

BUKU SAKU
FARMAKOTERAPI
JANTUNG



Oleh :

Ikhwan Yuda Kusuma, S.Farm., M.Si., Apt.

Peppy Octaviani Dian Megasari, M.Sc., M.H., Apt.

Sunarti, M.Sc., Apt.



BUKU SAKU FARMAKOTERAPI JANTUNG

Oleh:

Ikhwan Yuda Kusuma, S.Farm., M.Si., Apt.
Peppy Octaviani Dian Megasari, M.Sc., M.H., Apt.
Sunarti, M.Sc., Apt.

&

Tim Penyusun:
Agusti Wahyu Lestari
Dewi Wakhyuni
Gita Ahaba Oktavia
Madya Ratri Nurfadilah
Rafi Firman Khaqiqi

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, puji syukur kami panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah memberikan petunjuk dan kekuatan sehingga buku saku Farmakoterapi Jantung ini dapat terselesaikan.

Buku saku Farmakoterapi Jantung ini membahas berbagai penyakit jantung beserta terapinya. Materi dalam buku ini diharapkan dapat memudahkan pembaca untuk mendapatkan gambaran mengenai penyakit jantung beserta terapinya dan dapat membantu menambah referensi dan bahan bacaan bagi mahasiswa ditengah keterbatasan sumber bacaan tentang farmakoterapi jantung dalam bahasa Indonesia. Selain itu, penulis mencoba banyak memberikan ilustrasi-ilustrasi yang memudahkan pemahaman.

Penulis mengucapkan banyak terimakasih kepada rekan sejawat yang telah memberikan banyak kritik dan sarannya yang mendukung dalam penyusunan buku ini. Juga kepada mahasiswa yang telah banyak memberi inspirasi untuk melengkapi buku ini lewat diskusi-diskusi maupun pertanyaan yang kritis. Kritik dan saran membangun senantiasa kami nantikan guna penyempurnaan buku ini.

Purwokerto, 2020

Buku Saku Farmakoterapi Jantung

Penulis:

Ikhwan Yuda Kusuma, S.Farm, M.Si, Apt.

Peppy Octaviani Dian Megasari, M.Sc., M.H., Apt.

Sunarti, M.Sc., Apt.

Tim Penyusun:

Agusti Wahyu Lestari

Dewi Wakhyuni

Gita Ahaba Oktavia

Madya Ratri Nurfadilah

Rafi Firman Khaqiqi

Desain Sampul dan tata letak: Ikhwan Yuda Kusuma, S.Farm, M.Si, Apt.

Editor: Mariah Ulfah, S.Si.T, S.Kep, Ns, M.Kes

Penyunting: Indra Sukma Subagio, SE, M.Ak

Penerbit

UHB Press

Jl. Raden Patah, No. 100, Ledug, Kembaran Kabupaten Banyumas,

Telp: 0281-6843493, Email: lppm@uhb.ac.id

Anggota Asosiasi Penerbit Perguruan Tinggi Indonesia (APPTI)

Ikhwan Yuda K, dkk

Buku Saku Farmakoterapi Jantung

-Ed.1, Cet.1-Purwokerto: UHB Press 2020

v+268 hlm;15x23 cm

ISBN: 978-602-60566-4-1

Hak Cipta dilindungi undang-undang

Dilarang memperbanyak buku saku ini dalam bentuk apapun tanpa ijin tertulis dari penerbit

Undang-undang Republik Indonesia Nomor 19 Tahun 2002 tentang Hak Cipta

Lingkup Hak Cipta

Pasal 2:

1. Hak Cipta merupakan hak eksklusif bagi Pencipta atau Pemegang Hak Cipta untuk mengumumkan atau memperbanyak ciptaannya, yang timbul secara otomatis setelah suatu ciptaan dilahirkan tanpa mengurangi pembatasan menurut peraturan perundang-undangan yang berlaku.

Ketentuan Pidana

Pasal 72:

1. Barangsiapa dengan sengaja atau tanpa hak melakukan perbuatan sebagaimana dimaksudkan dalam Pasal 2 ayat (1) atau pasal 49 ayat (1) dan (2) dipidanakan dengan pidana penjara masing-masing paling singkat 1 (satu) bulan dan/atau denda paling sedikit Rp1.000.000,00 (satu juta rupiah), atau pidana penjara paling lama 7 (tujuh) tahun dan/atau denda paling banyak Rp 5.000.000.000,00 (lima miliar rupiah).
2. Barangsiapa dengan sengaja menyiarkan, memamerkan, mengedarkan, atau menjual kepada umum suatu ciptaan atau barang hasil Pelanggaran Hak Cipta atau Hak Terkait sebagaimana dimaksudkan dalam ayat (1) dipidanakan dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp 500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	v
CARDIOVASCULAR TESTING	1
HENTI JANTUNG	6
HIPERTENSI	12
GAGAL JANTUNG KRONIK.....	35
GAGAL JANTUNG DEKOMPOSIT AKUT.....	62
JANTUNG ISKEMIK STABIL.....	86
ACUTE CORONARY SYNDROME.....	108
ARRHYTHMIA	133
TROMBOEMBOLI VENA (VTE).....	159
STROKE.....	175
DYSLIPIDEMIA	192
PERIPHERAL ARTERIAL DISEASE	205
ANGINA	213
SYOK	244
DAFTAR PUSTAKA	268

CARDIOVASCULAR TESTING

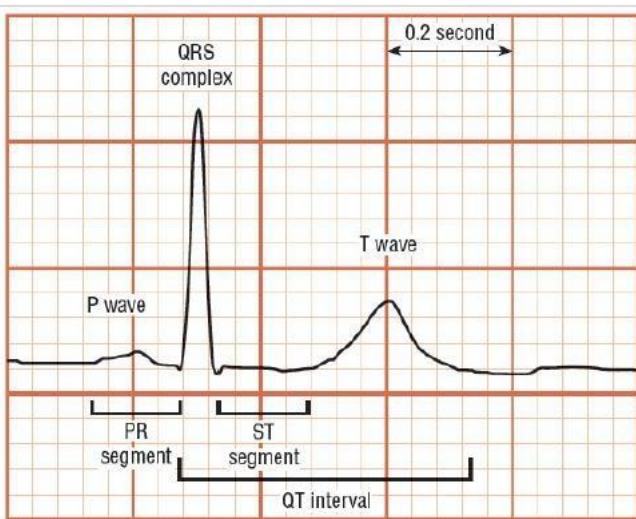
DEFINISI

Elektrokardiogram (EKG) merupakan rekaman grafis dari potensial listrik yang dihasilkan oleh jantung. Sinyal-sinyal dideteksi dengan alat berupa elektroda logam yang dilekatkan oleh ekstremitas serta dinding dada, kemudian diamplifikasi dan dicatat oleh alat kardiografi. Sadapan (lead) pada EKG secara aktual menunjukkan perbedaan instan pada potensial antar elektroda ini.

Meluasnya penggunaan EKG semakin banyak meluas karena merupakan pemeriksaan ninivasif, mudah, murah, dan sesuai untuk latar belakang klinis. Selain berguna dalam mendeteksi aritmia, gangguan konduksi, dan iskemia miokard, elektrokardiografi dapat menggungkapkan temuan-temuan lain yang dapat mengancam jiwa.

Pada analisis suatu EKG yang akurat membutuhkan pemahaman yang komprehensif dan ketelitian. Usia, jenis kelamin, dan status klinis pasien harus slalu dipertimbangkan. Banyak tanda tanda hasil EKG dalam suatu interpretasi dilakukan pendekatan yang sistematis.

CARA MEMBACA EKG

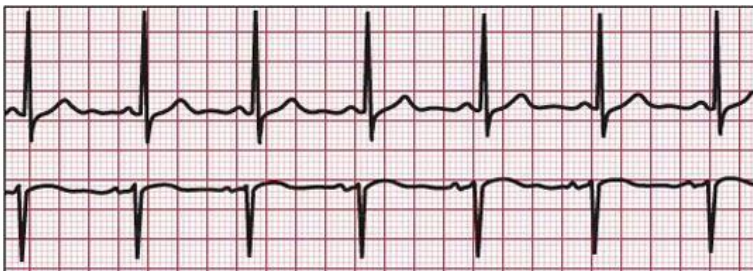


Gambar 1. Bentuk gelombang EKG diberi label berdasarkan abjad dan dibaca dari kiri ke kanan. Gelombang P mewakili depolarisasi atrium. Segmen PR dibuat dengan jalannya impuls melalui simpul atrioventrikular dan cabang-cabangnya. Kompleks QRS mewakili repolarisasi listrik ventrikel. Gelombang T dihasilkan dari depolarisasi ventrikel. fase dataran tinggi yang disebut segmen ST memanjang dari ujung kompleks QRS ke awal gelombang T. Segmen ST meningkat dengan iskemia transmural (ketebalan penuh) dan mengalami depresi iskemia. Interval QT diukur dari awal kompleks QRS hingga akhir T gelombang termasuk waktu yang diperlukan untuk depolarisasi dan repolarisasi ventrikel. Berikut beberapa poin yang perlu dianalisis dengan teliti pada suatu interpretasi EKG, yaitu :

- a. Ritme atau irama jantung Menentukan Irama Jantung

Karakteristik sinus ritme:

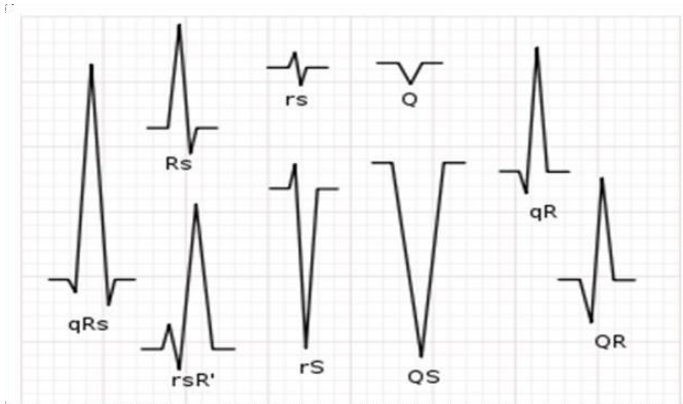
 1. Laju : 60-100x/menit
 2. Ritme:Interval P-P reguler, interval R-R reguler
 3. Gelombang P:Positif (upright) di sadapan II, selalu diikuti kompleks QRS
 4. PR interval :0,12-0,20 detik dan konstan dari *beat to beat*
 5. Durasi QRS :< 0,10 detik kecuali ada gangguan konduksi intraventrikel



Gambar 2. menunjukkan suatu ritme jantung dengan perbedaan jarak P. Jika dalam suatu laju QRS <60x/menit disebut sinus bradikardia dan jika >100x/menit disebut

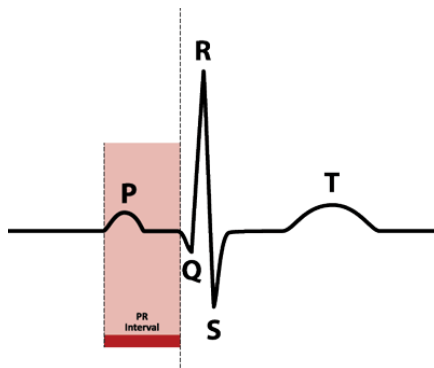
sinus takikardi.

b. Frekuensi (Laju QRS)



Gambar 3. Durasi kompleks QRS menunjukkan waktu yang diperlukan oleh eksitasi untuk menyebar melalui ventrikel. Durasi QRS normal adalah 0,12 dtk (120 mdtk) (tiga kotak kecil) atau kurang. Pada gangguan konduksi, durasi ini lebih lama dan menyebabkan kompleks QRS melebar.

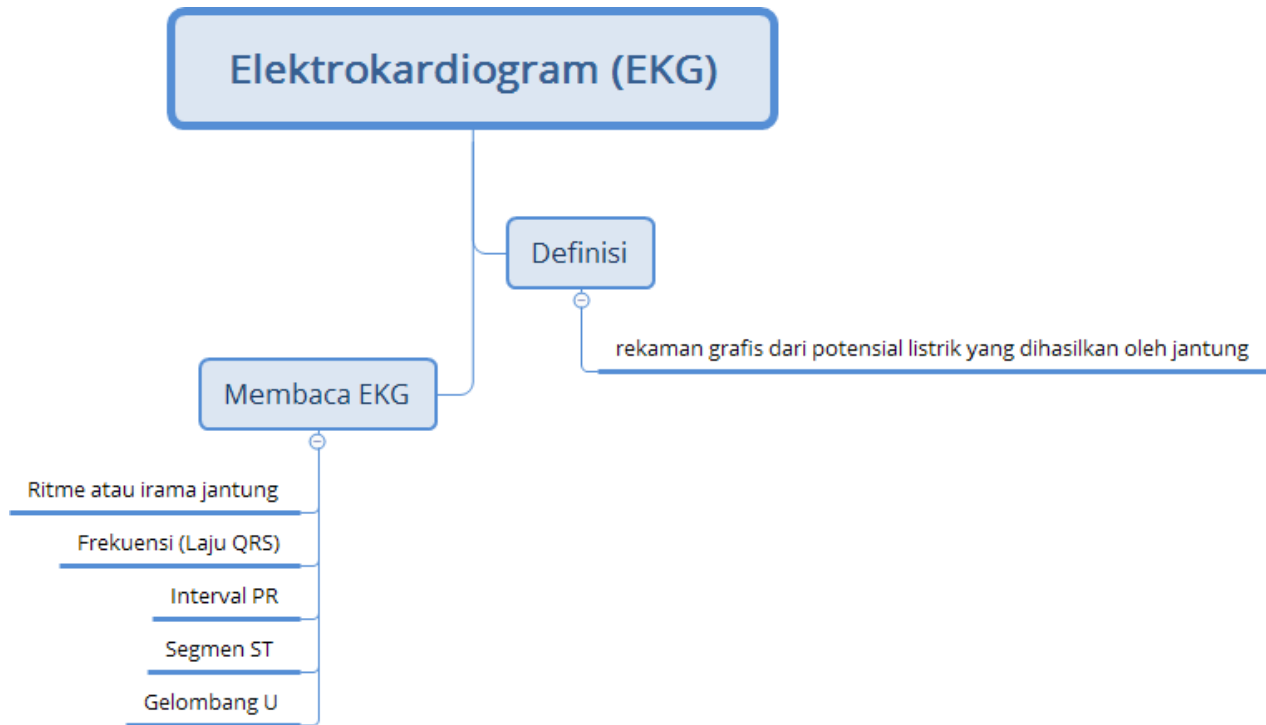
- c. Morfologi gelombang P (cari tanda kelainan atrium kiri atau atrium kanan)
- d. Interval PR



Interval PR normal adalah 0,12-0,2 dtk (120-200 mdtk), atau tiga sampai lima kotak kecil. Kebanyakan

waktu tersebut terpakai oleh pelambatan di nodus AV (Gbr 1.5). Jika interval PR amat pendek, berarti atrium terdepolarisasi di dekat nodus AV atau terjadi konduksi cepat yang abnormal dari atrium ke ventrikel

- e. Kompleks QRS:
 - 1. Aksi jantung
 - 2. Amplitudo (cari tanda hipertrofi ventrikel kiri/ventrikel kanan)
 - 3. Durasi
 - 4. Morfologi (ada atau tidak gelombang Q patologis atau gelombang R tinggi di v1)
- f. Segmen ST (apakah ada tanda iskemia, injuri atau infark miokard)
- g. Gelombang T
- h. Interval QT
- i. Gelombang U



HENTI JANTUNG

DEFINISI

Henti jantung didefinisikan sebagai penghentian aktivitas mekanis jantung dengan tidak adanya tanda-tanda sirkulasi (mis., denyut nadi yang terdeteksi, tidak responsif, dan apnea) .

EPIDEMIOLOGI

Pada pasien dewasa, henti jantung biasanya hasil dari perkembangan aritmia. Temuan serupa telah diamati dengan henti jantung di rumah sakit. Satu studi dari 411 A.S. rumah sakit termasuk sekitar 52.000 pasien dewasa mengungkapkan kejadian VF dan PVT Masing- masing 7,3% dan 16,8%. Pasien dengan VF / PVT lebih cenderung mengalami miokard infark (MI) sebagai faktor prearrest langsung, sedangkan gagal napas akut dan hipotensi adalah faktor langsung yang lebih umum ditemukan pada pasien dengan PEA / asistol.

ETIOLOGI

Temuan klinis paling umum pada pasien dewasa yang menderita henti jantung adalah penyakit arteri koroner terhitung sekitar 80% dari kematian jantung mendadak. Kira-kira 10% hingga 15% kematian mendadak akibat terjadi kardiomiopati (mis., kardiomiopati hipertrofi, melebar kardiomiopati), dan sisanya 5% sampai 10% terdiri dari struktur yang abnormal kondisi jantung bawaan atau pasien dengan jantung yang secara struktural normal tetapi tidak normal. Namun, banyaknya (dua per tiga pasien) henti jantung adalah dengan tanda klinis pertama penyakit arteri koroner tanpa tanda atau gejala sebelumnya.

PATOFISIOLOGI

Cardiac arrest pada orang dewasa umumnya terjadi akibat aritmia. Pada aritmia terjadi fibrilasi ventrikel (VF) dan takikardi ventrikel tanpa denyut (PVT). Sedangkan pada anak-anak, cardiac arrest seringkali menjadi akhir dari kondisi syok progresif atau gagal pernafasan.

Ada dua kondisi patofisiologis yang jelas berbeda terkait dengan henti jantung. Pertama adalah henti jantung primer dimana darah arteri biasanya teroksigenasi sepenuhnya pada saat itu menangkap. Yang kedua adalah henti jantung sekunder akibat gagal pernapasan di mana kurangnya ventilasi menyebabkan hingga hipoksemia berat, hipotensi, dan henti jantung sekunder.

CIRI KLINIS

Henti jantung ditandai dengan penghentian aktivitas mekanis jantung. Tanda dan gejalanya dalam pengaturan jantung ditandai dengan, kegelisahan, nyeri dada, mual, muntah, sesak, nafas pendek dan diaphoresis dapat mendahului peristiwa. Tanda-tanda fisik lain dapat berupa hipotensi, takikardi, sianosis, hipotermia serta suara jantung dan patu-paru yang sulit terdengar.

TERAPI

A. Tujuan Terapi

Cardiopulmonary resuscitation (CPR) adalah upaya untuk mengembalikan sirkulasi spontan dengan melakukan kompresi dada (untuk mengembalikan ambang batas aliran darah, khususnya ke organ vital) dengan atau tanpa ventilasi. Ada dua teori yang diajukan yang menggambarkan mekanisme aliran darah selama CPR. Teori satu dikenal sebagai teori pompa jantung dan didasarkan dengan penekanan aktif

pada jantung antara dada dan tulang belakang sehingga menciptakan aliran. Teori kedua adalah teori pompa toraks ini berdasarkan pada perubahan tekanan intratoraks yang disebabkan oleh penekanan di dada.

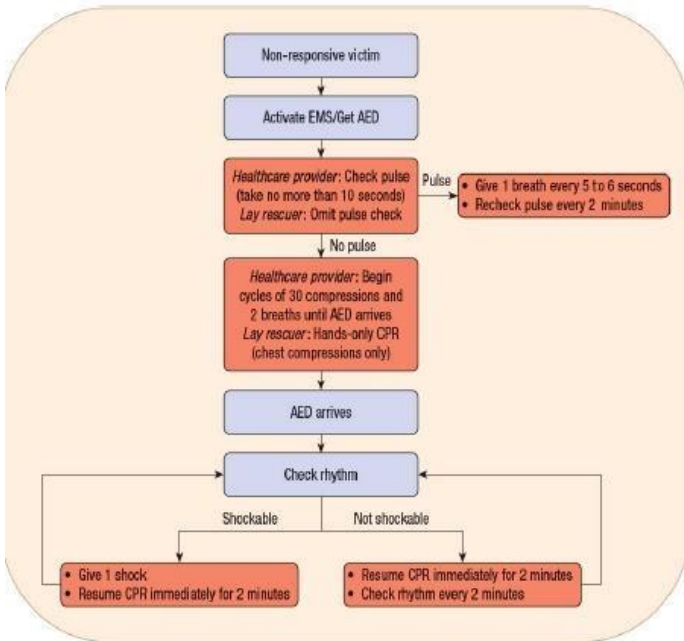


FIGURE 2-1 Treatment algorithm for adult cardiac arrest: basic life support (BLS).

Gambar 1. Algoritma penanganan Cardiac Arrest pada dewasa

B. Terapi Farmakologi

1. Simtomatik

Simptomatik terus menjadi agen farmakologis pertama yang diberikan pengaturan henti jantung. Tujuan utama dari terapi syptomimetic adalah untuk meningkatkan tekanan perfusi serebral dengan meningkatkan vasokonstriksi arteri sistemik dan koroner dalam keadaan aliran darah

yang rendah pada saat CPR. Epinefrin menjadi obat lini pertama untuk kondisi VF, PVT, asistol, dan PEA. Bekerja sebagai agonis reseptor α dan β yang menyebabkan vasokonstriksi. Keefektifannya terutama melalui efek α -nya, terutama aktivitas α_2 . Dosis dewasa standart yaitu 1mg yang diberikan melalui intravenous push (IVP) setiap 3- 5menit. Dapat dilakukan peningkatan dosis hingga 0,2mg/kg dengan pertimbangan.

2. Vasopresin

Vasopresin dapat digunakan sebagai lini pertama pengobatan pada kondisi VF dan PVT selain epinefrin. Bekerja dengan menjadi vasokonstriktor yang potensial yang meningkatkan tekanan darah serta resistensi vaskular sistemik. Kelebihan dalam penggunaan vasopresin ini adalah tidak mengurangi efek vasokonstriksi epinefrin pada metabolik asidosis yang terjadi pada CPR dan stimulasi reseptor β oleh epinefrin dapat meningkatkan kebutuhan oksigen miokardium dan menyulitkan fase setelah CPR. Uji klinik membuktikan vasopresin bermanfaat untuk pasien henti jantung diluar rumah sakit atau serangan yang terjadi setelah asistol ,yaitu suatu kondisi hilangnya efek katekolamin karena adanya asidosis.

3. Antiaritmia

Alasan penggunaan dari agen antiaritmia setelah kegagalan defibrilasi dan pemberian vasopresor adalah untuk mencegah terjadinya atau berulangnya VF dan PVT dengan meningkatkan nilai ambang fibrilasi. Obat atiaritmia yang digunakan yaitu Amiodaron. Amiodaron merupakan obat pilihan untuk tindakan sekunder. Dosis awal dewasa adalah 300mg yang dilarutkan

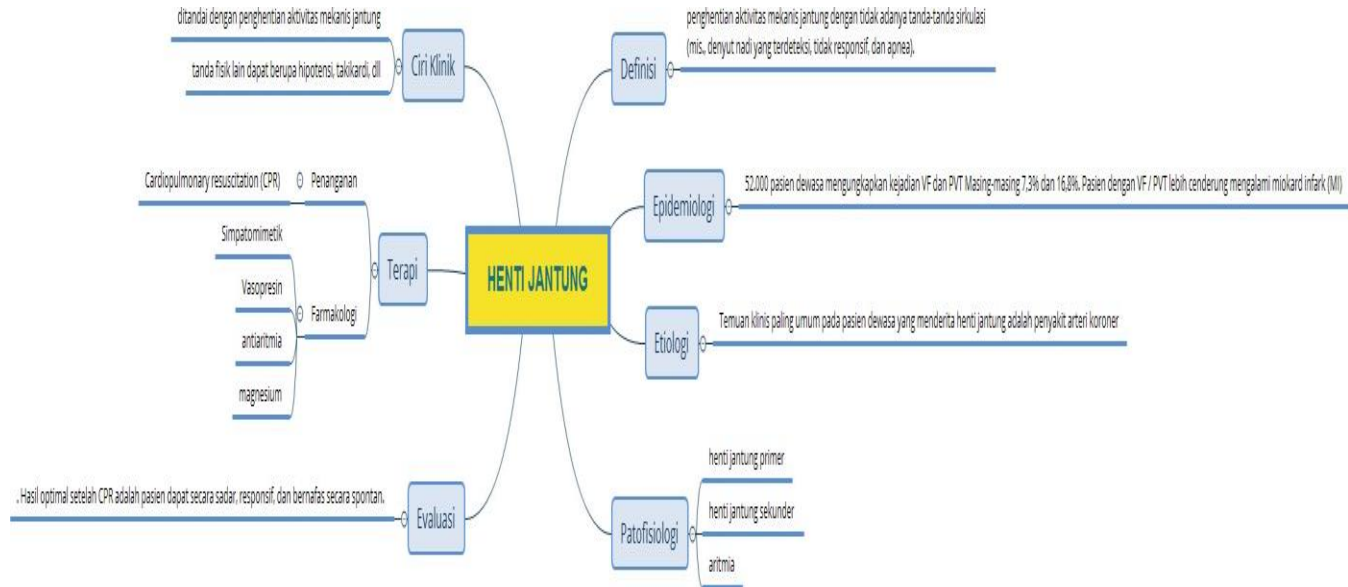
dalam 20-30ml cairan NaCl 0,9% normal atau larutan 5% dextrosa dalam air dan diinfus cepat secara iv (diatas 10 menit). Dosis tambahan sebanyak 150mg dapat diberikan melalui infus cepat untuk VF dan PVT yang berulang atau refraktori, diikuti dengan infus 1mg/menit selama 6 jam, dan kemudian 0,5mg/menit hingga mencapai dosis maksimal sehari yaitu 2g.

4. Magnesium

Pemberian magnesium hanya diberikan jika rendahnya konsentrasi serum magnesium diduga sebagai penyebab aritmia. Magnesium sulfat dilarutkan dalam 100ml 5% dextrosa dalam air dan diberikan secara iv selama 1-2menit.

EVALUASI

1. Pemantauan hasil terapi harus dilakukan saat resusitasi dan setelah resusitasi. Hasil optimal setelah CPR adalah pasien dapat secara sadar, responsif, dan bernafas secara spontan.
2. Dokumentasi denyut jantung, tekanan darah yang diukur selama resusitasi dan setelahnya. Hal ini sangatlah penting untuk penentuan intervensi yang dibutuhkan.
3. Diperlukannya penelitian laboratorium sangat diperlukan diantaranya adalah 12-lead ECG, portable chest X-ray, pengukuran kadar gas darah di arteri, dan determinasi kimia darah.



HIPERTENSI

DEFINISI

Hipertensi adalah kenaikan tekanan darah arterial yang bertahan. The Joint National Committee (JNC) tentang Pencegahan, Deteksi, Evaluasi, dan Pengobatan pedoman Tekanan Darah Tinggi (JNC-VIII) menggolongkan tekanan darah pada orang dewasa seperti Tabel 1.

Tabel 1. Klasifikasi Tekanan darah pada Orang Dewasa

BLOOD PRESSURE CATEGORY	SYSTOLIC mm Hg (upper number)		DIASTOLIC mm Hg (lower number)
NORMAL	LESS THAN 120	and	LESS THAN 80
ELEVATED	120 – 129	and	LESS THAN 80
HIGH BLOOD PRESSURE (HYPERTENSION) STAGE 1	130 – 139	or	80 – 89
HIGH BLOOD PRESSURE (HYPERTENSION) STAGE 2	140 OR HIGHER	or	90 OR HIGHER
HYPERTENSIVE CRISIS (consult your doctor immediately)	HIGHER THAN 180	and/or	HIGHER THAN 120

Pasien dengan nilai diastolic blood pressure (DBP) <90 mmHg dan systolic blood pressure (SBP) \geq 140 mmHg mempunyai hipertensi terbatas pada sistolik. Krisis hipertensi (Tekanan Darah >180/120 mmHg) dapat dikategorikan sebagai hipertensi gawat darurat (*hypertensive emergency*), dimana terjadi peningkatan tekanan darah secara akut dan progresif terhadap kerusakan organ, atau hipertensi urgensi (*hypertensive urgency*) dimana terjadi peningkatan tekanan darah tanpa akut dan tanpa menyebabkan kerusakan organ.

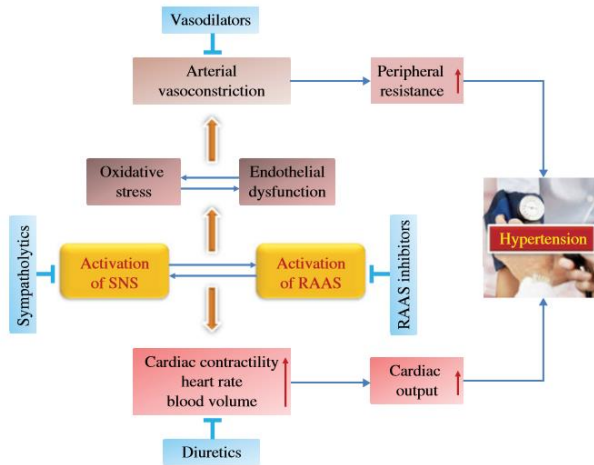
EPIDEMIOLOGI

Hipertensi merupakan salah satu penyebab utama mortalitas dan morbiditas di Indonesia. Menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskedas) tahun 2018 menunjukkan prevalensi penyakit hipertensi berdasarkan hasil pengukuran pada penduduk umur \geq 18 tahun sejak 2013-2018

meningkat menjadi 34,1% dibandingkan dengan Riskedasa tahun 2013 lalu yang hanya mencapai 25,8% sehingga tatalaksana penyakit ini merupakan intervensi yang sangat umum dilakukan di berbagai tingkat fasilitas kesehatan.

PATOFISIOLOGI

Hipertensi adalah kelainan heterogen yang bisa muncul dari penyebab spesifik (hipertensi sekunder) atau dari mekanisme patofisiologi yang tidak diketahui penyebabnya (hipertensi primer atau esensial). Hipertensi sekunder terjadi pada kurang dari 5% kasus, dan kebanyakan disebabkan oleh renoparenchymal kronik atau penyakit renovascular. Kondisi lain yang menyebabkan hipertensi sekunder termasuk pheochromocytoma, sindroma Cushing, hipertiroid, hiperparatiroid, aldosteronisme primer, kehamilan, peningkatan tekanan intercranial, dan koarktasi (penyempitan) aorta. Beberapa obat yang bisa menaikkan tekanan darah termasuk kortikosteroid, estrogen, amfetamin/anorexians, MAO inhibitor, dekonjestan oral, venlafaxine, siklosporin, NSAID, dan hormon tiroid. Penyebab utama kematian pada pasien hipertensi adalah kejadian cerebrovascular, cardiovascular, dan gagal ginjal. Kemungkinan untuk kematian prematur berkaitan dengan tingkat keparahan naiknya tekanan darah.



Penargetan obat berbasis mekanisme dalam pengobatan hipertensi. Digambarkan adalah situs bertindak dari empat kategori obat antihipertensi sepanjang proses patofisiologis perkembangan hipertensi. RAAS, sistem renin-angiotensin-aldosteron; SNS, sistem saraf simpatik.

CIRI KLINIK

1. Pasien dengan hipertensi primer uncomplicated biasanya awalnya asimtomatik.
2. Pasien dengan hipertensi sekunder biasanya mengeluh mengenai simtom yang dari situ bisa dicari penyebabnya. Pasien dengan pheochromocytoma bisa mempunyai riwayat sakit kepala paroksimal, berkeringat, takikardi, palpitasi, pusing orthostatik, atau sinkop. Pada aldosteronisme primer, simtom hipokalemik kejang otot dan merasa lemah bisa muncul. Pasien dengan hipertensi sekunder karena sindroma Cushing bisa mengeluh beratnya bertambah, poliuria, edema, menstruasi tidak teratur, sering muncul jerawat, atau otot yang lemah.

DIAGNOSIS

1. Suatu tanda hipertensi primer pada pemeriksaan fisik adalah kenaikan tekanan darah. Diagnosis hipertensi harus berdasarkan pada rerata dua/lebih pemeriksaan yang diambil tiap dua/lebih kunjungan. Pada perkembangannya, tanda kerusakan organ mulai muncul, terutama terkait pada perubahan patologis di mata, otak, jantung, ginjal, dan pembuluh darah perifer.
2. Pemeriksaan funduscopy bisa menunjukkan penyempitan arteriolar, penyempitan arteriolar focal, *arteriovenous nicking*, dan hemorrhage retina, exudates, dan infark. Munculnya papilledema mengindikasikan hypertensive emergency yang memerlukan perawatan secepatnya.
3. Pemeriksaan cardiopulmonal bisa menunjukkan denyut jantung atau ritme yang abnormal, hipertropi ventrikular, *precordial heave*, murmur (suara jantung yang tidak biasa menandakan kelainan fungsional atau struktural), *third or fourth heart sounds*, dan rales (suara abnormal yang terdengar mengikuti suara respirasi normal).
4. Pemeriksaan vaskular perifer bisa mendeteksi bukti atherosclerosis, yang bisa muncul sebagai bruits (suara yang terdengar sewaktu diagnosa dengan stetoskop) aortic atau abdominal, pembesaran vena (karena tekanan internal), hilangnya denyut perifer, atau edema ekstremitas bawah.
5. Pasien dengan stenosis arteri renal bisa mempunyai bruit sistolik-diastolik yang abnormal.
6. Serum kalium rendah sebelum dimulainya terapi antihipertensi bisa menandakan hipertensi yang dirangsang oleh mineralokortikoid. Adanya protein, sel darah, dan *casts* di urine bisa mengindikasikan penyakit parenkim ginjal.
7. Tes laboratorium : Blood urea nitrogen (BUN) / serum

kreatinin, hitung sel darah lengkap, kandungan kimia serum (natrium, kalium, kreatinin, glukosa sewaktu puasa, albumin dan total kolesterol serta HDL-C), dan perkiraan laju filtrasi glomerulus (GFR) menggunakan Modifikasi Diet di Renal Disease (Persamaan MDRD) dan 12-lead ECG. Tes ini digunakan untuk menaksir faktor resiko lainnya dan untuk membuat data baseline untuk monitoring perubahan metabolik karena obat. Tes laboratorium yang lebih spesifik digunakan untuk mendiagnosa hipertensi sekunder. Plasma norepinefrin dan kadar metanefrin urin pada pheochromocytoma, plasma dan kadar urin aldosterone untuk aldosteronisme primer, dan aktivitas plasma renin, tes stimulasi kaptopril, renin vena renal, dan angiografi arteri renal untuk penyakit renovascular.

HASIL YANG DIINGINKAN

1. Tujuan umum perawatan hipertensi adalah mengurangi morbiditas dan mortalitas dengan cara intrusi terakhir yang mungkin.
2. Tekanan darah yang diinginkan adalah <140/90 mmHg untuk hipertensi tanpa komplikasi (*uncomplicated hypertension*); <140/90 untuk pasien dengan diabetes melitus, gangguan fungsi ginjal, atau gagal jantung; <140/90 untuk mereka dengan gangguan ginjal (CKD = Chronic Kidney Disease) dengan albuminuria persisten (> 30 mg ekskresi albumin urin per 24 jam).
3. Pada pasien hipertensi berusia < 60 tahun target tekanan darah ialah 140/90 mmHg, sedangkan usia >60 tahun ialah 150/90 mmHg.

Tabel 2. Target Tekanan Darah Pasien Hipertensi

Population	Blood Pressure Goal (Systolic/Diastolic)
< 60 years old	<140/90 mmHg
> 60 years old	<150/90 mmHg
Chronic Kidney Disease (CKD)	<140/90 mmHg
Diabetes	<140/90 mmHg

TERAPI

A. Terapi Non Farmakologi

Semua rencana perawatan sebaiknya dimulai dari perubahan gaya hidup, termasuk: (1) pengurangan berat jika berlebih; (2) membatasi asupan alkohol sampai ≤ 1 ons per hari; (3) meningkatkan aktivitas fisik aerobic; (4) mengurangi asupan natrium sampai $\leq 2,4$ g/hari (6 g/hari natrium klorida); (5) menjaga asupan yang cukup dari makanan untuk kalium, kalsium, dan magnesium; (6) mengurangi asupan lemak jenuh dan kolesterol dari makanan; dan (7) menghentikan merokok.

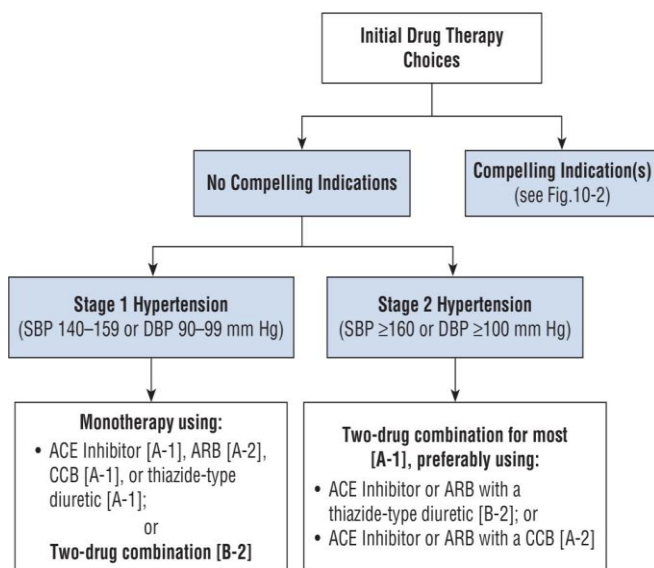
Modification	Recommendation	Approximate Systolic Blood Pressure Reduction (mm Hg)*
Weight loss	Maintain normal body weight (body mass index, 18.5–24.9 kg/m ²)	5–20 per 10-kg weight loss
DASH-type dietary patterns	Consume a diet rich in fruits, vegetables, and low-fat dairy products with a reduced content of saturated and total fat	8–14
Reduced salt intake	Reduce daily dietary sodium intake as much as possible, ideally to ≤ 65 mmol/day (1.5 g/day sodium, or 3.8 g/day sodium chloride)	2–8
Physical activity	Regular aerobic physical activity (at least 30 min/day, most days of the week)	4–9
Moderation of alcohol intake	Limit consumption to ≤ 2 drink equivalents per day in men and ≤ 1 drink equivalent per day in women and lighter-weight persons ^b	2–4

*Effects of implementing these modifications are time- and dose-dependent and could be greater for some patients.

^bOne drink equivalent is equal to 1.5 oz (~45 mL) of 80-proof distilled spirits (e.g., whiskey), a 5 oz (~150 mL) glass of wine (12%), or 12 oz (~350 mL) of beer.

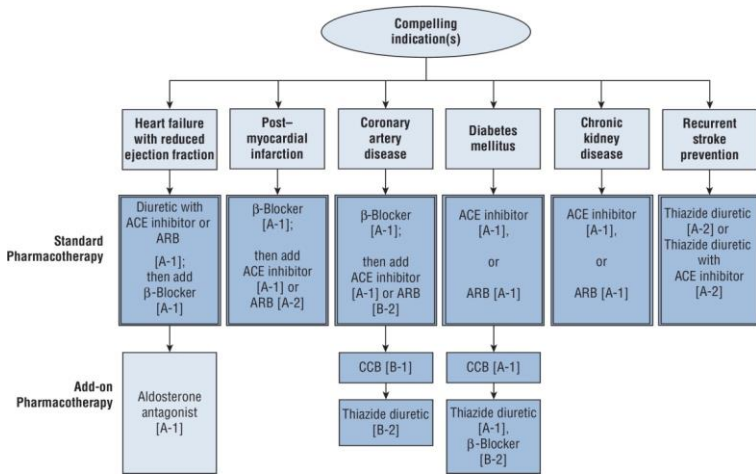
B. Terapi Farmakologi

Pemilihan obat sebaiknya berdasarkan pada bukti ilmiah untuk efek pada pengurangan morbiditas dan mortalitas, keamanan, biaya, dan adanya penyakit lain dan faktor resiko lain.



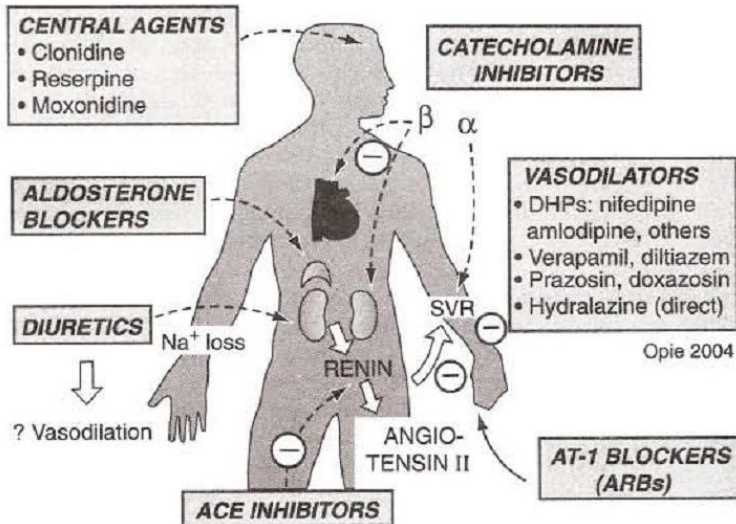
Tabel 4. Algoritma Terapi Hipertensi.

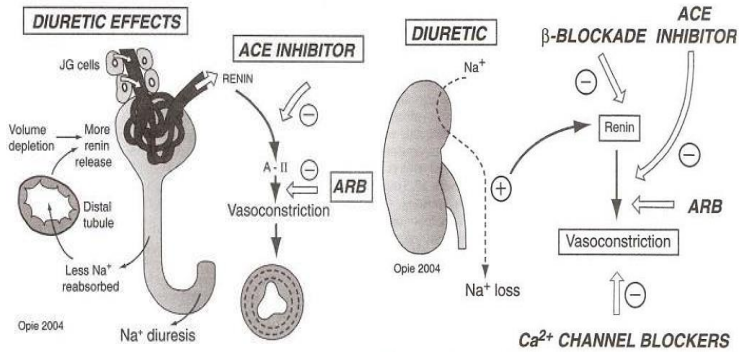
Rekomendasi terapi obat dinilai dengan kekuatan rekomendasi dan kualitas *evidence* (bukti, dalam tanda kurung). Kekuatan rekomendasi: A, B, C masing-masing adalah bukti yang baik, sedang, dan buruk untuk mendukung rekomendasi. Kualitas bukti: bukti dari lebih dari satu pengujian secara acak, percobaan terkontrol; (2) bukti dari setidaknya satu percobaan klinis yang dirancang dengan baik dengan pengacakan, dari studi kohort atau *case-controlled studies*, atau *dramatic results* dari eksperimen yang tidak terkontrol atau analisis subkelompok; (3) *evidence* atau bukti dari opini berdasarkan pengalaman klinis, studi deskriptif, atau laporan komunitas ahli. (ACE, angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin receptor blocker; CCB, calcium channel blocker; DBP, diastolic blood pressure; SBP, systolic blood pressure).



Tabel 5. Obat Hipertensi dengan Indikasi Penyakit Penyerta. Indikasi pada penyakit penyerta direkomendasikan berdasarkan bukti dari hasil studi/pedoman klinis yang ada (ACE, enzim pengonversi angiotensin; ARB, angiotensin receptor blocker; CCB, calcium channel blocker).

OBAT ANTIHIPERTENSI





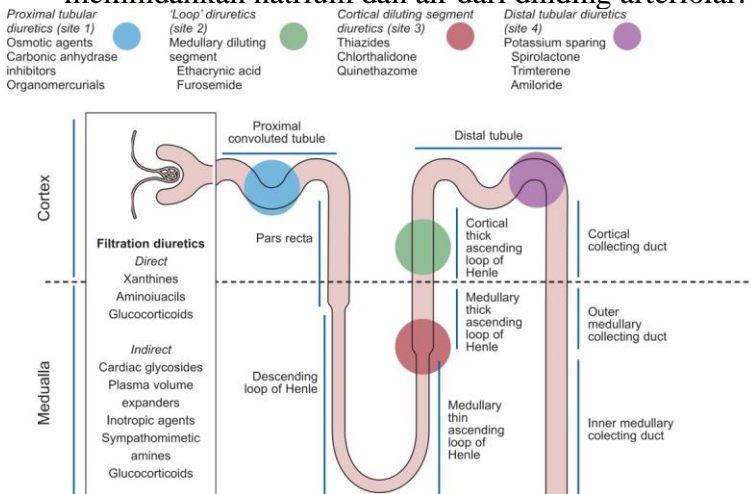
Gambar 5. Mekanisme Diuretik

Diuretik bekerja dengan melepaskan ion natrium, dan menyebabkan peningkatan reaktif dalam sirkulasi renin yang menyebabkan vasokonstriksi yang dimediasi angiotensin. Oleh karena itu, diuretik mampu dikombinasikan dengan β -blocker, yang menghambat pelepasan renin, dengan ACE inhibitor yang menghambat pembentukan angiotensin-II, dan bersama dengan angiotensin receptor blocker (ARB), serta antagonis kalsium (CCBs), yang secara langsung diinduksi diuretik sehingga mampu mengatasi vasokonstriksi. Kombinasi diuretik dan ACE inhibitor ini sangat baik, ACE inhibitor mampu mengurangi efek metabolik karena diuretik.

DIURETIKA

- a. Thiazide umumnya merupakan diuretik pilihan untuk perawatan hipertensi, dan semuanya sama-sama efektif untuk menurunkan tekanan darah. Pada pasien dengan fungsi ginjal yang baik (yaitu, glomerulus filtration rate, GFR, >30 /ml menit), thiazide menjadi lebih efektif daripada loop diuretic. Tetapi, jika fungsi ginjal menurun, natrium dan air terakumulasi, penggunaan loop diuretic perlu untuk melawan efek ekspansi volume dan natrium pada tekanan darah arterial.

- b. Diuretik hemat kalium adalah antihipertensi lemah ketika digunakan tunggal tapi memberikan efek aditif antihipertensi ketika digabungkan dengan thiazide atau loop diuretic. Lebih jauh, diuretik hemat kalium tidak mempunyai sifat menyebabkan kehabisan kalium dan magnesium seperti pada diuretik lain.
- c. Diuretik menurunkan tekanan darah dengan menyebabkan diuresis. Pengurangan pada volume plasma dan stroke volume yang dihubungkan dengan diuretik menurunkan cardiac output dan, sebagai hasilnya, tekanan darah. Penurunan awal pada cardiac output menyebabkan peningkatan untuk kompensasi pada tahanan vascular perifer. Dengan terapi diuretik kronik, volume cairan ekstraseluler dan volume plasma kembali hampir ke level sebelum perawatan (pretreatment), dan tahanan vascular perifer jatuh di bawah baseline pretreatment. Pengurangan pada tahanan vascular perifer bertanggungjawab untuk efek hipotensi jangka panjang. Telah dipostulatkan bahwa thiazides menurunkan tekanan darah dengan memindahkan natrium dan air dari dinding arteriolar.



Diuretik kuat
Diuretic kuat bekerja pada ansa henle bagian asenden pada denga epitel tebal dengan cara menghambat transport elektrolit Na ⁻ , K ⁻ , dan Cl ⁻ dari membrane lumen pada pars ascenden ansa henle karena itu reabsorpsi Na ⁺ /K ⁺ /Cl ⁺ menurun.
Diuretik hemat kalium
Diuretic hemat kalium ini bekerja pada hilir tubuli distal dan duktuskoligentes daerah korteks dengan cara menghambat reabsorpsi Na dan sekresi K dengan jalan antagonism kompetitif atau secara langsung.
Diuretik tiazid
Diuretic golongan tiazid ini bekerja pada tubuli distal dengan cara menghambat reabsorpsi NaCl. Tiazid mencegah perpindahan Na ⁺ dan Cl ⁻ pada lapisan korteks saluran tubulus distal. Tiazid memiliki aksi yang lebih lemah daripada loop diuretic karena sisi nefron lebih sedikit menyerap Na ⁺ dibandingkan lapisan tubulus yang naik. Apabila filtrasi gromelrulus menurun , maka lebih sedikit cairan yang sampai pada tubulus distal dan tiazid berefek sedikit pada Na ⁺ dan sekresi air.
Diuretik karbonik anhidrase
Diuretic ini bekerja pada tubuli proksimal dengan cara menghambat reabsorpsi bikarbonat. Zat ini membatasi enzim karbonhidrase di tubuli proksimal, sehingga disamping karbonat juga Na dan K dieksresikan lebih banyak. Akibat penghambatan di tubuli proksimal, maka tidak ada cukup ion H ⁺ untuk ditukarkan dengan Na
Diuretik osmotik
Obat jenis ini meningkatkan jumlah cairan tubuh yang disaring keluar oleh ginjal, sekaligus menghambat penyerapan cairan kembali oleh ginjal. Contoh obat diuretik jenis ini adalah mannitol

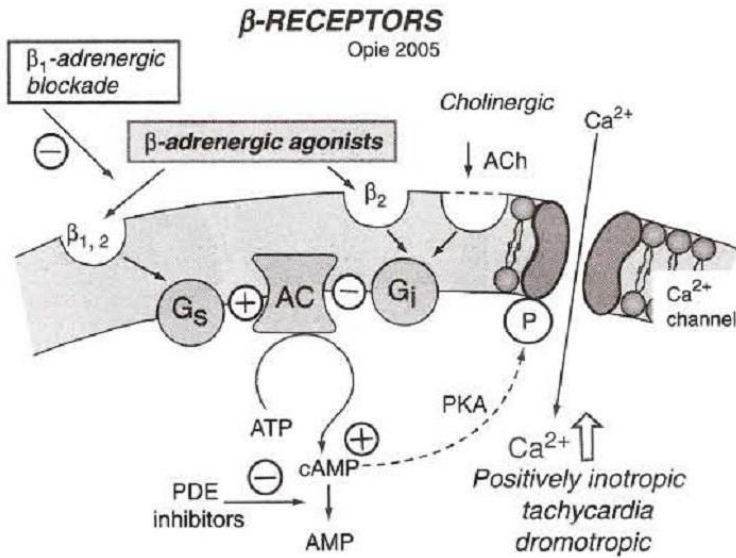
- d. Ketika diuretik digabungkan bersama dengan antihipertensi lain, efek aditif antihipertensi biasanya teramati karena mekanisme kerja yang independen.

Lebih jauh, banyak agen antihipertensi non diuretik merangsang retensi air dan natrium, yang berlawanan dengan efek diuretik.

- e. Efek samping thiazides termasuk hipokalemia, hipomagnesia, hiperkalsemia, hiperurisemia, hiperglisemia, hiperlipidemia, dan disfungsi seksual. Loop diuretic mempunyai efek lebih kecil pada serum lipid dan glukosa, tapi hipokalsemia bisa terjadi.
- f. Hipokalemia dan hipomagnesia karena diuretik bisa menyebabkan kejang otot. Cardiac aritmia juga bisa terjadi, terutama pada pasien yang menerima terapi digitalis, pasien dengan hipertrofi ventrikel kiri, dan mereka dengan penyakit iskemi jantung. Resiko hipokalemia dan efek metabolik lainnya dikurangi dengan membatasi dosis harian (seperti, 12,5-25 mg hydrochlorothiazide atau 25 mg chlorthalidone).
- g. Diuretik hemat kalium bisa menyebabkan hiperkalemia, terutama pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal atau diabetes, dan pasien yang menerima perawatan dengan ACE inhibitor, NSAID, atau suplemen kalium. Spironolakton bisa menyebabkan ginekomasti.

β -Adrenergic Blocker

Mekanisme hipotensi yang pasti dari β blocker masih belum jelas tapi melibatkan penurunan cardiac output melalui kronotropik negatif dan efek inotropik pada jantung dan inhibisi pelepasan renin dari ginjal.

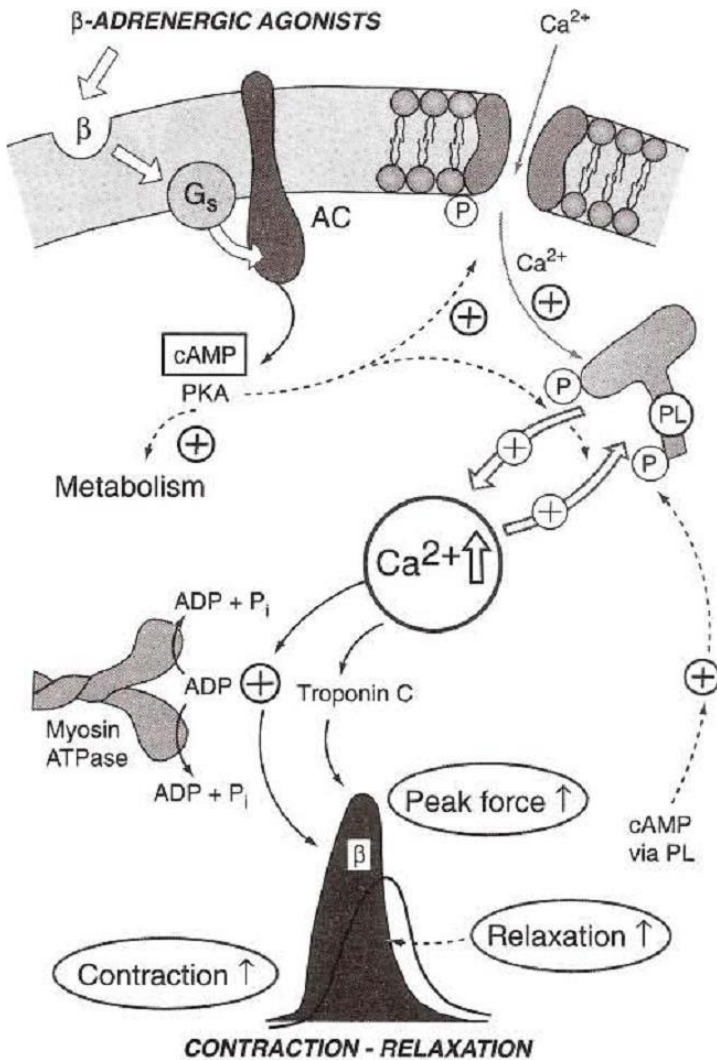


Gambar 5. Reseptor β -adrenergik adalah bagian dari sistem cyclase adenyl (adenyl). Sistem G-protein menghubungkan reseptor ke adenyl cyclase (AC), ketika G-protein berada dalam konfigurasi stimulatol (G_s atau G_{as}). Diganggu oleh G_i atau G_{ai} , pembentukan yang dihasilkan dari stimulasi muskarinik setelah aktivasi vagal. Ketika diaktifkan, adenyl siklase menghasilkan AMP siklik dari ATP. meningkatkan laju dan kekuatan kontraksi miokard dan peningkatan pengambilan kembali kalsium sitosol ke dalam retikulum sarkoplasma.

Reseptor β -adrenergik digabungkan ke adenil siklase (Ae) melalui stimulasi protein G. Siklik AMP (cAMP) mengaktifkan protein kinase A (PKA) untuk memfosforilasi (P) saluran kalsium sehingga kalsium yang masuk meningkat. Aktivitas adenyl cyclase dapat dikurangi dengan subunit penghambatan ACh yang menghambat protein G. AMP siklik dipecah oleh

fosfodiesterase (PDE) sehingga obat penghambat PDE memiliki efek simpatomimetik. Hipotesisnya bahwa stimulasi reseptor juga memberi sinyal melalui penghambatan G-protein, Gi sehingga memodulasi bahaya dari aktivitas adrenergik yang berlebihan

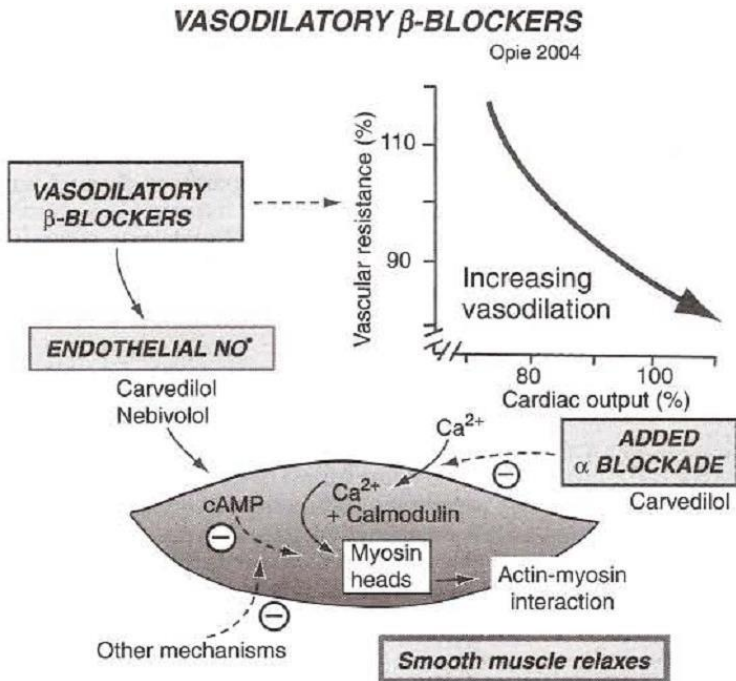
Mekanisme Kontraksi akibat Reseptor beta



Gambar 6. Sistem sinyal β -Adrenergik terlibat dalam efek inotropik dan lusitropik (peningkatan relaksasi) yang positif. Ini dapat dijelaskan dalam hal perubahan dalam siklus kalsium jantung. Ketika agonis β adrenergik berinteraksi dengan reseptor β , serangkaian perubahan yang dimediasi G-protein menyebabkan aktivasi adenilat siklase dan pembentukan *second messenger* adrenergik, siklik AMP (cAMP). Selanjutnya melalui protein kinase A merangsang metabolisme dan memfosforilasi (P, *phosphorylate*) kanal kalsium protein, sehingga meningkatkan pembukaan kanal ini, sehingga banyak ion Ca^{2+} masuk melalui saluran sarkolemmal (SL), untuk melepaskan lebih banyak ion Ca^{2+} dari retikulum sarkoplasma (SR). Dengan demikian, ion Ca^{2+} sitosolik juga meningkatkan laju pemecahan adenosin trifosfat (ATP) dan menjadi adenosin difosfat (ADP) dan fosfat anorganik (P_i , *inorganic phosphate*). Peningkatan aktivitas myosin ATPase dan peningkatan aktivasi troponin C menunjukkan tingkat peningkatan kontraksi. Peningkatan tingkat relaksasi (efek lusitropik) terkait dengan fosforilasi protein fosfolamban (PL, *phospholamban*), yang terletak di membran SR, yang mengontrol laju penyerapan kalsium ke dalam SR.

Meski ada perbedaan farmakodinamik dan farmakokinetik yang penting pada berbagai β blocker, tidak ada perbedaan pada efek klinik untuk antihipertensi. Bisoprolol, metoprolol, atenolol, dan asebutilolol adalah cardioselective pada dosis rendah dan mengikat lebih kuat pada reseptor β_1 daripada reseptor β_2 . sebagai hasil, agen-agen ini lebih jarang menyebabkan bronkospasma dan

vasokonstriksi dan bisa lebih aman dari β blocker non selective pada pasien dengan asma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), diabetes, dan penyakit vascular verifier.



Gambar 7. Mekanisme vasodilatasi dan efek. β -blocker vasodilatory cenderung mengurangi curah jantung yang berkurang saat resistensi vaskular sistemik turun. Mekanisme vasodilatasi meliputi α -blokade (carvedilol), mekanisme nonspesifik, dan aktivitas simpatomimetik intrinsik (ISA, *intrinsic sympathomimetic activity*). ISA, seperti pada pindolol, memiliki efek spesifik dalam meningkatkan ritme/tone simpatik rendah, seperti pada malam hari, dan meningkatkan denyut jantung nokturnal, yang mungkin tidak menguntungkan pada angina nokturnal atau angina tidak stabil. Cardioselektivitas adalah fenomena tergantung dosis, dan efeknya hilang

pada dosis lebih tinggi. Pindolol, penbutolol, carteolol, dan acebutolol mempunyai intrinsic sympathomimetic activity (ISA) atau aktivitas agonis parsial terhadap reseptor β . Ketika tonus simpatik rendah, seperti pada waktu istirahat, reseptor β distimulasi parsial, jadi denyut jantung istirahat, cardiac output, dan aliran darah perifer tidak dikurangi ketika reseptor diblock. Teorinya, obat ini bisa mempunyai keuntungan pada pasien dengan *borderline heart failure*, bradikardia sinus, atau mungkin penyakit vascular perifer. Tetapi, agen dengan ISA sebaiknya tidak digunakan karena bisa meningkatkan resiko infark myocardia.

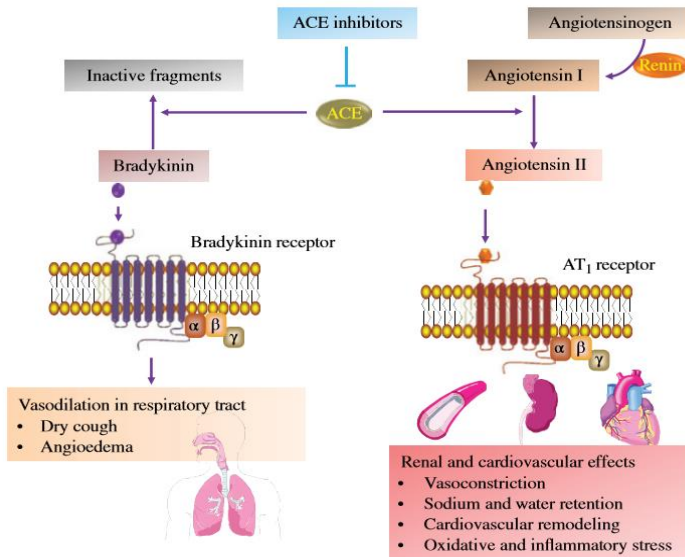
1. Ada perbedaan farmakokinetik diantara β blocker pada metabolisme lintas pertama (first pass metabolism, FPM), waktu paruh serum, derajat lipofilitas, dan rute eliminasi. Propranolol dan metoprolol mengalami FPM yang hebat. Atenolol dan nadolol, yang waktu paruhnya relatif panjang, diekskresikan melalui renal, dan dosisnya perlu disesuaikan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal. Bahkan meski waktu paruh β blocker lainnya lebih pendek, pemberian sekali sehari masih bisa efektif. β blocker berbeda pada sifat lipofilitasnya dan sehingga penetrasinya ke CNS.
2. Efek samping dari blokade β pada myocardium termasuk bradikardia, abnormalitas pada konduksi atrioventricular (AV), dan gagal jantung. Blokade β pulmonal bisa menyebabkan bronkospasme makin parah pada pasien asma atau CPOD. Blokade reseptor β_2 pada arteriolar otot polos bisa menyebabkan ekstremitas menjadi dingin dan memperburuk *claudication* yang terjadi dalam interval atau fenomena Raynaud karena penurunan aliran darah perifer.
3. Penghentian mendadak terapi β blocker bisa

menyebabkan unstable angina, infark myocardia, atau bahkan kematian pada pasien yang rentan terhadap kejadian iskemi myocardial. Pada pasien tanpa penyakit jantung koroner, penghentian tiba-tiba terapi β blocker bisa dihubungkan dengan sinus takikardia, sering berkeringat, dan malaise. Untuk alasan ini, merupakan tindakan bijak untuk menurunkan dosis secara bertahap selama 14 hari sebelum dihentikan.

4. Peningkatan serum lipid dan glukosa tampaknya hanya sementara dan mempunyai peran klinik yang kecil. β blocker meningkatkan level serum trigliserida dan menurunkan level HDL-C. β blocker dengan sifat α blocker (seperti, labetolol) tidak menghasilkan perubahan yang berarti pada konsentrasi serum lipid. Pada pasien dengan diabetes, β blocker mengurangi simtom hipoglisemia dan bisa memperpanjang durasi hipoglisemia. Sehingga, penggunaannya harus hati-hati pada diabetes yang dikontrol dengan ketat, dan agen cardioselective yang sebaiknya digunakan.

ACE Inhibitor

ACE didistribusikan secara luas di banyak jaringan, dengan beberapa tipe sel yang berbeda, tapi lokasi umumnya pada sel endotelial. Karena endotel vascular meliputi area yang luas, tempat utama produksi angiotensin II adalah pembuluh darah, bukan ginjal. ACE inhibitor menghalangi perubahan angiotensin I menjadi angiotensin II, suatu vasokonstriktor poten yang merangsang sekresi aldosteron. ACE inhibitor juga menghalangi degradasi bradikinin dan merangsang sintesis senyawa vasodilator lain, seperti prostaglandin E_2 dan prostasiklin. Fakta bahwa ACE inhibitor menurunkan tekanan darah pada pasien dengan plasma renin normal dan aktivitas ACE mengindikasikan pentingnya bradikinin dan mungkin produksi ACE di jaringan sebagai penyebab meningkatnya tahanan vascular perifer.



mekanisme molekuler aksi penghambat enzim pengonversi angiotensin (ACE) dalam kedokteran kardiovaskular. ACE inhibitor menurunkan pembentukan angiotensin II dengan menghambat ACE. Karena ACE juga memetabolisme bradykinin, molekul vasodilatasi, ACE inhibitor menyebabkan akumulasi bradykinin. Akumulasi molekul vasodilatasi ini di saluran pernapasan dapat menyebabkan sofa kering dan angioedema. Seperti yang ditunjukkan, baik reseptor AT₁ dan reseptor bradikinin adalah reseptor yang ditambah protein G

- a. ACE-I (*Angiotensin Converting Enzym Inhibitor*) merupakan salah satu golongan obat hipertensi yang membantu menurunkan tekanan darah. Golongan ACE-I merupakan obat lini pertama dalam terapi hipertensi. Contoh obat dari golongan ACEI-I adalah Captopril, Lisinopril, dan lain-lain.
- b. Analapril dan lisinopril diberikan sekali sehari, dan benazapril, captopril, fosinopril, moexipril, quinapril, ramipril, dan trandolapril bisa memberikan pengurangan tekanan darah selama 24 jam dengan

pemberian sekali atau dua kali sehari. Absorpsi captopril (tapi bukan enalapril atau lisinopril) berkurang 30-40% dengan adanya makanan di lambung.

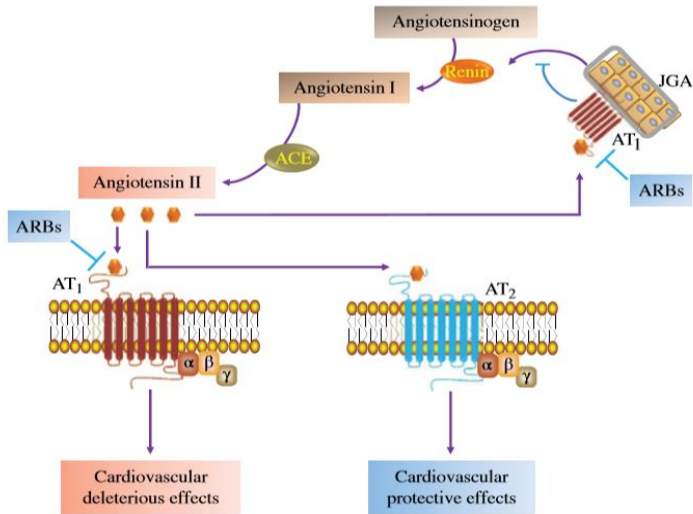
- c. Sekitar 10% pasien yang mengkonsumsi captopril mengalami kulit kemerahan, yang terkadang cepat hilang dengan dosis yang lebih kecil dan melanjutkan perawatan. Hilangnya kemampuan mengecap reversibel atau gangguan dalam pengecapan (dysgeusia) telah dilaporkan pada sekitar 6% pasien yang menerima captopril. Tingginya kejadian kulit kemerahan, dysgeusia, dan proteinuria dengan captopril dihubungkan dengan gugus sulfhydryl yang tidak terdapat di enalapril maupun lisinopril. Sekitar 10-20% pasien mengalami batuk yang sulit hilang pada pemberian ACE inhibitor; pasien ini bisa menerima antagonis reseptor angiotensin II sebagai pengganti.
- d. Hipotensi akut bisa terjadi pada onset terapi ACE inhibitor, terutama pada pasien yang natrium dan volume airnya berkurang banyak. Mungkin perlu untuk menghentikan diuretic dan mengurangi dosis agen antihipertensi lain sebelum memulai terapi. Penting untuk memulai terapi ACE inhibitor pada dosis rendah dengan penambahan secara titrasi.
- e. Efek samping paling serius dari ACE inhibitor adalah netropenia dan agranulocytosis, proteinuria, glomerulonephritis, gagal ginjal akut, dan angoiedema; efek ini terjadi pada <1% pasien. Pasien yang sebelumnya mengidap penyakit ginjal atau jaringan *connective* paling rentan terhadap efek samping ginjal dan hematologis. Pasien dengan stenosis arteri renal bilateral atau stenosis unilateral dari ginjal yang bekerja sendiri dan pasien yang tergantung pada efek vasokonstriksi dari angiotensin II

pada arterioli efferent paling rentan terhadap terjadinya gagal ginjal akut.

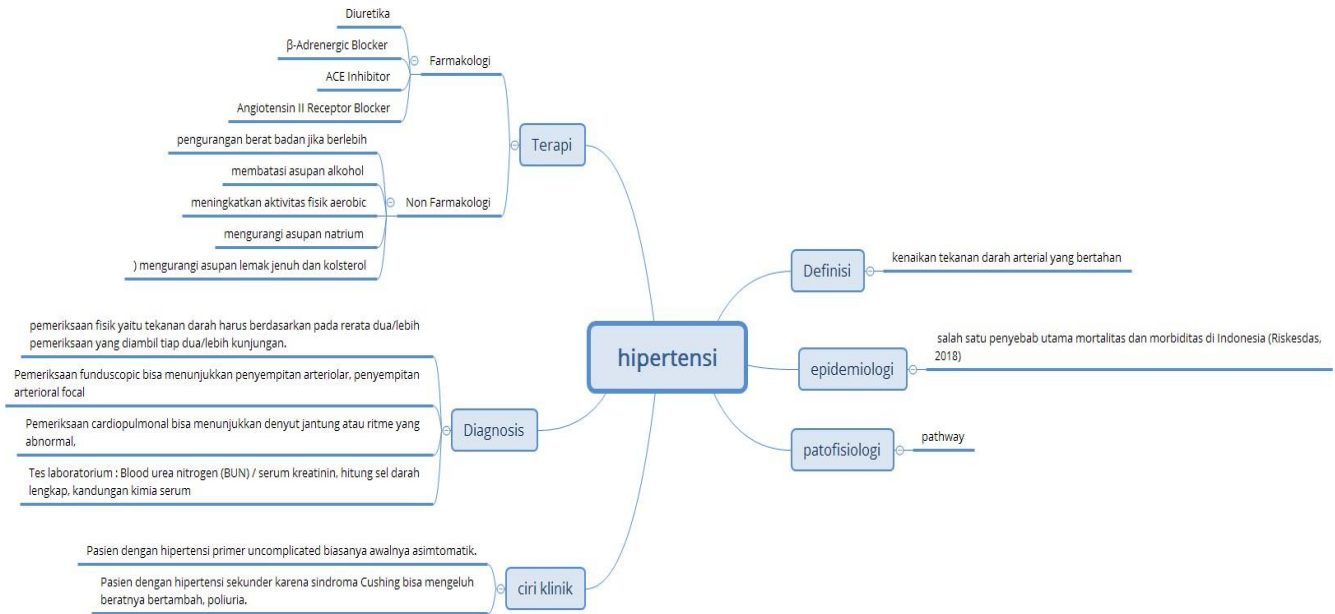
- f. Hiperkalemia terlihat umumnya pada pasien dengan penyakit ginjal atau diabetes melitus (terutama dengan asidosis renal tipe IV) atau pada pasien yang menerima NSAID, suplemen kalium, atau diuretik hemat kalium.
- g. ACE inhibitor tidak boleh diberikan selama kehamilan karena ancaman masalah neonatal yang serius, termasuk kegagalan ginjal dan kematian pada bayi, telah dilaporkan pada ibu yang mengkonsumsi agen ini selama trimester kedua dan ketiga.

Angiotensin II Receptor Blocker

Angiotensin II dihasilkan oleh jalur renin-angiotensin (yang melibatkan ACE) dan jalur alternatif yang menggunakan enzim lain seperti chymases. ACE inhibitor menghambat hanya jalur renin-angiotensin, sedangkan angiotensin II receptor blocker mengantagonis angiotensin II yang dibuat dari kedua jalur. Angiotensin II receptor blocker secara langsung menghambat reseptor AT₁ angiotensin yang memediasi efek angiotensin II (vasokonstriksi, pelepasan aldosteron, aktivasi simpatik, pelepasan antidiuretic hormone, dan konstriksi arterioli efferen dari glomerulus).



mekanisme molekuler aksi angiotensin receptor blockers (ARBs). Seperti yang diilustrasikan, reseptor AT₁ memediasi efek buruk kardiovaskular angiotensin II. Yang perlu diperhatikan adalah kelimpahan reseptor AT₂ yang relatif lebih rendah, dan dengan demikian, aktivasi reseptor AT₁ mendominasi. ARB memblokir reseptor AT₁, sehingga menghambat efek samping yang dimediasi angiotensin II. Karena aktivasi reseptor AT₁ dalam apparatus juxtaglomerular (JGA) menghambat pelepasan renin, menghambat reseptor AT₁ oleh ARB di JGA dengan demikian meningkatkan pelepasan renin, yang pada gilirannya menghasilkan peningkatan angiotensin II. Ini memungkinkan aktivasi reseptor AT₂, sehingga mengarah ke efek perlindungan kardiovaskular.



GAGAL JANTUNG KRONIK

DEFINISI

Gagal jantung (gagal jantung) adalah sindrom klinis progresif yang disebabkan oleh ketidakmampuan jantung untuk memompa cukup darah untuk memenuhi kebutuhan metabolisme tubuh. Gagal jantung dapat timbul dari gangguan apa pun yang mengurangi pengisian ventrikel (disfungsi diastolik) dan / atau kontraktilitas miokard (disfungsi sistolik).

EPIDEMIOLOGI

Prevalensi penyakit gagal jantung meningkat seiring dengan bertambahnya umur, tertinggi pada umur 65 – 74 tahun (0,5%) untuk yang terdiagnosis dokter, menurun sedikit pada umur ≥ 75 tahun (0,4%), tetapi untuk yang terdiagnosis dokter atau gejala tertinggi pada umur ≥ 75 tahun (1,1%). Untuk yang didiagnosis dokter prevalensi lebih tinggi pada perempuan (0,2%) dibanding laki-laki (0,1%), berdasar didiagnosis dokter atau gejala prevalensi sama banyaknya antara laki-laki dan perempuan (0,3%). Prevalensi yang didiagnosis dokter serta yang didiagnosis dokter atau gejala lebih tinggi pada masyarakat dengan pendidikan rendah. Prevalensi yang didiagnosis dokter lebih tinggi di perkotaan dan dengan kuintil indeks kepemilikan tinggi. Untuk yang terdiagnosis dokter atau gejala sama banyak antara perkotaan dan perdesaan.

ETIOLOGI

Gagal jantung dapat terjadi akibat kelainan apa pun yang memengaruhi kemampuan jantung untuk berkontraksi (sistolik fungsi) dan / atau bersantai

(disfungsi diastolik); penyebab umum gagal jantung yaitu :

1. Disfungsi sistolik (penurunan kontraktilitas)
 - a. Penurunan massa otot (misalnya infark miokard)
 - b. Dilatasi kardiomyopati
 - c. Hipertrofi ventrikel
2. Disfungsi diastolic (pembatasan pengisian ventrikel)
 - a. Peningkatan kekakuan ventrikel
 - b. Stenosis katup mitral atau penyakit

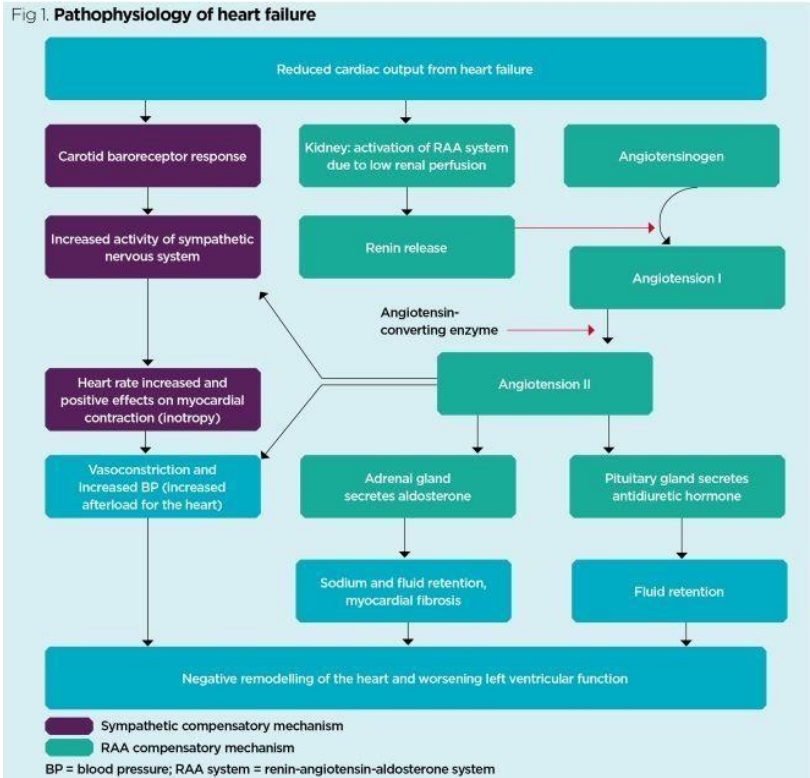
PATOFISIOLOGI

1. Penyebab disfungsi sistolik (penurunan kontraktilitas) adalah berkurangnya massa otot (mis. Infark miokard, kardiomiopati melebar, dan hipertrofi ventrikel. Hipertrofi ventrikel dapat disebabkan oleh tekanan berlebih misalnya Hipertensi sistemik atau paru dan stenosis katup aorta atau pulmonal atau volume berlebih misalnya regurgitasi katup, pirau, keadaan keluaran tinggi.
2. Penyebab disfungsi diastolik (pembatasan pengisian ventrikel) adalah peningkatan kekakuan ventrikel, hipertrofi ventrikel, penyakit miokard infiltratif, iskemia miokard dan MI, stenosis katup mitral atau trikuspid, dan penyakit perikardial (misalnya, perikarditis dan tamponade perikardial).
3. Penyebab utama gagal jantung adalah penyakit arteri koroner dan hipertensi.
4. Ketika fungsi jantung berkurang setelah cedera miokard, jantung bergantung pada mekanisme kompensasi: (1) takikardia dan peningkatan kontraktilitas melalui aktivasi sistem saraf

simpatis; (2) mekanisme Frank-Starling, dimana peningkatan preload meningkatkan volume stroke; (3) vasokonstriksi; dan (4) hipertrofi ventrikel dan remodeling. Meskipun mekanisme kompensasi ini awalnya mempertahankan fungsi jantung, mereka bertanggung jawab atas gejala gagal jantung dan berkontribusi terhadap perkembangan penyakit. Dalam model neurohormonal gagal jantung, kejadian awal (misalnya MI akut) menyebabkan penurunan curah jantung; keadaan HF kemudian menjadi penyakit sistemik yang perkembangannya dimediasi sebagian besar oleh neurohormon dan faktor autokrin / parakrin. Zat-zat ini termasuk angiotensin II, norepinefrin, aldosteron, peptida natriuretik, arginin vasopresin, peptida endotelin, dan biomarker sirkulasi lainnya (misalnya, protein C-reaktif).

5. Faktor pencetus umum yang dapat menyebabkan pasien gagal jantung terkompensasi yang sebelumnya dikompensasi termasuk iskemia miokard dan MI, fibrilasi atrium, infeksi paru, ketidakpatuhan terhadap diet atau terapi obat, dan penggunaan obat yang tidak tepat. Obat-obatan dapat mengendapkan atau memperburuk gagal jantung karena sifat inotropik, kardiotoxik, atau natrium dan air yang negative (DiPiro, 2014).

Fig 1. Pathophysiology of heart failure



Gambar 1. Menunjukkan gagal jantung, curah jantung (volume stroke dikalikan dengan denyut jantung) berkurang. Akibatnya, dua mekanisme kompensasi yang diatur dengan ketat diaktifkan. Mekanisme kompensasi simpatik - baroreseptor merasakan penurunan tekanan darah (BP), yang mengarah pada pelepasan katekolamin (noradrenalin), yang merangsang sel-sel adreseptor beta-1 di jantung. Mekanisme kompensasi Renin-angiotensin-aldosterone (RAA) - kekurangan perfusi akibat penurunan TD terdeteksi oleh ginjal. Ini mengaktifkan jalur RAA, yang mengontrol keseimbangan BP dan elektrolit. Vasokonstriksi, retensi garam dan cairan adalah beberapa konsekuensinya.

CIRI KLINIK

1. Presentasi pasien dapat berkisar dari syok asimptomatik hingga kardiogenik.
2. Gejala primer adalah dispnea (terutama saat aktivitas) dan kelelahan, yang menyebabkan intoleransi olahraga. Gejala paru lainnya termasuk ortopnea, dispnea nokturnal paroksismal, takipnea, dan batuk.
3. Kelebihan cairan dapat menyebabkan kongesti paru dan edema perifer.
4. Gejala nonspesifik dapat meliputi kelelahan, nokturia, hemoptisis, nyeri perut, anoreksia, mual, kembung, asites, nafsu makan buruk, perubahan status mental, dan penambahan berat badan.
5. Temuan pemeriksaan fisik mungkin termasuk ronki paru, gallop S3, ekstremitas dingin, pernapasan Cheyne-Stokes, takikardia, tekanan

nadi sempit, kardiomegali, gejala edema paru (sesak napas dan kecemasan ekstrem, kadang-kadang disertai batuk dan merah muda, dahak berbusa), edema perifer, distensi vena jugularis, refluks hepatojugular, dan hepatomegali.

DIAGNOSIS

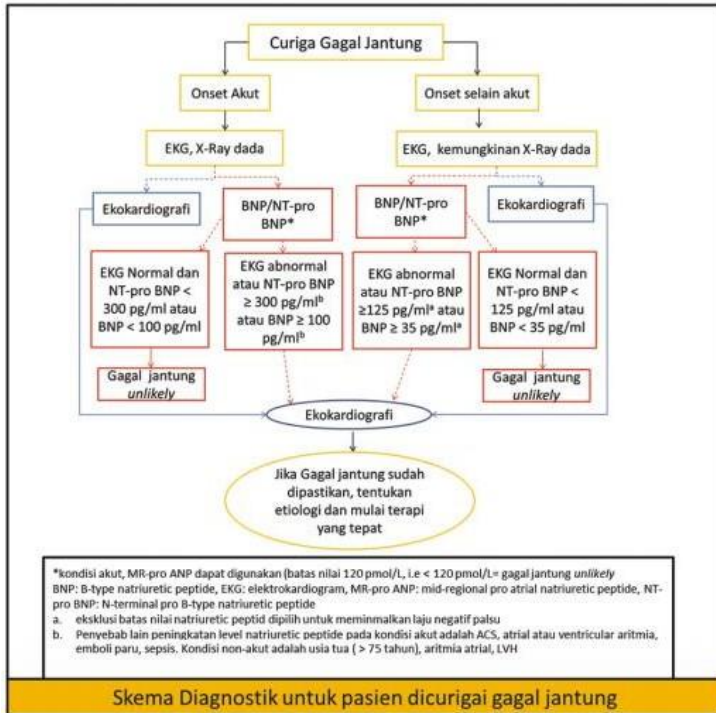
1. Pertimbangkan diagnosis gagal jantung pada pasien dengan tanda dan gejala khas. Anamnesis dan pemeriksaan fisik lengkap dengan pengujian laboratorium yang tepat sangat penting dalam mengevaluasi pasien dengan dugaan gagal jantung.
2. Tes laboratorium untuk mengidentifikasi gangguan yang dapat menyebabkan atau memperburuk gagal jantung termasuk jumlah sel darah lengkap; elektrolit serum (termasuk kalsium dan magnesium); tes fungsi ginjal, hati, dan tiroid; urinalisis; profil lipid; dan A1C. Batri type natriuretic peptide (BNP) umumnya akan lebih besar dari 100 pg / mL.
3. Hipertrofi ventrikel dapat ditunjukkan pada foto toraks atau elektrokardiogram (EKG). Radiografi thoraks juga dapat menunjukkan efusi pleura atau edema paru.
4. Ekokardiogram dapat mengidentifikasi kelainan perikardium, miokardium, atau katup jantung dan menghitung fraksi ejeksi ventrikel kiri (LVEF) untuk menentukan apakah terdapat disfungsi sistolik atau diastolik.
5. Sistem Klasifikasi Fungsional Asosiasi Jantung New York dimaksudkan terutama untuk mengklasifikasikan pasien gagal jantung simptomatik berdasarkan evaluasi subjektif dokter. Pasien kelas fungsional (FC) -I tidak memiliki batasan aktivitas fisik, pasien FC-II

memiliki sedikit keterbatasan, pasien FC-III memiliki batasan yang jelas, dan pasien FC-IV tidak dapat melakukan aktivitas fisik tanpa rasa tidak nyaman.

6. Sistem pementasan American College of Cardiology / American Heart Association (ACC / AHA) menyediakan kerangka kerja yang lebih komprehensif untuk mengevaluasi, mencegah, dan merawat HF (lihat diskusi lebih lanjut di bawah).

HASIL YANG DIINGINKAN

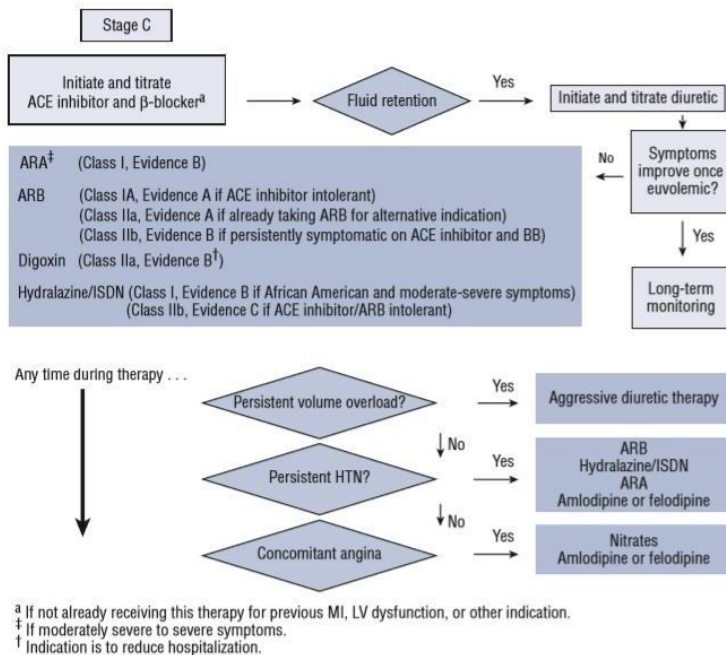
Tujuan pengobatan gagal ginjal kronik adalah meningkatkan kualitas hidup, meredakan atau mengurangi gejala, mencegah atau meminimalkan rawat inap, memperlambat perkembangan penyakit, dan memperpanjang kelangsungan hidup.



Gambar 2. Algoritma gagal jantung. Disadur dari ESC Pedoman untuk diagnosis dan pengobatan gagal jantung akut dan kronis

Terapi Obat untuk Penggunaan Rutin pada Gagal Jantung Sistolik Stadium C Diuretik

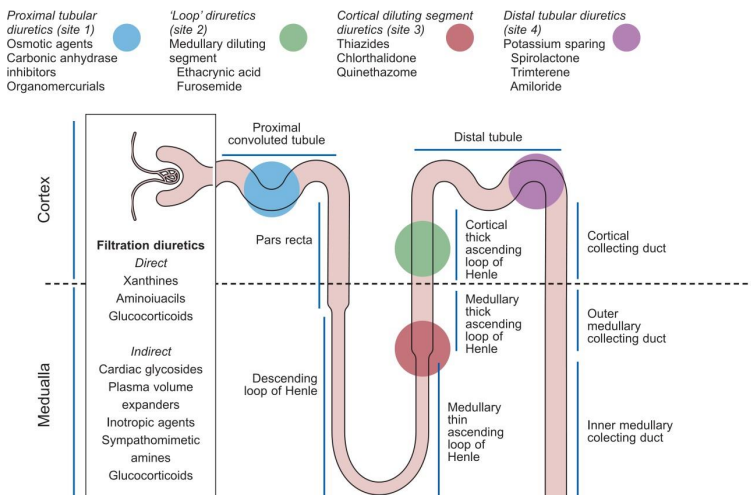
1. Mekanisme kompensasi dalam HF merangsang retensi natrium dan air yang berlebihan, sering menyebabkan kemacetan sistemik dan paru. Akibatnya, terapi diuretik (selain restriksi natrium) dianjurkan untuk semua pasien dengan bukti klinis retensi cairan. Namun, karena mereka tidak mengubah perkembangan penyakit atau memperpanjang kelangsungan hidup, mereka tidak wajib untuk pasien tanpa retensi cairan.
2. Diuretik tiazid (mis., Hidroklorotiazid) relatif lemah dan jarang digunakan sendirian di HF. Namun, tiazid atau metolazon diuretik seperti tiazida dapat digunakan dalam kombinasi dengan loop diuretik untuk meningkatkan diuresis yang sangat efektif. Tiazid mungkin lebih disukai daripada loop diuretik pada pasien-pasien dengan stadium cairan ringan dan tekanan darah tinggi (BP) karena efek antihipertensi yang lebih persisten.



Gambar 3. Algoritma pengobatan untuk pasien dengan gagal jantung ACC / AHA stadium C. (ACE, enzim pengonversi angiotensin; ARA, antagonis reseptor aldosteron; ARB, penghambat reseptor angiotensin; BB, β -blocker; HTN, hipertensi; ISDN, isosorbide dinitrate; LV, ventrikel kiri; MI, infark miokard).

3. Loop diuretik (furosemide, bumetanide, dan torsemide) biasanya diperlukan untuk mengembalikan dan mempertahankan euvolemia pada gagal jantung. Selain

bertindak dalam tungkai tebal Henle, mereka menginduksi peningkatan aliran darah ginjal yang dimediasi oleh prostaglandin yang berkontribusi terhadap efek natriuretik mereka. Tidak seperti tiazyd, loop diuretik mempertahankan keefektifannya dengan adanya gangguan fungsi ginjal, meskipun dosis yang lebih tinggi mungkin diperlukan.



Diuretik kuat

Diuretic kuat bekerja pada ansa henle bagian asenden pada denga epitel tebal denga cara menghambat transport elektrolit Na⁻, K⁻, dan Cl⁻ dari membrane lumen pada pars ascenden ansa henle karena itu reabsorpsi Na⁺/K⁺/Cl⁺ menurun.

Diuretik hemat kalium

Diuretic hemat kalium ini bekerja pada hilir tubuli distal dan duktuskoligentes daerah korteks dengan cara

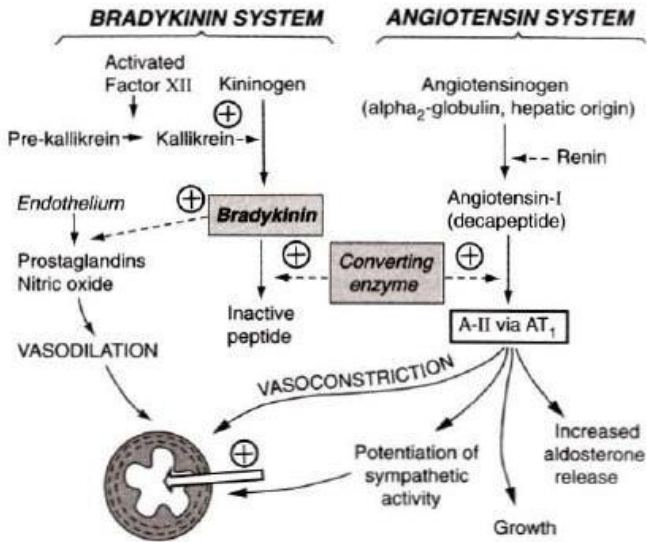
menghambat reabsorpsi Na dan sekresi K dengan jalan antagonism kompetitif atau secara langsung.
Diuretik tiazid
Diuretic golongan tiazid ini bekerja pada tubuli distal dengan cara menghambat reabsorpsi NaCl. Tiazid mencegah perpindahan Na ⁺ dan Cl ⁻ pada lapisan korteks saluran tubulus distal. Tiazid memiliki aksi yang lebih lemah daripada loop diuretic karena sisi nefron lebih sedikit menyerap Na ⁺ dibandingkan lapisan tubulus yang naik. Apabila filtrasi glomerulus menurun, maka lebih sedikit cairan yang sampai pada tubulus distal dan tiazid berefek sedikit pada Na ⁺ dan sekresi air.
Diuretik karbonik anhidrase
Diuretic ini bekerja pada tubuli proksimal dengan cara menghambat reabsorpsi bikarbonat. Zat ini membatasi enzim karbonhidrase di tubuli proksimal, sehingga disamping karbonat juga Na dan K diekskresikan lebih banyak. Akibat penghambatan di tubuli proksimal, maka tidak ada cukup ion H ⁺ untuk ditukarkan dengan Na
Diuretik osmotik
Obat jenis ini meningkatkan jumlah cairan tubuh yang disaring keluar oleh ginjal, sekaligus menghambat penyerapan cairan kembali oleh ginjal. Contoh obat diuretik jenis ini adalah mannitol

TABLE 9-2 ACE Inhibitors Routinely Used for Treatment of Heart Failure					
Generic Name	Brand Name	Initial Dose	Target Dosing–Survival Benefit^a	Prodrug	Elimination^b
Captopril	Capoten	6.25 mg three times daily	50 mg three times daily	No	Renal
Enalapril	Vasotec	2.5–5 mg twice daily	10 mg twice daily	Yes	Renal
Lisinopril	Zestril, Prinivil	2.5–5 mg daily	20–40 mg daily ^c	No	Renal
Quinapril	Accupril	5 mg twice daily	20–40 mg twice daily ^d	Yes	Renal
Ramipril	Altace	1.25–2.5 mg twice daily	5 mg twice daily	Yes	Renal
Fosinopril	Monopril	5–10 mg daily	40 mg daily ^d	Yes	Renal/hepatic
Trandolapril	Mavik	0.5–1 mg daily	4 mg daily	Yes	Renal/hepatic
Perindopril	Aceon	2 mg daily	8–16 mg daily	Yes	Renal/hepatic

4. ACE inhibitor meningkatkan gejala, memperlambat perkembangan penyakit, dan menurunkan angka kematian pada pasien dengan gagal jantung dan mengurangi LVEF (stadium C). Pasien-pasien ini harus menerima inhibitor ACE kecuali ada kontraindikasi. ACE inhibitor juga harus digunakan untuk mencegah perkembangan gagal jantung pada pasien berisiko (yaitu, stadium A dan B).

CONVERTING ENZYME EFFECTS

Opie (2004)

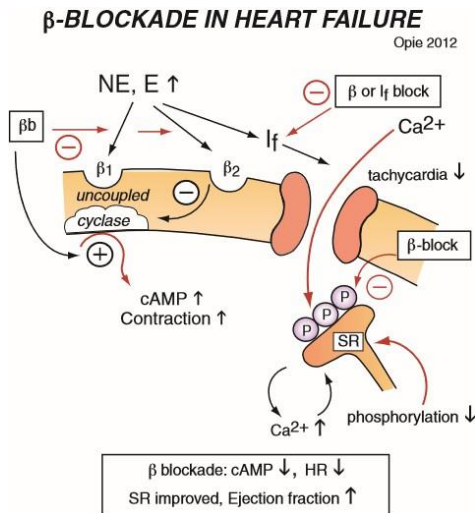


Gambar 4. Golongan ACE-I bekerja dengan memblokir jalur konversi dari angiotensin I menjadi angiotensin II. Dimana, jika jalur konversi angiotensin I ke angiotensin II tidak di hambat akan mengakibatkan vasokonstriksi pada pembuluh darah. Terjadinya vasokonstriksi pada pembuluh darah mengakibatkan peningkatan tekanan darah. Oleh karena itu, perlunya penghambatan jalur konversi angiotensin I ke angiotensin II untuk mencegah terjadinya peningkatan tekanan darah. Golongan ACE-I bekerja dengan meningkatkan kadar bradikinin dimana akan memberikan kontribusi untuk vasodilatasi pembuluh darah. Vasodilatasi pembuluh darah akan berdampak pada penurunan tekanan darah.

Bloker

1. Ada bukti yang jelas bahwa pasien stabil yang awalnya menerima dosis kecil β blocker yang dosisnya dinaikkan sedikit demi sedikit selama beberapa minggu mendapat manfaat yang signifikan, termasuk memperlambat perjalanan penyakit dan mengurangi masa tinggal di rumah sakit dan mortalitas. Banyak studi (tapi tidak semuanya) juga menunjukkan peningkatan signifikan pada NYHA functional class (FC), simtom pada pasien, dan performa latihan.
2. Panduan praktis The Heart Failure Society of America (HFSA) menyarankan terapi β blocker untuk semua pasien yang stabil secara klinik dengan disfungsi sistolik (left ventricular ejection fraction, LVEF<40%) dan simtom ringan sampai sedang (HF FC II atau III). Panduan itu menyatakan bahwa β blocker sebaiknya ditambahkan ke terapi standar, yang umumnya termasuk ACE inhibitor, diuretik, dan seringkali digoksin. Meski banyak data yang dibutuhkan, pasien dengan HF parah (FC IV) bisa juga menerima manfaat dari terapi β blocker.
3. Carvedilol, metoprolol, dan bisoprolol telah menunjukkan manfaat untuk HF, tapi saat ini tidak ada data yang bisa menunjukkan apakah agen ini lebih baik dari lainnya. Pemilihan bentuk obat dari ketiganya berdasar pada potensi untuk efek samping, ongkos, dan kemungkinan kepatuhan pasien.
4. Dosis awal dan dosis target oral β blocker untuk HF yang disarankan adalah:
 1. Bisoprolol, 1,25 mg qd dosis awal; dosis target 10 mg qd.

2. Carvedilol, 3,125 mg bid dosis awal; dosis target 25 mg bid (dosis target untuk pasien dengan BB >85 kg adalah 50 mg bid).
3. Metoprolol tartrat, 6,25 mg bid dosis awal; dosis target 50-100 mg bid.
4. Metoprolol suksinat CR/XL, 12,5-25 mg qd dosis awal; dosis target 200 mg qd.
5. Dosis sebaiknya digandakan tiap sekitar 2 minggu atau sejauh yang bisa ditolerir sampai dosis target atau dosis tertinggi yang bisa ditolerir dicapai.



Gambar 5. Mekanisme aksi b-blokade yang diusulkan pada gagal jantung. Dengan menghambat efek norepinefrin (NE) dan epinefrin (E), b-blokade mengurangi mekanisme umpan balik di mana protein-reseptor kinase G menghambat aktivitas reseptor (lihat Gambar 1-6). b-blokade karena itu secara tidak langsung meningkatkan pembentukan siklik adenosin monofosfat (cAMP) dan

meningkatkan kontraksi. b-blokade, dengan mengurangi denyut jantung, mengurangi masuknya kalsium ke miosit yang gagal untuk menurunkan kelebihan kalsium sitosol. Bradikardia ini dicapai dengan menghambat arus I_f dan arus pacemaking spesifik lainnya. Ketiga, b-blokade menghambat fosforilasi retikulum sarkoplasma (SR) dan karenanya memfasilitasi pelepasan ion kalsium dan, secara tidak langsung, penyerapan kalsium oleh SR.

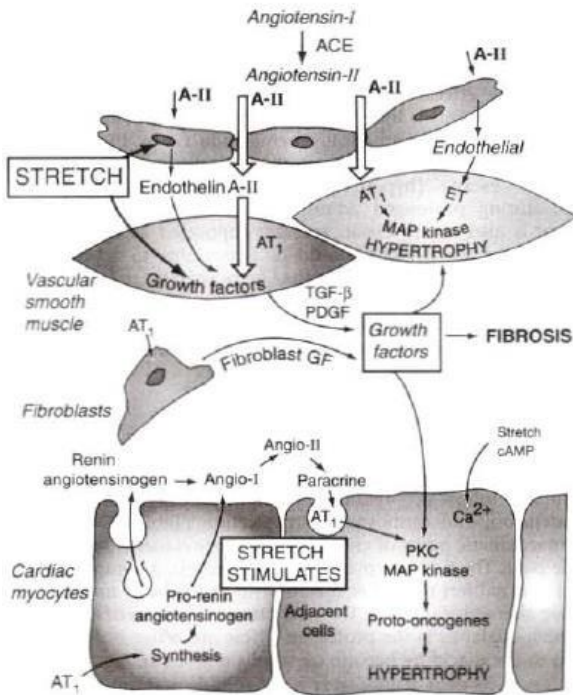
Terapi gagal jantung lainnya

Angiotensin II Receptor Blocker (ARB)

1. Angiotensin II receptor blocker (seperti, losartan, candesartan, irbesartan, valsartan) mem-block angiotensin II reseptor subtype AT_1 , mencegah efek berbahaya dari angiotensin II, dari manapun sumbernya. ARB tampaknya tidak mempengaruhi bradikinin dan tidak dihubungkan dengan efek samping batuk yang terkadang muncul dari akumulasi bradikinin yang dirangsang oleh penggunaan ACE inhibitor. Juga, blokade langsung reseptor AT_1 menyebabkan stimulasi AT_2 reseptor, menyebabkan vasodilatasi dan inhibisi *ventricular remodelling*.

STRETCH AND CARDIAC GROWTH

Opie 2004



Gambar 6. Mekanisme kerja dari Angiotensin receptor bloker adalah memblokir angiotensin II dimana angiotensin II masuk kedalam sel endotelium dalam otot pembuluh darah. Kemudian terdapat Growth Factor yang menghasilkan TGF- β (*Transforming Growth Factor Beta*) dan PDGF (*Platelet-Derived Growth Factor*). Dimana TGF- β adalah protein yang disekresikan untuk meregulasi proliferasi dan kematian sel dan PDGF yang termasuk protein yang mengatur pertumbuhan dan pembelahan sel. TGF- β dan PDGF termasuk growth hormon dimana angiotensin I dari fibroblas dan angiotensin II dari renin angiotensin menghasilkan *protein kinase C* (PKC)

mitogen-activated protein (MAP) kinase yang menghasilkan protoonkogen yang menyebabkan hypertrophy.

2. Meski beberapa data menyarankan bahwa ARB menghasilkan manfaat mortalitas yang sama dengan ACE inhibitor tapi dengan efek samping yang lebih kecil, ACE inhibitor tetap merupakan obat pilihan untuk HF karena khasiatnya yang telah terbukti, yang juga terlihat untuk MI dan diabetes.
3. Saat ini, ARB pada HF sebaiknya terbatas pada pasien yang tidak bisa menerima ACE inhibitor, terutama karena batuk yang sulit disembuhkan atau angioedema. Tetapi, angioedema telah dilaporkan dengan ARB, termasuk serangan ulang setelah angioedema karena ACE inhibitor. ARB sebaiknya tidak menjadi alternatif bagi pasien dengan hipotensi, hiperkalemi, atau gangguan fungsi ginjal, karena ACE inhibitor sebab ARB akan memberikan efek samping seperti itu.

Aldosteron

1. Spironolakton adalah inhibitor aldosterone yang menghasilkan efek diuretik hemat- kalium lemah. Penggunaannya pada HF telah dipelajari karena aldosterone adalah neurohormone yang berperan penting dalam *ventricular remodelling* dengan meningkatkan deposit kolagen dan cardiac fibrosis.
2. Pada uji kontrol-plasebo, penambahan spironolakton 25 mg/hari, pada pasien dengan terapi standar CF III atau IV yang dikaitkan dengan pengurangan signifikan pada waktu tinggal di rumah sakit dan mortalitas serta

perbaikan simptom, seperti diperkirakan dengan adanya perubahan kelas pada CF dari NYHA. Efek samping paling umum adalah ginekomasti, yang terjadi pada 10% pasien. Ada peningkatan rerata pada konsentrasi serum kalium (0,3 mEq/l) yang signifikan secara statistik, tapi secara klinik tidak penting.

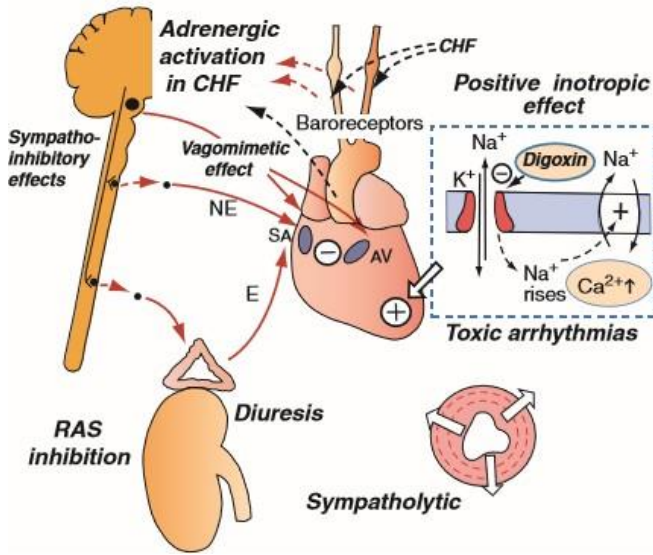
3. Karena potensinya, rendahnya resiko, dan rendahnya biaya, spironolakton bisa digunakan untuk semua pasien HF simtomatik, bahkan meski penggunaannya belum dipelajari untuk pasien kelas II. Konsentrasi serum kalium harus dimonitor secara rutin karena potensi resiko hipokalemia.

Digoxin

1. Pada pasien dengan disfungsi sistolik ventrikular kiri dan takiaritmia supraventricular seperti fibrilasi atrial, digoksin sebaiknya dipertimbangkan diberikan awal untuk membantu kontrol respon ventrikular.
2. Untuk pasien dengan ritme sinus normal, digoksin tidak meningkatkan keselamatan, tapi efek inotropic positifnya, pengurangan simptom, dan peningkatan kualitas hidup adalah bukti pada HF dengan tingkat ringan sampai parah. Sehingga, digoksin sebaiknya digunakan bersama dengan terapi standar HF lainnya (ACE inhibitor, β blocker, dan diuretik) pada pasien dengan symptomatic HF. Harus diperhatikan pada pemberian digoksin setelah memulai terapi β blocker sehingga bradikardi yang dihubungkan dengan digoksin tidak bersamaan dengan penggunaan β blocker.

INOTROPIC, VAGAL AND SYMPATHETIC EFFECTS OF DIGOXIN

Opie 2012

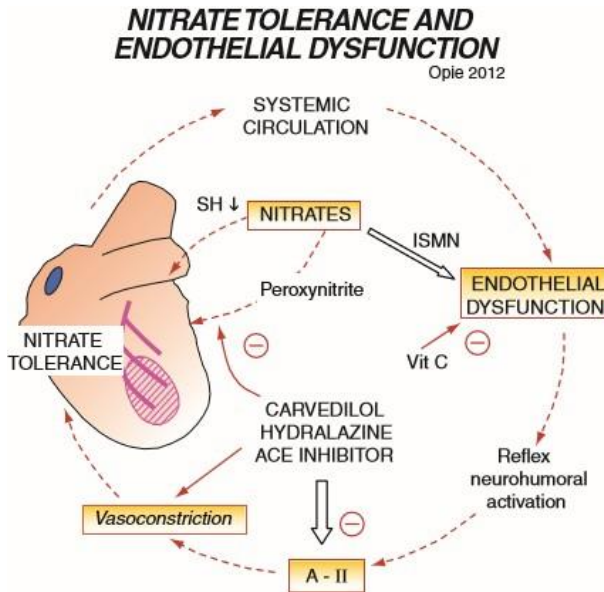


Gambar 8. Digoxin memiliki efek seluler neural dan miokard. Efek inotropik dari digoxin disebabkan oleh penghambatan pompa natrium dalam sel miokard. Perlambatan denyut jantung dan penghambatan simpul atrioventrikular (AV) oleh stimulasi vagal dan penurunan pengeluaran saraf simpatis merupakan manfaat terapi yang penting. Aritmia toksik kurang dipahami dengan baik, tetapi dapat disebabkan oleh potensi-bergantung setelah kalsium. CHF, gagal jantung kongestif; E, epinefrin; NE, norepinefrin; RAS, sistem renin-angiotensin; SA, sinoatrial.

Nitrat dan Hydralazine

1. Nitrat (seperti, isosorbide dinitrate, ISDN) dan

hydralazine awalnya merupakan kombinasi untuk HF karena aksi hemodinamik mereka yang saling melengkapi. Nitrat pada umumnya adalah vasodilator, menghasilkan pengurangan pada preload. Hydralazine adalah vasodilator langsung yang bekerja terutama pada arterial otot halus untuk mengurangi SVR dan meningkatkan stroke volume dan cardiac output. Lebih jauh, nitrate bisa menghambat proses *ventricular remodelling*, dan hydralazine mencegah toleransi nitrat dan bisa menghalangi perjalanan HF melalui efek antioksidan.



Gambar 9. Mekanisme seluler peroxynitrite, lihat Gambar 2-3. Carvedilol, vitamin C, dan hydralazine semuanya dapat mengurangi pembentukan radikal bebas. Isosorbide dinitrate dan hydralazine telah membuktikan efek jangka panjang pada pasien gagal jantung. Angiotensin-converting enzyme

inhibitor menentang aktivasi neurohumoral yang diduga terjadi akibat vasodilatasi yang diinduksi nitrat, kemungkinan melibatkan penyempitan arteri refleks dan gangguan aliran darah ginjal. ISMN, Isosorbide mononitrate; SH, sulfhidril.

2. Pada Veteran Affairs Cooperative Study kedua yang disebut Vasodilator in Heart Failure Trial (V-HeFT-II), ACE inhibitor enalapril memberikan pengurangan pengurangan mortalitas yang superior terhadap kombinasi hydralazine, 75 mg qid, dan ISDN, 40 mg qid (penurunan relatif mortalitas 28%). Lebih jauh, efek samping hydralazine dan nitrat membatasi penggunaannya pada banyak pasien, dan kebutuhan untuk pemberian yang sering bisa mengurangi kepatuhan pasien.
3. Berdasarkan pada data V-HeFT-II, kombinasi hydralazine/nitrat sebaiknya tidak digunakan menggantikan ACE inhibitor pada terapi standar HF. Tetapi, hydralazine dan nitrat sebaiknya dipertimbangkan sebagai pilihan terapi paling sesuai untuk pasien yang tidak mampu menggunakan ACE inhibitor karena gangguan fungsi ginjal dan kemungkinan hipertensi. Kombinasi hydralazine/nitrat atau suatu ARB adalah alternatif pilihan pada pasien lain dengan intoleransi ACE inhibitor.

Gol.	Contoh	Dosis	ME	Efek Samping
ACE-Inhibitor	Captopril	Dosis awal : 6,25 mg.	Menghambat angiotensin	Efek samping yang
	Lisinopril	Dosis pemeliharaan : 25 – 50 mg. Dosis awal : 2,5 mg Dosis pemeliharaan : 5-20 mg.	Menjadi angiotensin II.	penting adalah batu, hipotensi, ganggua fungsi ginjal, hiperkalemia, dan angiodema
Antagonis Angiotensin II	Kandesartan	Dosis awal : 4-8 mg. Dosis pemeliharaan : 32 mg.	Menghambat aktivitas Angiotensin I hanya di reseptor	Memiliki efek samping batuk dan angiodema.
	Losartan	Dosis awal : 25-50 mg. Dosis pemeliharaan : 50-100 mg.	Angiotensin tipe I Dan tidak di angiotensin tipe II.	
Diuretic	Diuretic kuat Furosemid	Dosis awal : 20- 40 mg Dosis pemeliharaan		Memiliki efek samping Hipokalemia.

**Tiazid
HCT**

araan
: 600
mg.

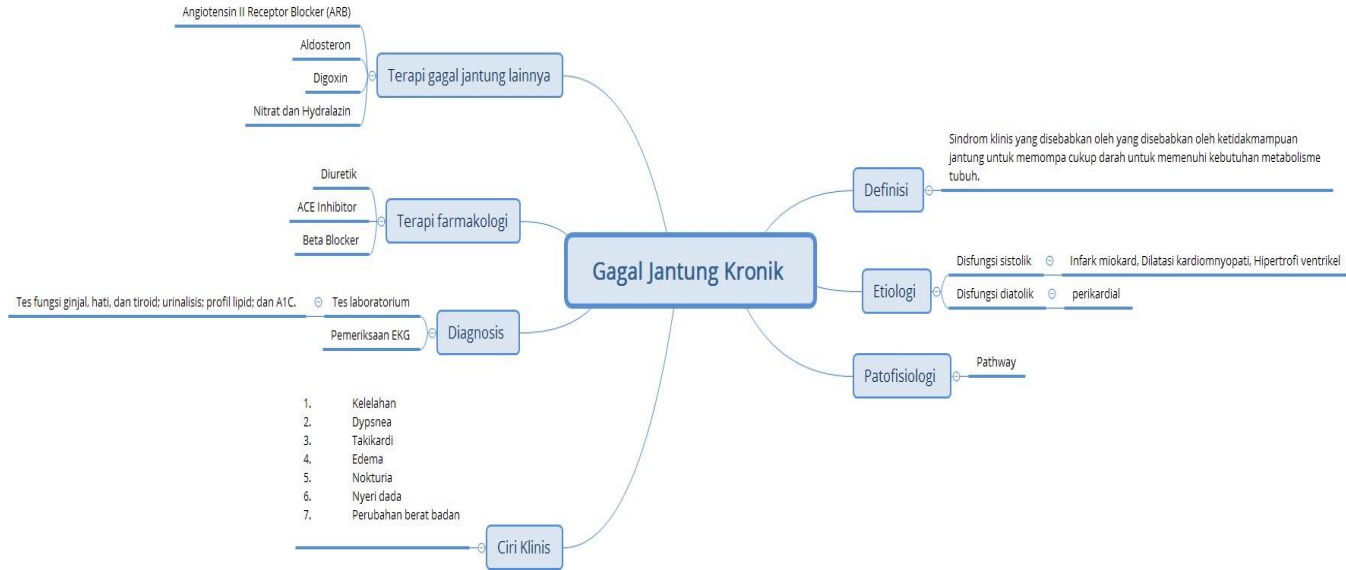
**Dosis
awal :**
25 mg
Dosis
pemeliha
raan :
200 mg .

Dosis
awal :
2,5 mg
Dosis
pemeliha
raan : 20
mg,

EVALUASI

1. Tanyakan pasien tentang keberadaan dan tingkat keparahan gejala dan bagaimana gejala mempengaruhi aktivitas sehari-hari.
2. Evaluasi kemanjuran pengobatan diuretik dengan hilangnya tanda dan gejala retensi cairan berlebih. Pemeriksaan fisik harus fokus pada berat badan, luasnya distensi vena jugularis, adanya refluks hepatojugular, dan ada dan beratnya kongesti paru (rales, dispnea saat aktivitas, ortopnea, dan dispnea nokturnal paroksismal) dan edema perifer.
3. Hasil lainnya adalah peningkatan toleransi olahraga dan kelelahan, penurunan nokturia, dan penurunan denyut jantung.
4. Pantau TD untuk memastikan bahwa hipotensi simptomatik tidak berkembang akibat terapi obat.

5. Berat badan adalah penanda sensitif dari kehilangan atau retensi cairan, dan pasien harus menimbang diri mereka sendiri setiap hari dan melaporkan perubahan kepada penyedia layanan kesehatan mereka sehingga penyesuaian dapat dilakukan dalam dosis diuretik.
6. Gejala awalnya dapat memburuk dengan terapi β -blocker, dan mungkin perlu beberapa minggu hingga berbulan-bulan sebelum pasien melihat perbaikan gejala.
7. Pemantauan rutin elektrolit serum dan fungsi ginjal wajib dilakukan pada pasien dengan gagal jantung.



GAGAL JANTUNG DEKOMPOSIT AKUT

DEFINISI

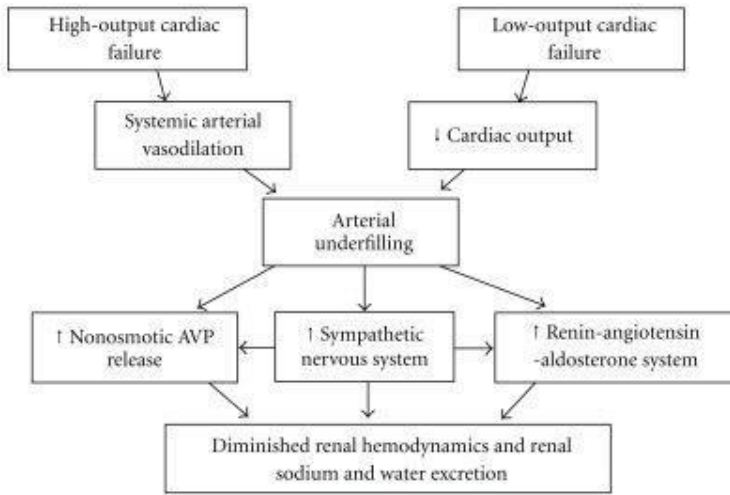
Gagal jantung dekomposisi akut (ADHF) atau eksaserbasi gagal jantung merujuk pada pasien dengan tanda atau gejala baru atau memburuk (seringkali akibat kelebihan volume dan / atau hipoperfusi) yang memerlukan perawatan medis tambahan seperti kunjungan gawat darurat dan rawat inap. Sindrom klinis pada gagal jantung dekomposisi meliputi kelebihan volume paru atau sistemik, curah jantung rendah, dan edema paru akut.

ETIOLOGI

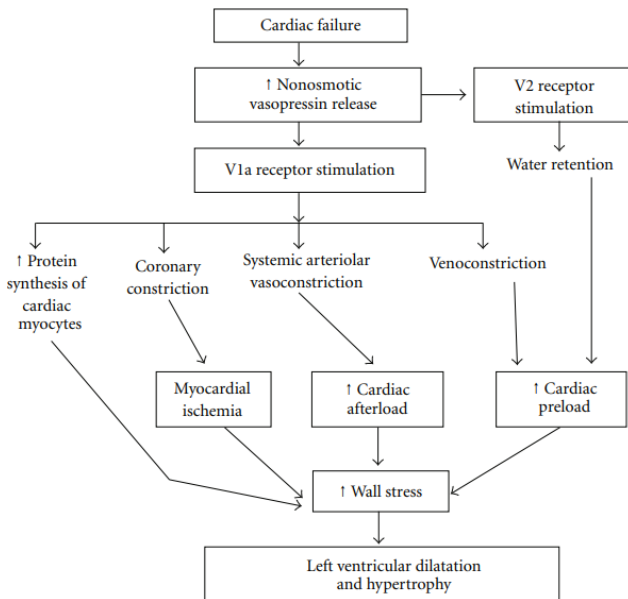
Terjadi karena disfungsi ventrikel kiri setelah MI besar atau peningkatan tekanan darah mendadak.

PATOFISIOLOGI

1. Pasien yang membutuhkan terapi intensif untuk ADHF mungkin memiliki berbagai etiologi yang mendasari dan presentasi klinis. Pasien-pasien ini dapat menjadi refrakter terhadap terapi oral dan dekomposisi.
2. Proses jantung yang baru atau memburuk, seperti infark miokard, fibrilasi atrium, urgensi / darurat hipertensi, miokarditis, atau insufisiensi katup akut juga dapat mengakibatkan dekomposisi pada pasien yang stabil. Kedua, gagal jantung dapat terjadi ketika disfungsi ventrikel kiri terjadi akibat infark miokard besar atau peningkatan tekanan darah mendadak. Kelompok ketiga pasien dengan disfungsi sistolik ventrikel kiri parah yang terkait dengan progresif memburuknya curah jantung dan refraktilitas terhadap terapi mewakili sekitar 5% dari penerimaan gagal jantung (DiPiro, 2016).



Gambar 1. Patofisiologi gagal jantung dekompensasi akut.



Gambar 2. Stimulasi vasopresin pada reseptor V2 dan V1a dapat berkontribusi pada kejadian yang memperburuk fungsi jantung.

CIRI KLINIK

1. Pasien dengan diagnosis ADHF harus fokus pada etiologi potensial ADHF, adanya faktor pencetus, onset, durasi, dan keparahan gejala, dan riwayat pengobatan yang cermat.
2. Status hemodinamik juga harus dipastikan untuk memandu terapi awal.
3. Pasien yang mengalami ADHF dapat dikategorikan ke dalam salah satu dari empat bagian hemodinamik berdasarkan status volume dan CO (CO yang memadai atau "hangat" vs hipoperfusi atau "dingin"). Bagian yang sesuai adalah hangat dan kering (subset I), hangat dan basah (subset II), dingin dan kering (subset III), atau dingin dan basah (subset IV).

PERAWATAN GAGAL JANTUNG DEKOMPENSASI/ADVANCED

Prinsip Umum

1. Pasien sebaiknya diijinkan memasuki ICU ketika menunjukkan tanda hiperfusi sistemik yang signifikan, mengembangkan kongesti pulmonary vascular yang membutuhkan ventilasi dengan mesin, adanya manifestasi simptom takiaritmia yang tertunda, atau membutuhkan vasoaktif iv yang lebih poten atau obat inotropik atau bantuan ventricular mekanis.
2. Sokongan cardiopulmonary harus dilakukan dan disesuaikan dengan cepat. Monitoring ECG, *continous pulse oxymetri*, monitoring aliran urin, dan pengukuran tekanan darah

sphygmomanometric otomatis diperlukan. Pengarah aliran arteri pulmonal atau kateter Swan-Ganz juga bisa digunakan untuk mengukur tekanan vena pulmonal (atrial kiri).

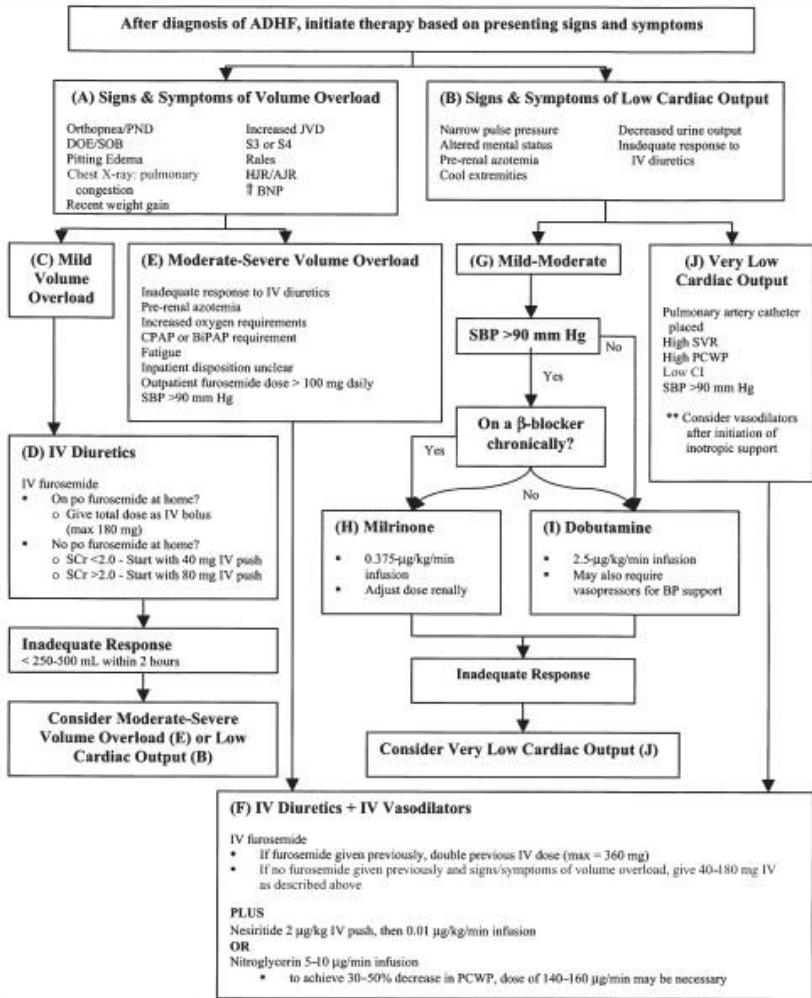
3. Penyebab reversibel atau yang bisa diobati dari dekomposisi harus dikoreksi. Obat yang bisa memperberat HF sebaiknya dievaluasi seksama dan dihentikan jika mungkin.
4. Langkah pertama dalam perawatan advanced HF adalah memastikan bahwa perawatan optimal dengan obat oral telah dicapai. Jika ada bukti untuk retensi cairan, diuresis yang agresif, seringkali dengan diuretik iv, harus diberikan. Kebanyakan pasien sebaiknya menerima digoksin dosis rendah untuk mencapai konsentrasi serum 0,5-1 ng/ml. perawatan optimal dengan ACE inhibitor sebaiknya menjadi prioritas. Meski β blocker sebaiknya tidak diberikan dalam periode yang tidak stabil ini, jika mungkin pemberiannya dilanjutkan, pada pasien yang telah menerimanya untuk alasan kronis.
5. Penanganan yang sesuai untuk advanced HF dibantu dengan penentuan apakah pasien mempunyai tanda dan simtom kelebihan cairan (HF 'basah') atau cardiac output yang kecil ('dry' HF).
6. Sebagai tambahan untuk ciri klinik, monitoring hemodinamik yang invasif membantu menentukan perawatan dan menggolongkan pasien ke empat subset hemodinamik spesifik berdasar atas cardiac index dan tekanan oklusi arteri pulmonal (pulmonary artery occlusion pressure, PAOP).

HASIL YANG DIINGINKAN

1. Tujuan pengobatan gagal jantung dekomposisi akut adalah Menghilangkan gejala kongestif, mengoptimalkan status volume, mengobati gejala curah jantung yang rendah, dan meminimalkan risiko terapi obat sehingga pasien dapat dipulangkan dalam keadaan kompensasi pada terapi obat oral.
2. Dirawat di rumah sakit direkomendasikan atau harus dipertimbangkan tergantung pada presentasi pasien. Masuk ke unit perawatan intensif (ICU) mungkin diperlukan jika pasien mengalami ketidakstabilan hemodinamik yang membutuhkan pemantauan sering, pemantauan hemodinamik invasif, atau titrasi cepat obat IV dengan pemantauan ketat.
3. Mengatasi dan memperbaiki penyebab dekomposisi yang dapat dipulihkan atau diobati. Obat-obatan yang dapat memperburuk gagal jantung harus dievaluasi dengan hati-hati dan dihentikan jika memungkinkan.
4. Langkah pertama dalam mengelola ADHF adalah memastikan bahwa pengobatan optimal dengan obat oral telah tercapai. Jika retensi cairan terbukti, diuresis agresif, sering dengan diuretik IV, harus dilakukan. Perawatan standar harus dioptimalkan dengan inhibitor ACE dan β -blocker. β -blocker umumnya harus dilanjutkan selama rawat inap kecuali inisiasi dosis baru atau peningkatan titrasi bertanggung jawab atas dekomposisi. Dalam kasus seperti itu, terapi β -blocker dapat sementara waktu ditahan atau dikurangi dosisnya. Sebagian besar pasien dapat terus menerima digoxin dengan dosis rendah menargetkan konsentrasi serum 0,5-1 ng / mL (0,6-1,3 nmol / L).

5. Penatalaksanaan ADHF yang tepat dibantu oleh penentuan apakah pasien memiliki tanda dan gejala kelebihan cairan (HF "basah") atau curah jantung yang rendah (HF "kering"). Pemantauan hemodinamik invasif pada pasien tertentu dapat membantu memandu pengobatan dan mengklasifikasikan pasien ke dalam empat subset hemodinamik spesifik berdasarkan indeks jantung dan tekanan oklusi arteri pulmonalis (PAOP).

FARMAKOLOGI



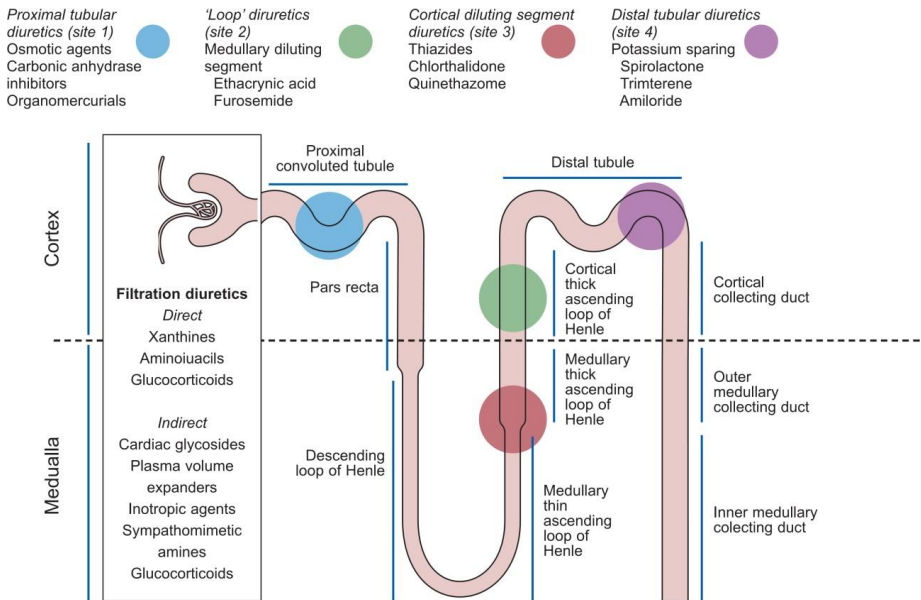
Gambar 3. Algoritma pengobatan gagal jantung dekompensasi akut (ADHF) akut. AJR = refleks jugularis abdomen; BiPAP = tekanan saluran napas positif bilevel; BNP = b-natriuretic peptide; CI = indeks jantung; CPAP = tekanan jalan nafas positif terus

menerus; DOE = dispnea saat aktivitas; HJR = refleks hepatojugular; JVD = distensi vena jugularis; PCWP = tekanan irisan kapiler paru; PND = dispnea nokturnal paroksismal; SBP = tekanan darah sistolik; SCr = kreatinin serum; SOB = sesak napas; SVR = resistensi vaskular sistemik.

Diuretik

1. Loop diuretik iv, termasuk furosemide, bumetanide, dan torsemide, digunakan untuk advanced HF, dengan furosemide sebagai agen yang paling banyak dipelajari.
2. Pemberian diuretik bolus mengurangi preload dengan venodilatasi fungsional dalam 5-15 menit dan setelahnya (>20 menit) melalui ekskresi air dan natrium, sehingga memperbaiki kongesti pulmonal. Tetapi, reduksi akut pada *venous return* bisa memperburuk preload efektif pada pasien dengan disfungsi diastolik signifikan atau deplesi intravascular.
3. Karena diuretik bisa menyebabkan reduksi preload yang eksemis, penggunaannya harus hati-hati untuk mendapatkan perbaikan yang diinginkan pada simtom kongesti sementara menghindari reduksi pada cardiac output.

4. Efek diuresis bisa ditingkatkan dengan penambahan diuretik dengan mekanisme yang berbeda (seperti, kombinasi loop diuretic dengan tubulus distal blocker seperti metolazone atau hydrochlorothiazide). Terapi kombinasi sebaiknya hanya untuk pasien yang bisa dimonitor dengan seksama untuk depleksi kalium, natrium dan volume yang parah. Diuretik tipe thiazide sebaiknya diberikan dalam dosis sangat rendah untuk menghindari efek samping serius.



Diuretik kuat

Diuretic kuat bekerja pada ansa henle bagian asenden pada dengan epitel tebal dengan cara menghambat transport elektrolit Na^- , K^- , dan Cl^- dari membrane lumen pada pars ascenden ansa henle karena itu reabsorpsi $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ menurun.

Diuretik hemat kalium

Diuretic hemat kalium ini bekerja pada hilir tubuli distal dan duktuskoligentes daerah korteks dengan cara menghambat reabsorpsi Na dan sekresi K dengan jalan antagonism kompetitif atau secara langsung.
Diuretik tiazid
Diuretic golongan tiazid ini bekerja pada tubuli distal dengan cara menghambat reabsorpsi NaCl. Tiazid mencegah perpindahan Na ⁺ dan Cl ⁻ pada lapisan korteks saluran tubulus distal. Tiazid memiliki aksi yang lebih lemah daripada loop diuretic karena sisi nefron lebih sedikit menyerap Na ⁺ dibandingkan lapisan tubulus yang naik. Apabila filtrasi gromelrulus menurun , maka lebih sedikit cairan yang sampai pada tubulus distal dan tiazid berefek sedikit pada Na ⁺ dan sekresi air.
Diuretik karbonik anhidrase
Diuretic ini bekerja pada tubuli proksimal dengan cara menghambat reabsorpsi bikarbonat. Zat ini membatasi enzim karbonhidrase di tubuli proksimal, sehingga disamping karbonat juga Na dan K dieksresikan lebih banyak. Akibat penghambatan di tubuli proksimal, maka tidak ada cukup ion H ⁺ untuk ditukarkan dengan Na
Diuretik osmotik
Obat jenis ini meningkatkan jumlah cairan tubuh yang disaring keluar oleh ginjal, sekaligus menghambat penyerapan cairan kembali oleh ginjal. Contoh obat diuretik jenis ini adalah mannitol

Agen Inotropik Positif

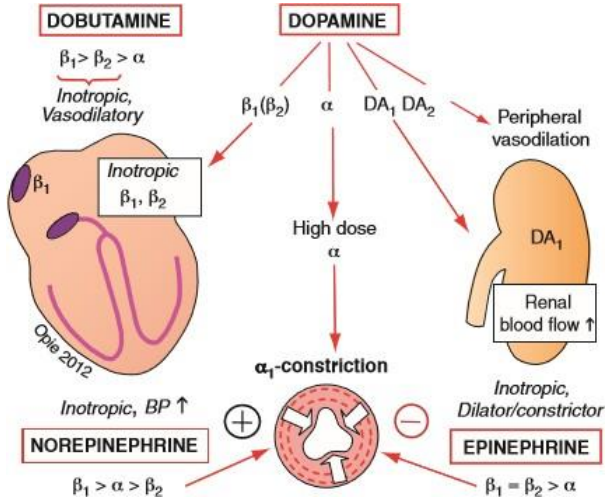
1. Dobutamine adalah agonis reseptor β_1 dan β_2 dengan beberapa efek agonis α (Tabel 7-4). Efek vascular umumnya vasodilatasi. Dobutamine mempunyai efek inotropik poten tanpa menimbulkan perubahan signifikan pada denyut jantung. Dosis awal 2,5- 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per menit bisa ditingkatkan sampai 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per menit atau

lebih tinggi berdasar respon klinik dan hemodinamik.

2. Dobutamine meningkatkan cardiac index karena stimulasi inotropik, vasodilatasi arterial, dan variasi peningkatan pada denyut jantung. Dobutamine menyebabkan perubahan relatif kecil pada rerata tekanan arterial jika dibandingkan dengan peningkatan yang lebih konsisten pada pemberian dopamine.
3. Pengurangan efek hemodinamik dobutamin telah dilaporkan setelah infusi terus menerus selama 72 jam.
4. Dopamine sebaiknya dihindari pada advanced HF, tapi aksi farmakologisnya bisa lebih disukai daripada dobutamine atau milrinone pada dua kondisi: (1) pada pasien dengan hipotensi sistemik atau syok cardiogenic saat naiknya tekanan pengisian ventrikel, dimana dopamine dosis $>5\mu\text{g}/\text{kg}$ per menit bisa diperlukan untuk meningkatkan tekanan aortik sentral; dan (2) untuk secara langsung memperbaiki fungsi ginjal pada pasien dengan output urin yang kurang meski volume berlebih dan tekanan pengisian ventrikel yang tinggi. Meski kontroversial, dosis rendah ($1-3\mu\text{g}/\text{kg}$ per menit) telah diberikaan untuk indikasi yang terakhir.
5. Dopamine menghasilkan efek hemodinamik yang tergantung dosis karena afinitas realtifnya untuk reseptor α_1 , β_1 dan β_2 , serta D_1 (dopaminergic vaskular). Efek inotropik positif yang dimediasi terutama oleh reseptor β_1 menjadi lebih terlihat dengan dosis $3-100\mu\text{g}/\text{kg}$ per menit. Pada dosis di atas $10\mu\text{g}/\text{kg}$ per menit, efek kronotropik dan vasokonstriksi yang dimediasi α_1 menjadi lebih jelas. Terutama pada dosis yang lebih tinggi, dopamine merubah beberapa parameter yang meningkatkan kebutuhan oksigen

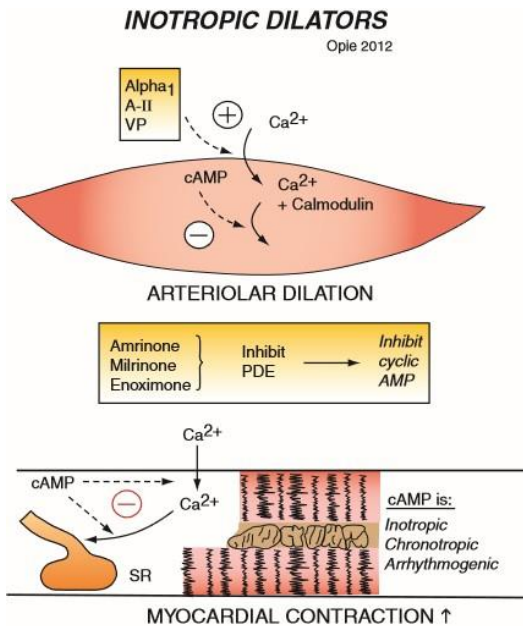
myocardial dan berpotensi menurunkan aliran darah myocardial.

Gambar 4. Terapi katekolamin. Efek reseptor-spesifik dari agen fisiologis dan farmakologis. BP, tekanan darah; DA, dopaminergik.



- Amrinone dan milrinone adalah derivat bipyridine yang menghambat fosfodiesterase III dan menghasilkan efek inotropik positif dan vasodilatasi; sehingga, obat ini sering disebut sebagai inodilator.
- Selama pemberian iv, amrilone atau milrilone meningkatkan stroke volume (dan cardiac output) dengan sedikit perubahan pada denyut jantung. Obat ini juga menurunkan PAOP dengan venodilatasi dan sehingga berguna untuk pasien dengan cardiac index rendah dan peningkatan tekanan pengisian ventrikel kiri. Tetapi, penurunan pada preload ini bisa berbahaya untuk pasien tanpa tekanan pengisian (filling pressure) yang berlebih, sehingga bisa menyebabkan penurunan cardiac index.

8. Amrinone dan milrilone sebaiknya digunakan dengan seksama sebagai agen tunggal pada pasien hipotensi HF akut karena obat ini akan tidak meningkatkan, dan bahkan mungkin menurunkan, tekanan darah arterial.
9. Loading dose amrinone yang biasa diberikan adalah 0,75 mg/kg selama 2-3 menit, diikuti infusi 5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per menit berkelanjutan.
10. Loading dose milrinone yang biasa diberikan adalah 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ selama 10 menit, diikuti oleh infusi 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per menit berkelanjutan (dengan rentang 0,375-0,75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per menit).
11. Selain efek hemodinamika yang tidak diinginkan, efek samping termasuk aritmia dan trombositopeni yang tergantung dosis. Milrinone lebih disukai dari amrinone karena profil efek samping trombositopeni yang lebih baik (<0,5% vs 2,4%). Pasien yang menerima obat-obat ini harus dimonitor untuk perdarahan dan menjalani penentuan jumlah platelet sebelum dan selama terapi.
12. Umumnya, milrinone sebaiknya dipertimbangkan untuk pasien yang menerima terapi kronik β blocker karena efek inotropik positifnya tidak termasuk stimulasi β reseptor.



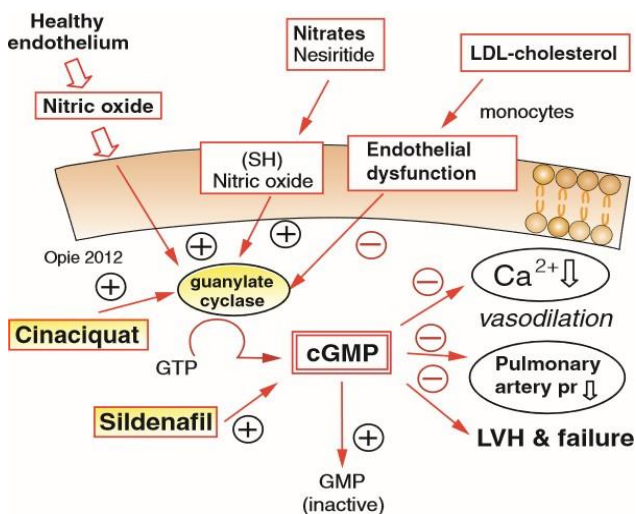
Gambar 5. Dilator inotropik (—inodilator) memiliki mekanisme kerjanya berupa peningkatan siklik adenosin monofosfat pada otot polos pembuluh darah (atas) dan miokardium (bawah). Stimulasi alfa1, alfa1-adrenergik; A-II, Angiotensin-II; PDE, fosfodiesterase; SR, retikulum sarkoplasma; VP, vasopresin.

Vasodilator

1. Natrium nitropruside adalah vasodilator vena dan arteri yang bekerja langsung pada otot polos vaskuler untuk meningkatkan cardiac index dan menurunkan tekanan vena. Meski aktivitas inotropik langsungnya kurang, nitropruside mempunyai efek hemodinamik yang secara kualitas serupa dengan dobutamine, amrinone, dan milrinone. Tetapi, nitropruside umumnya menurunkan PAOP, SVR, dan tekanan darah

lebih dari agen-agen tersebut.

2. Hipotensi adalah efek samping penting yang membatasi dosis nitropruside dan vasodilator lain. Sehingga, nitropruside umumnya digunakan pada pasien dengan SVR yang naik.
3. Nitropruside efektif pada penggunaan jangka pendek HF akut pada berbagai kondisi (seperti, MI akut, regurgitasi valvular, setelah operasi bypass koroner, HF dekomposisi). Umumnya, nitropruside tidak akan memperburuk, dan bisa memperbaiki, keseimbangan kebutuhan dan supply oksigen myocardial. Tetapi, penurunan berlebih pada tekanan arterial sistemik bisa menurunkan perfusi koroner dan memperburuk iskemi.
4. Nitropruside mempunyai onset yang cepat dan durasi kerja <10 menit, sehingga biasanya diberikan dalam bentuk infusi iv. Dosis awal sebaiknya kecil (yaitu, 0,1-0,25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per menit) untuk menghindari hipotensi yang berlebih, dan lalu ditingkatkan sedikit-sedikit (0,1-0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per menit) tiap 5-10 menit jika dibutuhkan dan masih bisa ditolerir. Rentang dosis efektif yang biasa dipakai adalah 0,5-3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per menit. Karena fenomena *rebound* setelah penghentian tiba-tiba pada pasien HF, dosis sebaiknya diturunkan perlahan ketika menghentikan terapi. Toksisitas sianida dan tiosianat karena nitropruside umumnya tidak terjadi jika dosis yang diberikan <3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per menit selama <3 hari, kecuali pada pasien dengan serum kreatin di atas 3 mg/dl.



Gambar 6. Nitric oxide, nitroprusside, dan nesiritide menstimulasi guanylate cyclase untuk membentuk siklik guanosine monophosphate dengan sifat vasodilatory. Catat kemungkinan peran sildenafil dan senyawa terkait. cGMP, Cyclic guanosine monophosphate; LDL, lipoprotein densitas rendah; LVH, hipertrofi ventrikel kiri; SH, Sulfhidril.

5. Efek hemodinamik utama dari nitroglicerine iv adalah penurunan preload dan PAOP karena venodilatasi fungsional dan vasodilatasi arterial ringan. Umumnya digunakan untuk mengurangi preload pada pasien dengan kongesti pulmonal dan cardiac output rendah atau dalam kombinasi dengan agen inotropik untuk pasien dengan penekanan fungsi sistolik yang parah dan edema pulmonal. Terapi kombinasi dengan nitroglicerine dan dobutamine atau dopamine menghasilkan

efek saling melengkapi untuk meningkatkan cardiac index dan menurunkan PAOP.

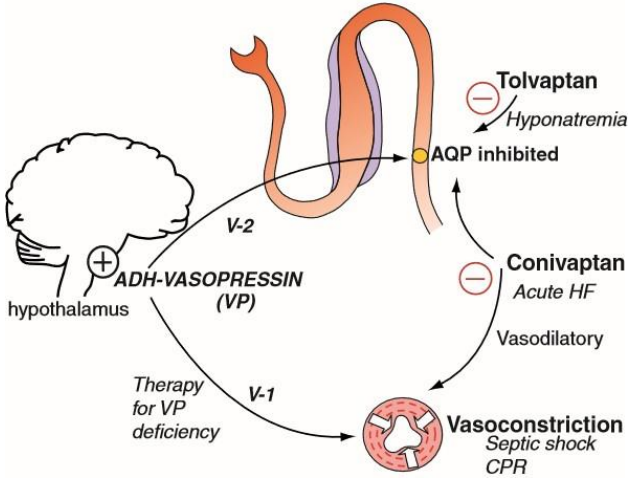
6. Dosis awal sebaiknya 5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per menit (0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per menit) dan ditingkatkan tiap 5-10 menit jika dibutuhkan dan bisa ditolerir. Dosis peninjauan biasanya dari 35- 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per menit (0,5-3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per menit). Hipotensi dan penurunan berlebih PAOP adalah efek samping penting yang membatasi dosis. Beberapa toleransi muncul pada beberapa pasien selama pemberian 12-72 jam.

Antagonis Reseptor Vasopresin

1. Antagonis reseptor vasopresin yang saat ini tersedia memengaruhi satu atau dua reseptor vasopresin arginin (AVP; antidiuretic hormone), V1A atau V2. Stimulasi reseptor V1A (terletak di sel otot polos pembuluh darah dan miokardium) menghasilkan vasokonstriksi, hipertrofi miosit, vasokonstriksi koroner, dan efek inotropik positif. Reseptor V2 terletak di tubulus ginjal, di mana mereka mengatur reabsorpsi air.
 - a. Tolvaptan secara selektif mengikat dan menghambat reseptor V2. Ini adalah agen oral yang diindikasikan untuk hiponatremia hipervolemik dan euvolemik pada pasien dengan sindrom hormon antidiuretik yang tidak sesuai (SIADH), sirosis, dan gagal jantung. Tolvaptan biasanya dimulai pada 15 mg oral setiap hari dan kemudian dititrasi menjadi 30 atau 60 mg setiap hari sesuai kebutuhan untuk mengatasi hiponatremia. Ini adalah substrat sitokrom P450-3A4 dan dikontraindikasikan dengan inhibitor ampuh dari enzim ini. Efek samping yang paling umum adalah mulut

kering, haus, frekuensi buang air kecil, sembelit, dan hiperglikemia.

- b. Conivaptan secara nonselektif menghambat reseptor V1A dan V2. Ini adalah agen IV yang diindikasikan untuk hiponatremia hipervolemik dan euvolemik karena berbagai penyebab; Namun, tidak diindikasikan untuk hiponatremia yang terkait dengan gagal jantung.
2. Pantau pasien dengan cermat untuk menghindari peningkatan natrium serum yang terlalu cepat yang dapat menyebabkan hipotensi atau hipovolemia; hentikan terapi jika itu terjadi. Terapi dapat dimulai kembali dengan dosis yang lebih rendah jika hiponatremia berulang atau menetap dan / atau efek samping ini sembuh.
3. Peran antagonis reseptor vasopresin dalam pengelolaan HF jangka panjang tidak jelas. Dalam uji klinis, tolvaptan meningkatkan hiponatremia, diuresis, dan tanda / gejala kemacetan. Namun, satu studi gagal menunjukkan peningkatan status klinis global saat dipulangkan atau pengurangan mortalitas 2 tahun penyebab semua, mortalitas kardiovaskular, dan rawat inap HF.



Gambar 7. Vasopresin dan gagal jantung. Perhatikan penggunaan agonis V-1 untuk tipe gagal jantung akut tertentu, dan antagonis V-2 untuk aquaporin (AQP) inhibisi dan vasodilatasi. ADH, hormon antidiuretik; AQP, Aquaporin; CPR, resusitasi kardiopulmoner.

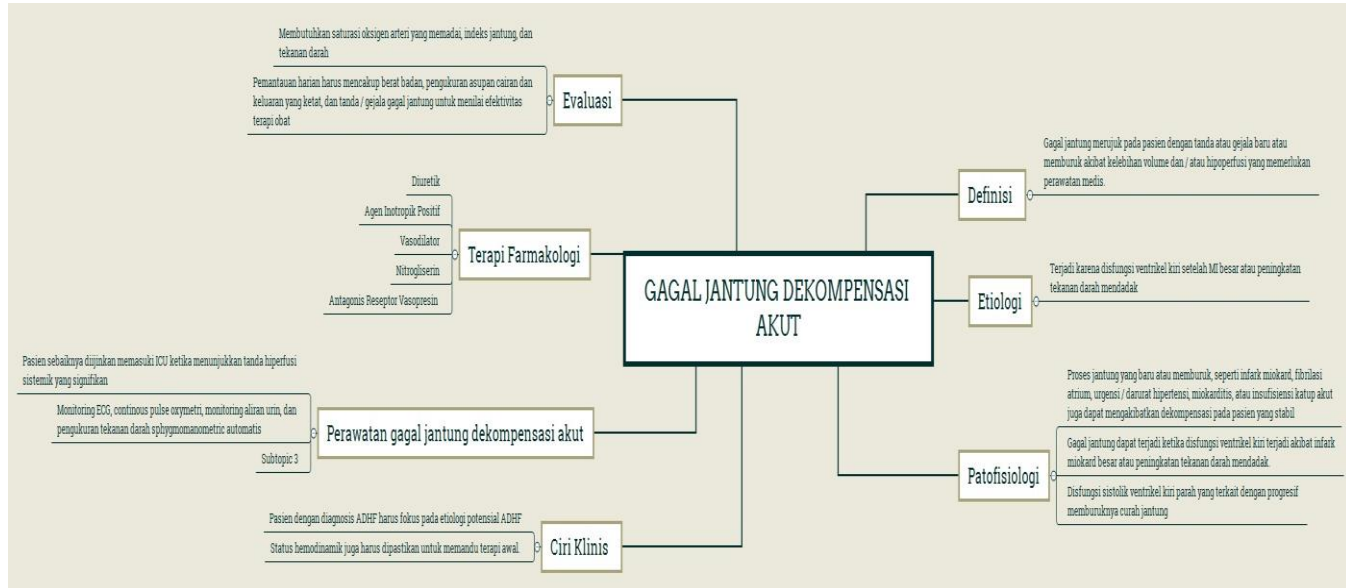
ALTERNATIF

Golongan	Contoh	Dosis	Mekanisme Obat	Efek Samping
Diuretic	Furosa mid IV	Dosis awal : 10-20 mg	Mengurangi reabsorpsi aktif NaCl dalam lumen tubuli. Ke dalam intersitium pada ascending limb of henle dan menghambat reabsorpsi klorida dalam pars ascendens ansa henle tebal. K ⁺ banyak hilang ke dalam urin (Bernard, 2013).	Nyeri dada, sakit kepala
Agen Inotropik Positif	Dobutamine	Dosis awal : 2,5 - 5 mcg / kg / mnt, ditingkatkan secara progresif hingga 20 mcg / kg / mnt (Bernard, 2013).	Merangsang kerja otot jantung dan meningkatkan aliran darah.	Nyeri dada, mual, sakit kepala.
Dosis				

	Dopamine	awal : 0,5-1 mcg / kg / menit (melalui infuse), dosis ditingkatkan menjadi 10 mcg / kg / menit (Bernard, 2013).	Menghambat pelepasan norepinefrin dan membantu vasodilat. Secara spesifik meningkatkan aliran darah ke ginjal	Aritmia, dada berdebar-debar.
Vasodilator	Sodium nitropruside	Dosis awal : 0,1-0,2 mcg / kg / mnt.	Bekerja dengan membuat otot-otot pembuluh darah Anda rileks.	Mual, reflex terlalu aktif

EVALUASI

1. Stabilisasi awal membutuhkan saturasi oksigen arteri yang memadai, indeks jantung, dan tekanan darah. Perfusi organ akhir fungsional dapat dinilai berdasarkan status mental, fungsi ginjal yang cukup untuk mencegah komplikasi, fungsi hati yang memadai untuk mempertahankan fungsi sintetik dan ekskretoris, detak jantung stabil dan ritme, tidak adanya iskemia miokard atau MI, otot rangka dan aliran darah kulit yang sedang berlangsung cukup untuk mencegah cedera iskemik, dan pH arteri normal (7,34-7,47) dan konsentrasi serum laktat. Tujuan-tujuan ini paling sering dicapai dengan indeks jantung lebih besar dari 2,2 L / mnt / m², BP arteri rata-rata lebih besar dari 60 mm Hg, dan PCWP 15 mm Hg atau lebih besar.
2. Pemantauan harian harus mencakup berat badan, pengukuran asupan cairan dan keluaran yang ketat, dan tanda / gejala gagal jantung untuk menilai efektivitas terapi obat. Pemantauan untuk penipisan elektrolit, hipotensi simtomatik, dan disfungsi ginjal harus sering dilakukan. Tanda-tanda vital harus sering dinilai sepanjang hari.
3. Pelepasan dari ICU memerlukan pemeliharaan parameter sebelumnya dengan tidak adanya terapi IV yang sedang berlangsung, dukungan sirkulasi mekanis, atau ventilasi tekanan positive.



JANTUNG ISKEMIK STABIL

DEFINISI

Penyakit jantung iskemik (IHD) didefinisikan sebagai kekurangan oksigen dan berkurang atau tidak ada aliran darah ke miokardium akibat penyempitan atau penyumbatan arteri koroner. Ini dapat muncul sebagai sindrom koroner akut (ACS), yang meliputi angina tidak stabil dan elevasi segmen non-ST atau peningkatan segmen ST infark miokard (MI), angina aktivitas stabil kronis, iskemia kronis tanpa gejala, atau iskemia karena vasospasme arteri koroner (varian atau Prinzmetal angina).

EPIDEMIOLOGI

Menurut AHA pada tahun 2013, diperkirakan 85,6 juta orang di Amerika memiliki penyakit kardiovaskular (CVD), dengan lebih dari 50% berusia 60 tahun atau lebih tua. Meskipun ada penurunan angka kematian di atas 30% antara tahun 2001 dan 2011, CVD tetap menjadi penyebab kematian terbesar pada pria dan wanita di Amerika Serikat. Pada 2011, CVD tercatat sebagai penyebab utama kematian pada 30,8% dari 2.596.993 kematian, atau sekitar 1 dari setiap 3 kematian di Amerika. Negara.3 Ini menghitung sekitar 2.200 kematian per hari atau 1 kematian setiap 40 detik.

Tingkat kematian keseluruhan CVD adalah 222,9 per 100.000 populasi, tetapi bervariasi berdasarkan jenis kelamin dan etnis. Tingkat kematian adalah 270,6 untuk pria kulit putih, 356,7 untuk pria kulit hitam, 183,8 untuk wanita kulit putih, dan 246,6 untuk wanita kulit hitam. Estimasi biaya CVD langsung dan tidak langsung pada tahun 2012 adalah lebih dari \$ 316 miliar, dengan biaya medis langsung yang diproyeksikan sekitar \$ 918 miliar pada tahun 2030.3

Jika semua bentuk CVD dihilangkan, perkiraan peningkatan harapan hidup di Amerika Serikat dapat meningkat hampir 7 tahun. CVD bukan hanya masalah di United States atau budaya "Barat". Kematian akibat CVD menyumbang 17,3 juta kematian per tahun (30%), menjadikan CVD penyebab kematian global, dengan jumlah yang diperkirakan akan meningkat menjadi hampir 24 juta kematian pada tahun 2030. Pada tahun 2010, biaya global CVD diperkirakan \$ 863 miliar, yang diperkirakan akan naik menjadi \$ 1044 miliar pada tahun 2030.

PATOFISIOLOGI

1. Faktor penentu utama dari kebutuhan oksigen miokard (M_{vO_2}) adalah denyut jantung (HR), kontraktilitas, dan tekanan dinding intramyocardial selama sistol. Karena konsekuensi dari IHD biasanya hasil dari peningkatan permintaan dengan pasokan oksigen yang tetap, perubahan dalam M_{vO_2} penting dalam memproduksi iskemia dan untuk intervensi yang dimaksudkan untuk mengatasinya.
2. Produk ganda (DP) adalah detak jantung dikalikan dengan tekanan darah sistolik ($DP = HR \times SBP$) dan berfungsi sebagai estimasi tidak langsung M_{vO_2} .
3. Kaliber pembuluh resistensi yang mengantarkan darah ke miokardium dan M_{vO_2} adalah penentu utama terjadinya iskemia.
4. Pembuluh koroner epikardial atau permukaan besar (R1) menawarkan sedikit resistensi terhadap aliran miokard dan arteri dan arteri intramyokardial (R2), yang bercabang ke dalam jaringan kapiler padat untuk memasok aliran

darah basal. Dalam keadaan normal, resistansi dalam R2 jauh lebih besar dari pada R1. Aliran darah miokard berbanding terbalik dengan resistensi arteriolar dan berhubungan langsung dengan tekanan penggerak koroner.

5. Lesi aterosklerotik yang menyumbat R1 meningkatkan resistensi arteriolar, dan R2 dapat vasodilatasi untuk mempertahankan aliran darah koroner. Dengan tingkat obstruksi yang lebih besar, respons ini tidak memadai, dan cadangan aliran koroner yang diberikan oleh vasodilatasi R2 tidak cukup untuk memenuhi kebutuhan oksigen.
6. Diameter dan panjang lesi yang menghalangi dan pengaruh penurunan tekanan di area stenosis juga mempengaruhi aliran darah koroner. Obstruksi koroner dinamis dapat terjadi pada pembuluh dan pembuluh darah normal dengan stenosis di mana vasomotion atau kejang dapat ditumpangkan pada stenosis tetap. Iskemia yang berlangsung lama dapat meningkatkan pertumbuhan aliran darah kolateral.
7. Stenosis yang parah ($> 70\%$) dapat memicu iskemia dan gejala saat istirahat.
8. Hilangnya kontraktilitas ventrikel regional dapat membebani jaringan miokard yang tersisa, menyebabkan gagal jantung (gagal jantung), peningkatan MvO_2 , dan penipisan cadangan aliran darah yang cepat.

CIRI KLINIK

1. Pasien sering memiliki pola nyeri yang dapat direproduksi atau gejala lain yang muncul setelah aktivitas yang spesifik.
2. Gejala dapat berupa sensasi tekanan atau rasa terbakar di atas sternum atau di dekatnya, yang

sering menjalar ke rahang, bahu, dan lengan kiri. Ketat dada dan sesak napas juga bisa terjadi. Sensasi biasanya berlangsung dari 30 detik hingga 30 menit.

3. Pasien dengan varian (Prinzmetal) angina sekunder akibat kejang koroner lebih cenderung mengalami rasa sakit saat istirahat dan pada jam-jam awal pagi. Nyeri biasanya tidak disebabkan oleh aktivitas atau tekanan emosional atau dihilangkan dengan istirahat; pola elektrokardiogram (EKG) menunjukkan cedera saat ini dengan elevasi segmen-ST daripada depresi.
4. Angina tidak stabil dikelompokkan ke dalam kategori risiko rendah, menengah, atau tinggi untuk kematian jangka pendek atau MI tidak fatal. Fitur angina berisiko tinggi yang tidak stabil meliputi: (1) percepatan gejala iskemik dalam 48 jam sebelumnya; rasa sakit saat istirahat berlangsung lebih dari 20 menit; (3) usia lebih dari 75 tahun; (4) perubahan segmen ST; dan (5) temuan klinis edema paru, regurgitasi mitral, S3, rales, hipotensi, bradikardia, atau takikardia.

DIAGNOSIS

1. Dapatkan riwayat medis untuk mengidentifikasi sifat atau kualitas nyeri dada, faktor pencetus, durasi, radiasi nyeri, dan respons terhadap nitrogliserin atau istirahat. Nyeri dada iskemik dapat menyerupai nyeri dari sumber nonkardiak, dan diagnosis nyeri angina mungkin sulit berdasarkan pada riwayat saja.
2. Tanyakan pasien tentang faktor risiko pribadi untuk penyakit jantung koroner (PJK), termasuk

merokok, hipertensi, dan diabetes mellitus.

3. Dapatkan riwayat keluarga yang mencakup informasi tentang PJK prematur, hipertensi, kelainan lipid, dan diabetes mellitus.
4. Temuan pada pemeriksaan jantung dapat meliputi tonjolan sistolik prekordial abnormal, penurunan intensitas S_1 , pemisahan S_2 secara S_2 , adanya S_3 atau S_4 , murmur sistolik apikal, dan murmur diastolik.
5. Tes laboratorium: hemoglobin, glukosa puasa (untuk mengecualikan diabetes), dan panel lipid puasa. Protein C-reaktif sensitivitas tinggi (hsCRP); tingkat homocysteine; bukti infeksi Chlamydia; dan peningkatan lipoprotein (a), fibrinogen, dan inhibitor aktivator plasminogen dapat membantu. Enzim jantung normal di angina stabil. Troponin T atau I, mioglobin, dan pita miokardium kreatinin kinase (CK-MB) dapat meningkat pada angina tidak stabil.
6. EKG istirahat adalah normal pada sekitar setengah dari pasien dengan angina yang tidak mengalami iskemia akut. Perubahan ST-T-gelombang yang khas meliputi depresi, inversi gelombang-T, dan peningkatan segmen-ST. Varian angina dikaitkan dengan peningkatan segmen ST, sedangkan iskemia diam dapat menyebabkan peningkatan atau depresi. Iskemia yang bermakna dikaitkan dengan depresi segmen ST yang lebih besar dari 2 mm, hipotensi aktivitas, dan berkurangnya toleransi olahraga.
7. Tes toleransi olahraga (stres) (ETT), skintigrafi perfusi miokardium thalium, angiokardiografi radionuklida, tomografi terkomputasi ultrarapid, dan angiografi koroner dapat dilakukan dalam keadaan tertentu. Dapatkan rontgen dada jika pasien memiliki gejala gagal jantung.

HASIL YANG DIINGINKAN

Tujuan Pengobatan: Tujuan jangka pendek adalah untuk mengurangi atau mencegah gejala angina yang membatasi kemampuan olahraga dan mengganggu kualitas hidup. Tujuan jangka panjang adalah untuk mencegah kejadian PJK seperti MI, aritmia, dan gagal jantung dan untuk memperpanjang hidup pasien.

TERAPI NON FARMAKOLOGI

1. Pencegahan primer melalui modifikasi risiko harus mengurangi prevalensi IHD. Intervensi sekunder efektif dalam mengurangi morbiditas dan kematian selanjutnya.
2. Faktor risiko untuk IHD bersifat aditif dan dapat diklasifikasikan sebagai dapat diubah atau tidak dapat diubah. Faktor risiko yang tidak dapat diubah meliputi jenis kelamin, usia, riwayat keluarga atau komposisi 65tress65, pengaruh lingkungan, dan, sampai batas tertentu, diabetes mellitus. Faktor-faktor risiko yang berubah termasuk merokok, hipertensi, hiperlipidemia, obesitas, gaya hidup menetap, hiperurisemia, 65tress psikososial seperti 65tress, dan penggunaan obat-obatan yang dapat merusak (misalnya, progestin, kortikosteroid, inhibitor kalsineurin).

TERAPI FARMAKOLOGI

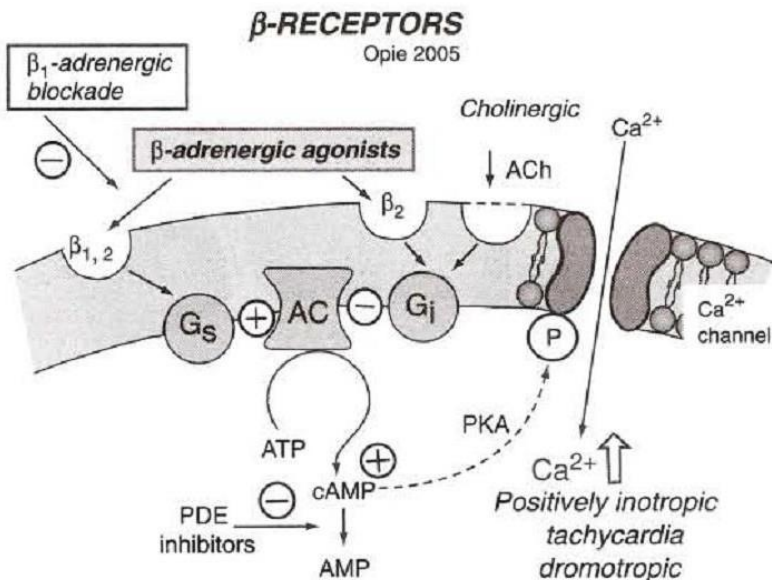
Blocker β -Adrenergik

1. β -Blocker tidak meningkatkan suplai oksigen, dan, dalam kasus tertentu, stimulasi α -

adrenergik yang tidak terhambat dapat menyebabkan vasokonstriksi koroner.

2. β -Blockade efektif pada angina aktivitas kronis sebagai monoterapi dan dalam kombinasi dengan nitrat dan / atau calcium channel blockers (CCBs). β -Blocker adalah **lini pertama** dalam angina kronis yang membutuhkan terapi pemeliharaan harian karena mereka lebih efektif dalam mengurangi episode iskemia diam dan puncak aktivitas iskemik dini hari dan meningkatkan mortalitas setelah gelombang-MI daripada nitrat atau CCB.

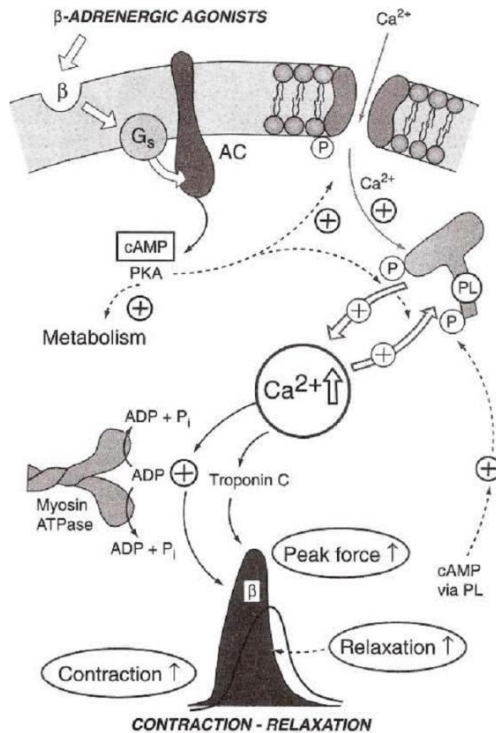
Gambar 2. Reseptor β -adrenergik adalah bagian dari



sistem cyclase adenylil (adenyl). Sistem G-protein menghubungkan reseptor ke adenylil cyclase (AC), ketika G-protein berada dalam konfigurasi stimulator (G_s atau $G_{\alpha s}$). Diganggu oleh G_i atau $G_{\alpha i}$, pembentukan yang dihasilkan dari stimulasi

muskarinik setelah aktivasi vagal. Ketika diaktifkan, adenyl siklase menghasilkan AMP siklik dari ATP. meningkatkan laju dan kekuatan kontraksi miokard dan peningkatan pengambilan kembali kalsium sitosol ke dalam retikulum sarkoplasma

3. Reseptor β -adrenergik digabungkan ke adenil siklase (Ae) melalui stimulasi protein G. Siklik AMP (cAMP) mengaktifkan protein kinase A (PKA) untuk memfosforilasi (P) saluran kalsium sehingga kalsium yang masuk meningkat. Aktivitas adenyl cyclase dapat dikurangi dengan subunit penghambatan ACh yang menghambat protein G. AMP siklik dipecah oleh fosfodiesterase (PDE) sehingga obat penghambat PDE memiliki efek simpatomimetik. Hipotesanya bahwa stimulasi reseptor juga memberi sinyal melalui penghambatan G-protein, Gi sehingga memodulasi bahaya dari aktivitas adrenergik yang berlebihan.



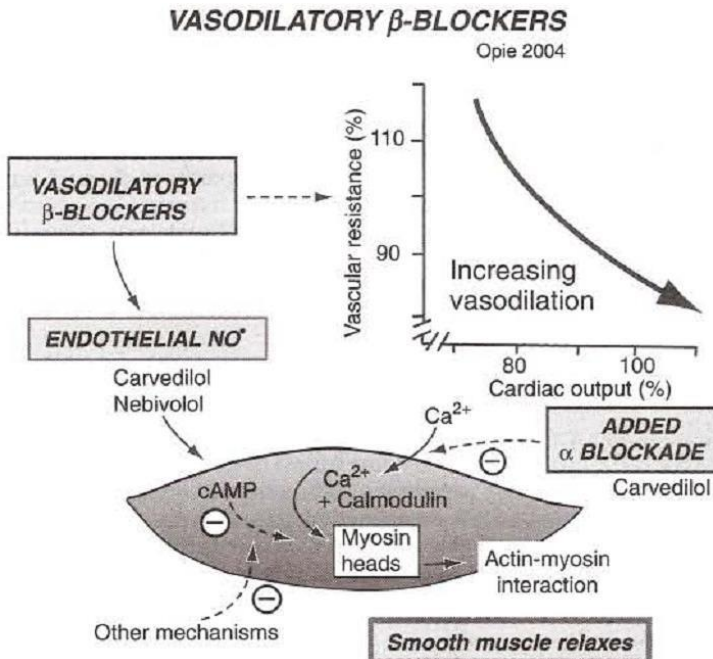
Gambar 3. Sistem sinyal β -Adrenergik terlibat dalam efek inotropik dan lusitropik (peningkatan relaksasi) yang positif. Ini dapat dijelaskan dalam hal perubahan dalam siklus kalsium jantung. Ketika agonis II adrenergik berinteraksi dengan reseptor β , serangkaian perubahan yang dimediasi G-protein menyebabkan aktivasi adenilat siklase dan pembentukan *second messenger* adrenergik, siklik AMP (cAMP). Selanjutnya melalui protein kinase A merangsang metabolisme dan memfosforilasi (P, *phosphorylate* kanal kalsium protein, sehingga meningkatkan pembukaan kanal ini, sehingga banyak ion Ca^{2+} masuk melalui

saluran sarkolemmal (SL), untuk melepaskan lebih banyak ion Ca^{2+} dari retikulum sarkoplasma (SR). Dengan demikian, ion Ca^{2+} + sitosolik juga meningkatkan laju pemecahan adenosin trifosfat (ATP) dan menjadi adenosin difosfat (ADP) dan fosfat anorganik (P_i , *inorganic phosphate*). Peningkatan aktivitas myosin ATPase dan peningkatan aktivasi troponin C menunjukkan tingkat peningkatan kontraksi. Peningkatan tingkat relaksasi (efek lusitropik) terkait dengan fosforilasi protein fosfolamban (PL, *phospholamban*), yang terletak di membran SR, yang mengontrol laju penyerapan kalsium ke dalam SR.

4. Meski ada perbedaan farmakodinamik dan farmakokinetik yang penting pada berbagai β blocker, tidak ada perbedaan pada efek klinik untuk antihipertensi.
5. Bisoprolol, metoprolol, atenolol, dan asebutilolol adalah cardioselective pada dosis rendah dan mengikat lebih kuat pada reseptor β_1 daripada reseptor β_2 . sebagai hasil, agen-agen ini lebih jarang menyebabkan bronkospasme dan vasokonstriksi dan bisa lebih aman dari β blocker non selective pada pasien dengan asma, chronic

obstructive pulmonary disease (COPD), dan diabetes.

Gambar 4. Mekanisme vasodilatasi dan efek. β -blocker vasodilatory cenderung mengurangi curah jantung yang berkurang saat resistensi



vaskular sistemik turun. Mekanisme vasodilatasi meliputi α -blokade (carvedilol), mekanisme nonspesifik, dan aktivitas simpatomimetik intrinsik (ISA, *intrinsic sympathomimetic activity*). ISA, seperti pada pindolol, memiliki efek spesifik dalam meningkatkan ritme/tone simpatik rendah, seperti pada malam hari, dan meningkatkan denyut jantung nokturnal, yang mungkin tidak menguntungkan pada angina nokturnal atau angina tidak stabil.

6. Efek samping β -blokade termasuk hipotensi, gagal jantung kongestasi, bradikardia, blok

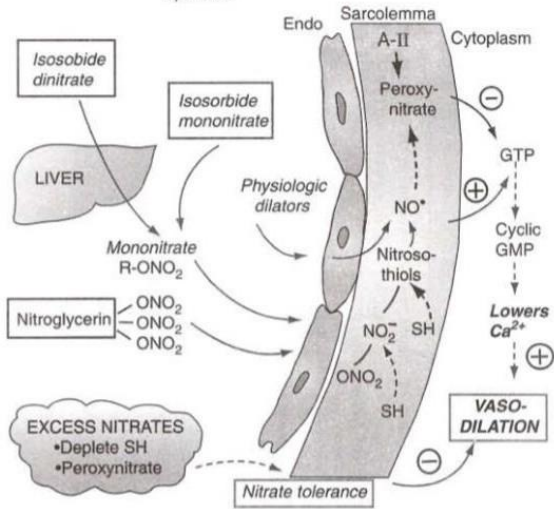
jantung, bronkospasme, metabolisme glukosa yang berubah, kelelahan, malaise, dan depresi. Penarikan mendadak telah dikaitkan dengan peningkatan keparahan dan jumlah episode angina dan MI. Tapering terapi selama beberapa hari harus meminimalkan risiko reaksi penarikan jika terapi dihentikan.

Nitrat

1. Nitrat mengurangi MVo_2 sekunder akibat venodilasi dan pelebaran arteri-arteriolar, yang mengarah pada pengurangan tekanan dinding dari penurunan volume dan tekanan ventrikel. Tindakan langsung pada sirkulasi koroner termasuk pelebaran arteri koroner intramural besar dan kecil, dilatasi kolateral, pelebaran stenosis arteri koroner, penghapusan nada normal pada pembuluh yang menyempit, dan menghilangkan kejang.
2. Karakteristik farmakokinetik yang umum terjadi pada nitrat meliputi metabolisme hepatic first-pass yang besar, waktu paruh pendek (kecuali isosorbide mononitrate [ISMN]), volume distribusi yang besar, tingkat pembersihan yang tinggi, dan variasi interindividual yang besar dalam konsentrasi plasma. Waktu paruh nitroglicerine adalah 1 hingga 5 menit terlepas dari rute, karenanya potensi keuntungan dari pelepasan berkelanjutan dan produk transdermal. Isosorbide dinitrate (ISDN) dimetabolisme menjadi ISMN. ISMN memiliki paruh sekitar 5 jam dan dapat diberikan sekali atau dua kali sehari, tergantung pada produk yang dipilih.

NITRATE MECHANISMS

Opie 2004



Gambar 5. Efek nitrat dalam generating NO menstimulasi guanylate cyclase yang dapat menyebabkan vasodilatasi, Endotelium vaskular yang utuh diperlukan untuk efek vasodilatasi dari beberapa agen aktif vaskular (dengan demikian asetilkolin secara vasodilatasi fisiologis tetapi mengalami konstrikt ketika endotelium rusak).

Calcium Channel Blockers

1. Vasodilatasi arteriol sistemik dan arteri koroner, yang mengarah pada penurunan tekanan arteri dan resistensi pembuluh darah koroner, serta depresi kontraktilitas miokard dan kecepatan konduksi dari sinoatrial (SA) dan atrioventricular (AV) node. Stimulasi refleks β -adrenergik mengatasi banyak efek inotropik

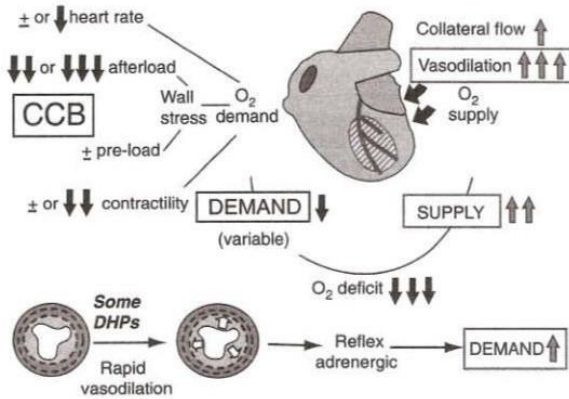
negatif, dan depresi kontraktilitas menjadi jelas secara klinis hanya dengan adanya disfungsi LV dan ketika obat inotropik negatif lainnya digunakan bersamaan.

2. Verapamil dan diltiazem menyebabkan sedikit vasodilatasi perifer dibandingkan dihidropiridin seperti nifedipin, penurunan konduksi AV node yang lebih besar.
3. MVo₂ berkurang dengan semua CCB terutama karena berkurangnya tegangan dinding akibat tekanan arteri yang berkurang. Secara keseluruhan, manfaat yang diberikan oleh CCB terkait dengan pengurangan MVo₂ daripada peningkatan suplai oksigen.
4. Berbeda dengan β -blocker, CCB dapat meningkatkan aliran darah koroner melalui area obstruksi koroner tetap dengan menghambat vasomotion dan vasospasme arteri koroner.
5. Untuk CCB diberikan pada pasien dengan kontraindikasi atau intoleransi terhadap β -blocker, penyakit sistem konduksi yang hidup bersama (kecuali untuk verapamil dan diltiazem), angina Prinzmetal, penyakit arteri perifer, disfungsi ventrikel parah, dan hipertensi bersamaan. Amlodipine mungkin CCB pilihan dalam disfungsi ventrikel yang parah, dan yang lainnya harus digunakan dengan hati-hati jika EF kurang dari 40%.

Gambar 6. Mekanisme efek anti iskemik dari CCB. Perhatikan bahwa arteriolarvasodilatasi cepat yang dihasilkan dari aksi kerjanya dihydropyridines (DHPs) dapat

ISCHEMIC HEART: CCB EFFECT

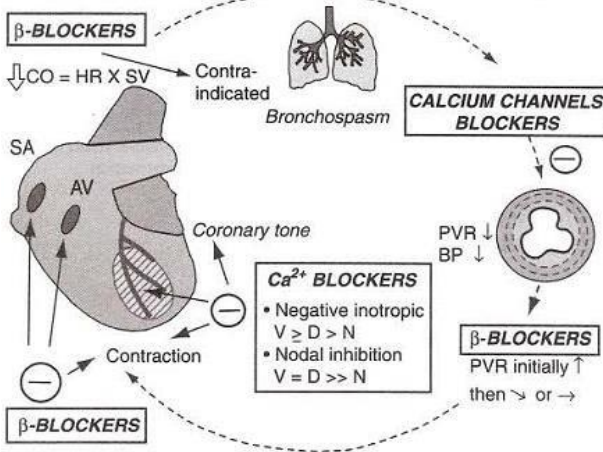
Opie 2004



meningkatkan oksigen miokard dengan refleksi stimulasi adrenergik.

HEMODYNAMICS: β -BLOCKERS VS CCBs

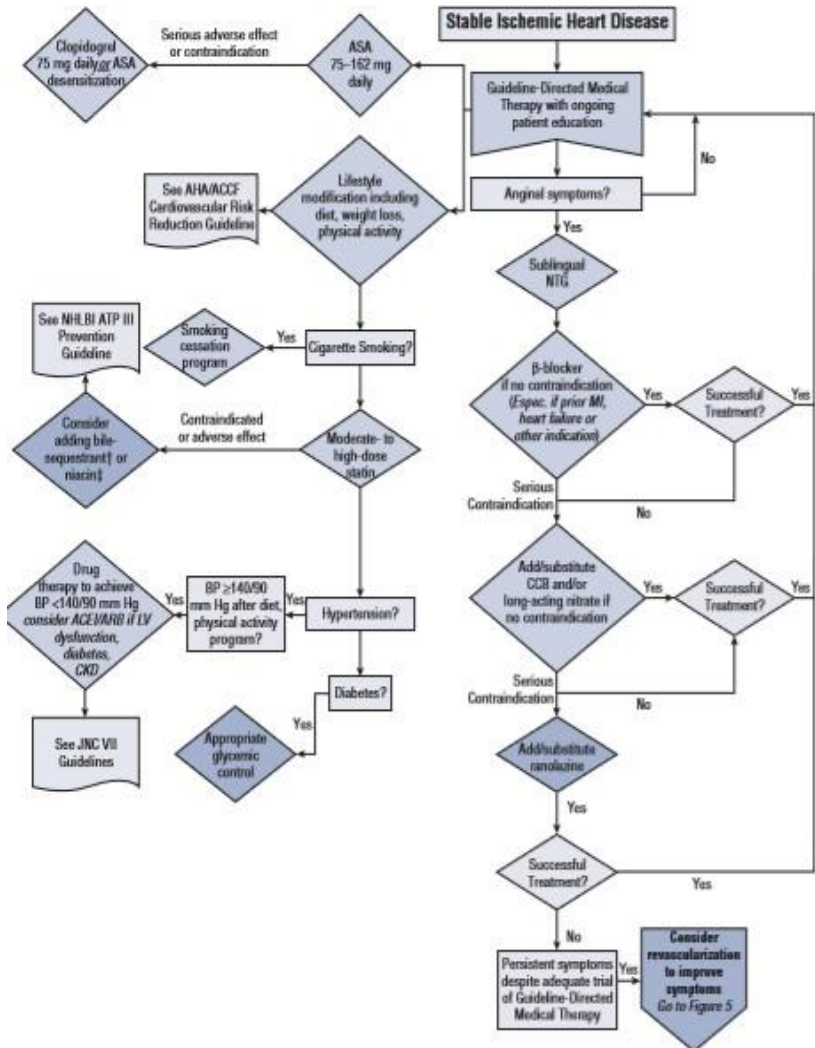
Opie 2004



Gambar 7. Perbandingan efek hemodinamik β -blocker dan CCB, menunjukkan kemungkinan untuk terapi kombinasi. Sementara B-blocker menghambat sistem renin-angiotensin dengan

mengurangi pelepasan renin dan melawan hyperadrenergic pada gagal jantung, namun CCBs tidak memiliki efek inhibisi tersebut. Perbedaan ini bisa menjelaskan mengapa β -blocker merupakan komponen penting dari terapi gagal jantung dan hipertensi bukan CCBs. Yang menarik, CCB baru tipe-N yang memblokir saluran saraf dengan tujuan menekan aktivitas simpatis sedang diuji di Jepang. AV = *atrioventricular node*; BP = *blood pressure*; CO = *cardiac output*; D = *diltiazem*; HR = *heart rate*; N = *nifedipine* sebagai contoh dihidropiridin; SA = *sinoatrial node*; SV = *stroke volume*; PVR = *peripheral vascular resistance*; V = *verapamil*.

Terapi farmakologi jantung ischemic stabil



Gambar 8. Algoritma untuk terapi medis yang diarahkan oleh pedoman untuk pasien dengan penyakit jantung iskemik stabil (IHD).

6. β -Blocker mungkin lebih tepat untuk profilaksis kronis karena dosis yang lebih jarang dan sifat-sifat yang diinginkan lainnya (misalnya, efek kardioprotektif potensial, efek antiaritmia, kurangnya toleransi, dan kemanjuran antihipertensi). Pasien yang paling mungkin merespons dengan baik terhadap β -blokade adalah mereka yang memiliki HR istirahat tinggi dan pasien dengan ambang batas angina yang relatif tetap.
7. CCB sama efektifnya dengan β -blocker dan paling berguna pada pasien yang memiliki ambang variabel untuk angina saat aktivitas. Antagonis kalsium dapat memberikan oksigenasi otot rangka yang lebih baik, menghasilkan penurunan kelelahan dan toleransi olahraga yang lebih baik. Mereka dapat digunakan dengan aman pada banyak pasien dengan kontraindikasi terhadap β -blocker. Pasien dengan kelainan konduksi dan disfungsi LV sedang hingga berat (EF <35%) tidak boleh diobati dengan verapamil atau diltiazem, sedangkan amlodipine dapat digunakan dengan aman pada banyak pasien ini. Diltiazem memiliki efek signifikan pada AV node dan dapat menghasilkan blok jantung pada pasien dengan penyakit konduksi yang sudah ada sebelumnya atau ketika obat lain dengan efek pada konduksi (misalnya, digoxin dan β -blocker) digunakan bersamaan. Nifedipine dapat menyebabkan peningkatan SDM yang berlebihan, terutama jika pasien tidak menerima β -blocker, dan ini dapat mengimbangi efek menguntungkan pada MVo₂. Kombinasi CCB dan β -blocker rasional karena efek hemodinamik antagonis kalsium bersifat komplementer terhadap β -blokade. Namun, terapi kombinasi mungkin tidak selalu lebih

efektif daripada terapi agen tunggal.

8. Profilaksis kronis dengan bentuk lama nitrogliserin (oral atau transdermal), ISDN, ISMN, dan pentaerythritol tetranitrate mungkin efektif, tetapi pengembangan toleransi adalah batasan. Monoterapi dengan nitrat tidak boleh menjadi terapi lini pertama kecuali β -blocker dan CCB dikontraindikasikan atau tidak ditoleransi. Interval bebas nitrat 8 jam per hari atau lebih harus diberikan untuk mempertahankan kemanjuran.
9. Untuk profilaksis saat melakukan aktivitas yang diduga memicu serangan, nitrogliserin 0,3 hingga 0,4 mg sublingual dapat digunakan kira-kira 5 menit sebelum waktu aktivitas. Semprotan nitrogliserin mungkin berguna ketika saliva yang tidak cukup diproduksi untuk melarutkan nitrogliserin sublingual dengan cepat atau jika pasien mengalami kesulitan membuka wadah tablet. Respons biasanya berlangsung sekitar 30 menit.

Golongan	Contoh	Dosis	Mekanisme Obat	Efek Samping
β -Adrenergic Blocker	Propranolol	Dosis awal : 40 mg Dosis pemeliharaan : 120-240 mg	Menghambat kerja dari epineprin atau adrenalin.	Insomnia, mual muntah

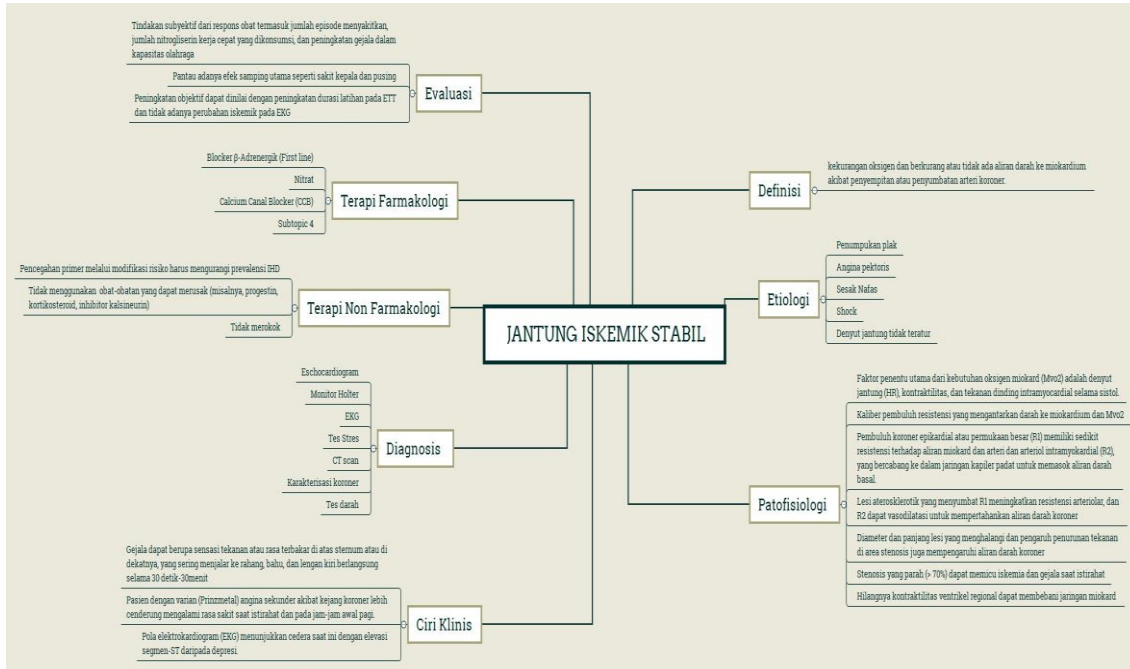
Nitrat	Nitroglycerin Isosorbide mononitrate	Dosis awal : 2,5–9 mg. Dosis awal : 5–20 mg	Bekerja dengan cara melebarkan pembuluh darah, serta meningkatkan pasokan darah dan oksigen ke otot jantung.	Mual muntah , pusing
Calcium Channel Blockers	Amlodipin	Dosis awal : 5–10 mg	Meningkatkan aliran darah ke otot jantung.	Jantung berdebar, udem, mual muntah
	Renolazine	Dosis awal : 500 mg.		Sembelit, sakit kepala, mual

EVALUASI

1. Tindakan subyektif dari respons obat termasuk jumlah episode menyakitkan, jumlah nitroglycerin kerja cepat yang dikonsumsi, dan peningkatan gejala dalam kapasitas olahraga

(yaitu, durasi latihan yang lebih lama atau lebih sedikit gejala pada tingkat latihan yang sama). Setelah pasien dioptimalkan dengan terapi medis, gejalanya akan membaik selama 2 hingga 4 minggu dan tetap stabil sampai penyakitnya berlanjut.

2. Angket Seattle Angina, Skala Aktivitas Spesifik, dan sistem klasifikasi Canadian Cardiovascular Society dapat digunakan untuk meningkatkan reproduksi penilaian gejala.
3. Jika pasien baik-baik saja, tidak ada penilaian lain mungkin diperlukan. Peningkatan objektif dapat dinilai dengan peningkatan durasi latihan pada ETT dan tidak adanya perubahan iskemik pada EKG atau perubahan hemodinamik yang merusak. Batasi penggunaan ekokardiografi dan pencitraan jantung untuk pasien yang tidak melakukan dengan baik untuk menentukan apakah revaskularisasi atau tindakan lain harus dilakukan.



ACUTE CORONARY SYNDROME

DEFINISI

ACS adalah salah satu bentuk penyakit jantung coroner yang disebabkan oleh ruptur dari plak aterosklerotik dengan kepatuhan platelet berikutnya, aktivasi, dan agregasi, dan aktivasi kaskade pembekuan. Pada akhirnya, gumpalan terbentuk dari fibrin dan trombosit (Dipiro, 2014).

EPIDEMIOLOGI

Satu dari tujuh kematian adalah sekunder dari CHD di Amerika. Diperkirakan bahwa setiap 42 detik, seorang Amerika akan mengalami MI. Setiap tahun lebih dari 1,1 juta orang dipulangkan dari rumah sakit dengan diagnosis ACS dengan 831.000 diagnosis dengan MI. setiap tahun, sekitar 660.000 orang Amerika akan memiliki peristiwa coroner baru (rawat inap pertama untuk kematian MI atau CHD), sementara 305.000 akan memiliki acara berulang. Diperkirakan 116.800 orang Amerika meninggal karena MI setiap tahun.

Dari pasien dengan dugaan ACS, sekitar 31% memiliki STEMI, 32% NSTEMI, 26% UA, 8% diagnosis jantung lainnya, dan 4% diagnosis akhir nonkardiak. Rata-rata lama menginap di rumah sakit adalah 3 hari. Analisis rawat inap dari Biaya Perawatan dan Proyek Pemanfaatan Kesehatan secara Nasional Sampel rawat inap melaporkan tingkat kematian di rumah sakit yang tidak disesuaikan untuk STEMI sebesar 3,52% pada pasien menjalani PCI dan 14,91% untuk pasien yang tidak menerima revaskularisasi selama rawat inap. Tingkat kematian analog di rumah sakit untuk NSTEMI lebih rendah masing-masing

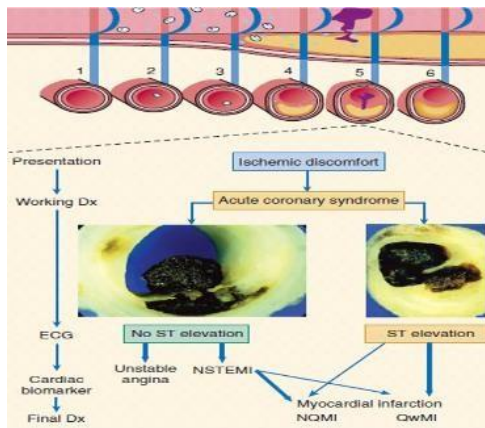
sebesar 1,45% dan 6,26% pada tahun 2011. Namun demikian, data dari Worcester, MA, menunjukkan bahwa pada 1 tahun angka kematian paska keluar mungkin lebih tinggi untuk NSTEMI daripada STEMI, dengan tingkat masing-masing 18,7% dan 8,4%. Ini menunjukkan bahwa lebih banyak energi harus dimasukkan dalam menggunakan terapi pengubah penyakit setelah keluar dari rumah sakit pada pasien dengan NSTEMI.

ETIOLOGI

Disfungsi endotel, peradangan, dan pembentukan garis-garis lemak berkontribusi pada pembentukan plak arteri koroner aterosklerotik. Penyebab utama ACS pada lebih dari 90% pasien adalah pecahnya plak ateromatosa, fisura, atau erosi dari plak aterosklerotik yang tidak stabil yang menutup kurang dari 50% lumen koroner sebelum kejadian (Dipiro, 2014).

PATOFISIOLOGI

Gambar 1. Patofisiologi Acute Coronary Syndrome



1. Acute Coronary Syndrome disebabkan oleh disfungsi endotel, peradangan, dan pembentukan garis-garis lemak berkontribusi terhadap perkembangan plak arteri koroner aterosklerotik.
2. Pecahnya atau erosi dari plak ateromatosa yang tidak stabil. Gumpalan terbentuk di atas plak yang pecah. Paparan kolagen dan faktor jaringan menginduksi adhesi dan aktivasi platelet, yang mempromosikan pelepasan adenosine difosfat (ADP) dan tromboksan A₂ dari platelet yang menghasilkan vasokonstriksi dan aktivasi platelet. Perubahan konformasi reseptor permukaan glikoprotein (GP) IIb / IIIa terjadi trombosit yang saling silang satu sama lain melalui jembatan fibrinogen.
3. Secara bersamaan, aktivasi kaskade koagulasi ekstrinsik terjadi sebagai akibat dari paparan darah pada inti lipid trombogenik dan endotelium, yang kaya akan faktor jaringan. Hal ini menyebabkan pembentukan gumpalan fibrin yang terdiri dari untaian fibrin, trombosit yang saling berhubungan, dan sel darah merah terperangkap.
4. Remodeling ventrikel terjadi setelah MI dan ditandai dengan dilatasi ventrikel kiri dan fungsi pemompaan yang berkurang, menyebabkan gagal jantung.
5. Komplikasi MI termasuk syok kardiogenik, gagal jantung (gagal jantung), disfungsi katup, aritmia, perikarditis, stroke embolisasi trombus ventrikel sekunder (LV) ventrikel kiri, tromboemboli vena, dan ruptur dinding bebas LV.

CIRI KLINIK

1. Gejala dominan adalah ketidaknyamanan dada anterior garis tengah (biasanya saat istirahat),

peningkatan angina yang berlangsung setidaknya 20 menit. Ketidaknyamanan mungkin menjalar ke bahu, ke lengan kiri, ke belakang, atau ke rahang. Gejala lain termasuk mual, muntah, diaforesis, dan sesak napas.

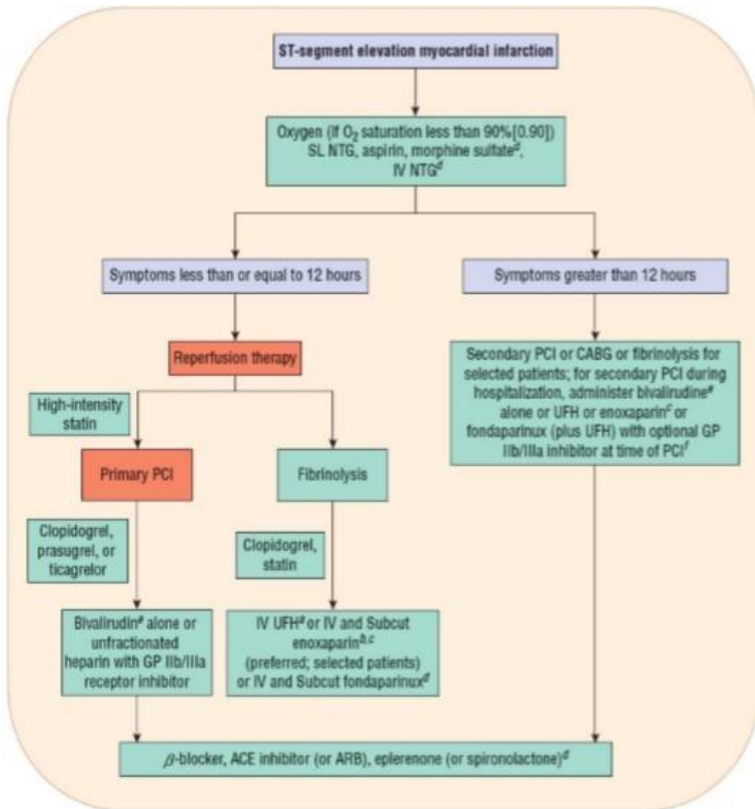
2. Tidak ada fitur spesifik yang menunjukkan ACS pada pemeriksaan fisik. Namun, pasien dengan ACS dapat muncul dengan tanda-tanda gagal jantung akut atau aritmia.

DIAGNOSIS

1. Dapatkan EKG 12-lead dalam 10 menit presentasi. Temuan kunci menunjukkan iskemia miokard atau MI adalah STE, depresi segmen ST, dan inversi gelombang-T. Penampilan blok cabang-bundel kiri baru dengan ketidaknyamanan dada sangat spesifik untuk MI akut. Beberapa pasien dengan iskemia miokard tidak memiliki perubahan EKG, jadi penanda biokimia dan faktor risiko lain untuk penyakit arteri koroner (CAD) harus dinilai.
2. Penanda biokimiawi kematian sel miokard penting untuk memastikan diagnosis MI akut. Diagnosis dipastikan dengan deteksi naik dan / atau turunnya jantung biomarker (lebih disukai troponin jantung) dengan setidaknya satu nilai di atas persentil ke-99 dari batas referensi atas dan setidaknya satu dari yang berikut ini: gejala iskemia, perubahan signifikan segmen-ST-gelombang-T baru atau blok bundlebranch kiri baru, gelombang Q patologis, kelainan gerak dinding regional baru.
3. Gejala pasien, riwayat medis masa lalu, EKG, dan biomarker digunakan untuk stratifikasi pasien ke risiko kematian rendah, sedang, atau tinggi, MI, atau kemungkinan gagal farmakoterapi dan

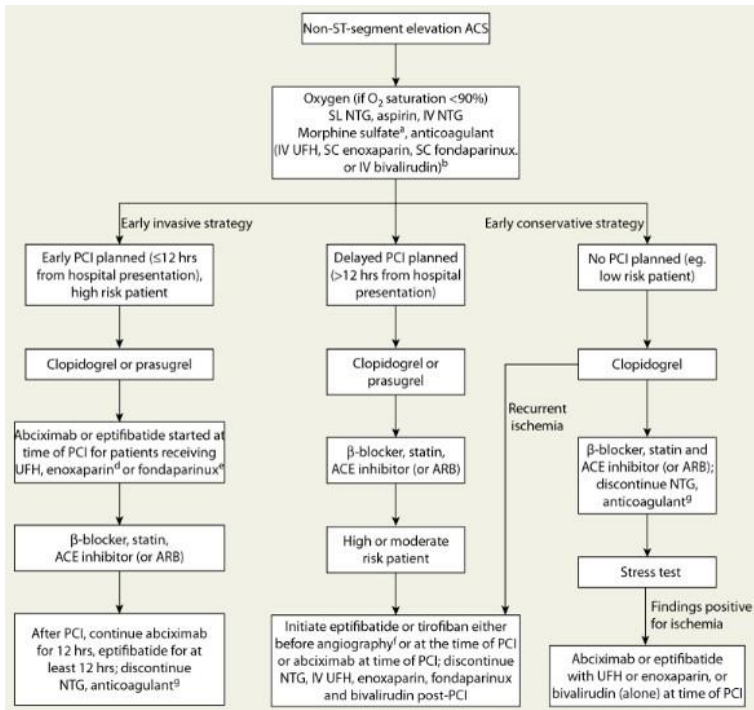
mempunyai angiografi koroner yang mendesak dan koroner perkutan intervensi (PCI).

ALGORITMA TERAPI



Gambar 2. Farmakoterapi awal untuk peningkatan segmen ST infark miokard. setidaknya untuk 48 jam. Untuk dosis dan jenis pasien tertentu yang tidak boleh menerima enoxaparin. Selama perawatan di rumah sakit, hingga 8 hari. Untuk pasien tertentu, sebelum diobati dengan UFH, hentikan infus UFH selama 30 menit sebelum pemberian bivalirudin (bolus plus infus).

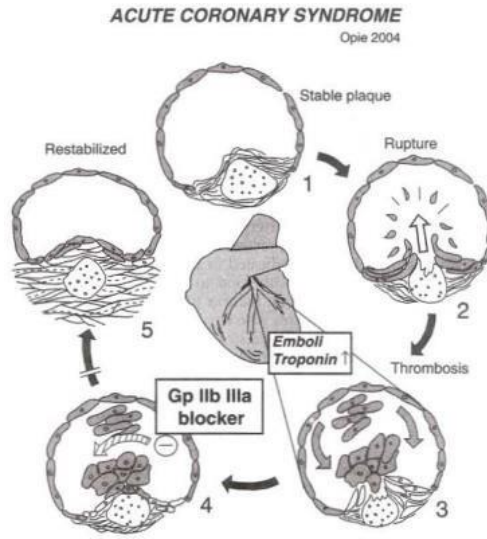
Meningkatnya risiko perdarahan mayor dan perdarahan intrakranial jika GP IIB / IIIa inhibitor ditambahkan ke antikoagulan untuk PCI setelah fibrinolisis, terutama pada orang tua. ACE, ARB, CABG, glikoprotein, NTG (nitrogliserin), PCI, perkutan intervensi coroner, subkutan, SL (sublingual) UFH (heparin yang tidak terfraksi) Dimodifikasi dengan izin dari Spinler SA. Evolusi terapi antitrombotik digunakan pada koroner akut sindrom.



Gambar 3. Algoritma terapi

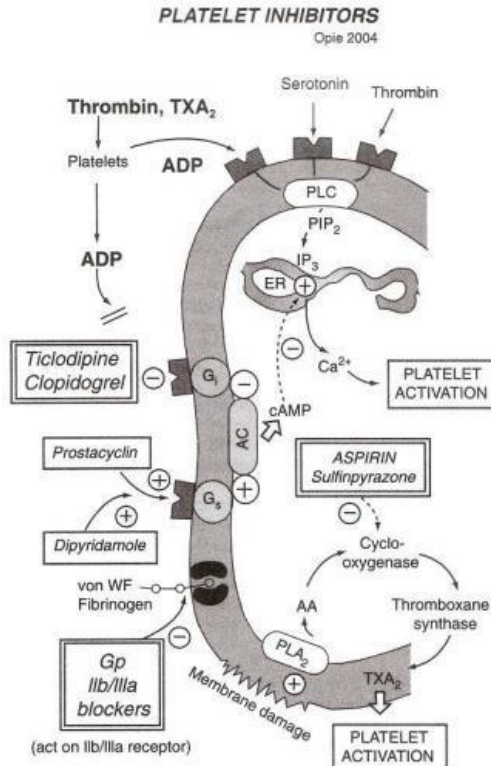
FARMAKOTERAPI

Platelet P2Y12 Inhibitors



Gambar 1. Peran trombosit dan Cpllb / Ilainhibitor secara akut sindrom koroner. Urutan dimulai dengan pecahnya plak. Terjadi thrombosis, aktivasi trombosit dan agregasi, diikuti oleh akhirnya pengembalian thevas<ularendothelium.andalarger plak. Catatan bahwa: tidak ada oklusi koroner yang lengkap seperti halnya kasein akut infark miokard.

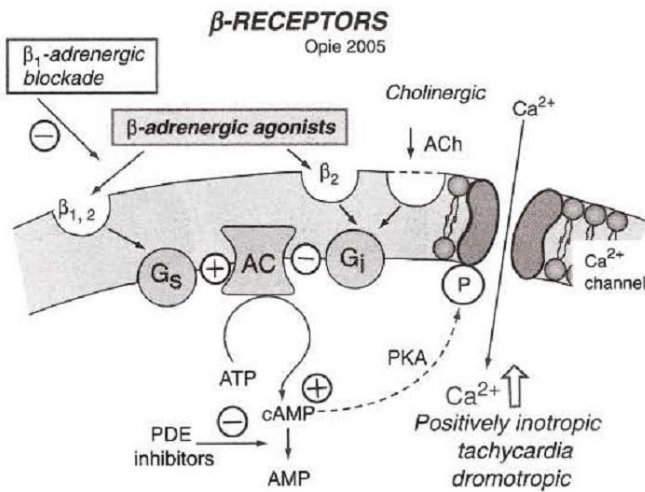
Mekanisme aspirin



Gambar 4. Mekanisme reaksi aspirin termasuk GpIIb / IIIb zat penghambat dan zat lemak lainnya dalam siklus siklus aktivasi platelet yang mengarah ke aktivasi reseptor PLI / ilia. Siklus perubahan platelet yang diaktifkan sendiri mengubah konfigurasi membran. "mengekspos" beberapa konsep dengan pengaktifan selanjutnya dari sensor / baterai. Perhatikan platform IP, sangat penting dalam memobilisasi kalsium endoplasmikretulum. Siklusnya bergantung pada informasi dari tromboksan A. Semua agen ini

bertindak sebagai mekanisme berbeda, untuk menghambat jalur yang bergantung pada kalsium dari aktivasi platelet. AC (adenyl cyclase), ADP (adenosine diphosphate), Ca (kalsium), cAMP (siklik adenosine monophosphate), ER (retikulum endoplasma), G (Gprotein inhibitoryform), Gp (glikoprotein) G=G-protein, stimulasi bentuk, kondisi IP (inositol trisphosphate), PIP (phosphatidyl inositol diphosphate), PLA (phospholipaseA), TXA (thromboxane A).

β -Adrenergic Blocker

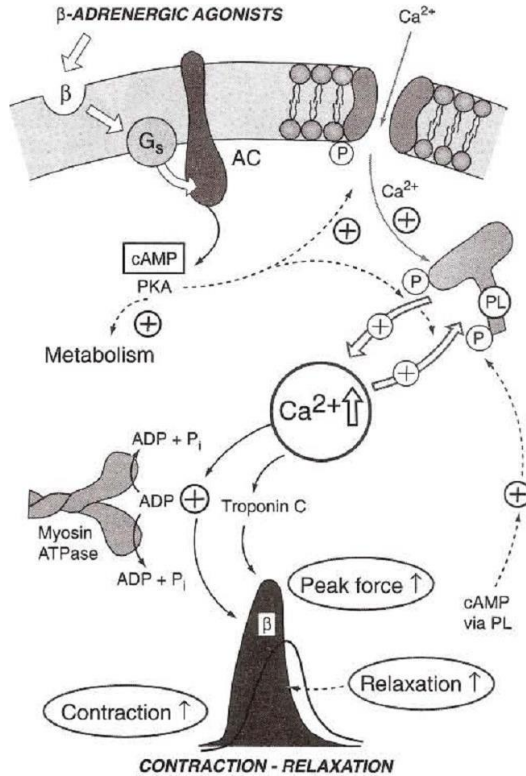


Gambar 5. Reseptor β -adrenergik adalah bagian dari sistem cyclase adenyl (adenyl). Sistem G-protein menghubungkan reseptor ke adenyl cyclase (AC), ketika G-protein berada dalam konfigurasi stimulatol (G_s atau G_{as}). Diganggu oleh G_i atau G_{ai} , pembentukan yang dihasilkan dari stimulasi muskarinik

setelah aktivasi vagal. Ketika diaktifkan, adenyl siklase menghasilkan AMP siklik dari ATP. meningkatkan laju dan kekuatan kontraksi miokard dan peningkatan pengambilan kembali kalsium sitosol ke dalam retikulum sarkoplasma.

Reseptor β -adrenergik digabungkan ke adenil siklase (Ae) melalui stimulasi protein G. Siklik AMP (cAMP) mengaktifkan protein kinase A (PKA) untuk memfosforilasi (P) saluran kalsium sehingga kalsium yang masuk meningkat. Aktivitas adenyl cyclase dapat dikurangi dengan subunit penghambatan ACh yang menghambat protein G. AMP siklik dipecah oleh fosfodiesterase (PDE) sehingga obat penghambat PDE memiliki efek simpatomimetik. Hipotesanya bahwa stimulasi reseptor juga memberi sinyal melalui penghambatan G-protein, G_i sehingga memodulasi bahaya dari aktivitas adrenergik yang berlebihan.

Mekanisme Kontraksi akibat Reseptor beta



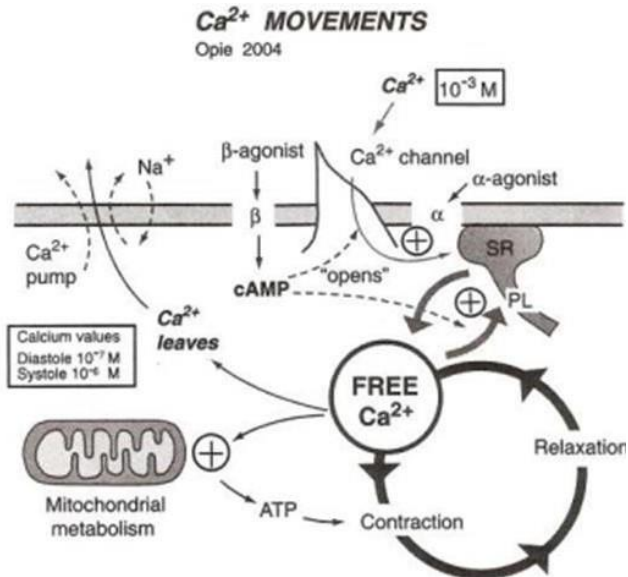
Gambar 6. Sistem sinyal β -Adrenergik terlibat dalam efek inotropik dan lusitropik (peningkatan relaksasi) yang positif. Ini dapat dijelaskan dalam hal perubahan dalam siklus kalsium jantung. Ketika agonis β adrenergik berinteraksi dengan reseptor β , serangkaian perubahan yang dimediasi G- protein menyebabkan aktivasi adenilat siklase dan pembentukan *second messenger* adrenergik, siklik AMP (cAMP). Selanjutnya melalui protein kinase A merangsang metabolisme

dan memfosforilasi (P, *phosphorylate*) kanal kalsium protein, sehingga meningkatkan pembukaan kanal ini, sehingga banyak ion Ca^{2+} masuk melalui saluran sarkolemmal (SL), untuk melepaskan lebih banyak ion Ca^{2+} dari retikulum sarkoplasma (SR). Dengan demikian, ion Ca^{2+} sitosolik juga meningkatkan laju pemecahan adenosin trifosfat (ATP) dan menjadi adenosin difosfat (ADP) dan fosfat anorganik (P_i , *inorganic phosphate*). Peningkatan aktivitas myosin ATPase dan peningkatan aktivasi troponin C menunjukkan tingkat peningkatan kontraksi. Peningkatan tingkat relaksasi (efek lusitropik) terkait dengan fosforilasi protein fosfolamban (PL, *phospholamban*), yang terletak di membran SR, yang mengontrol laju penyerapan kalsium ke dalam SR.

Calcium Channel Antagonist

1. Setelah STE MI, calcium channel blocker (CCBs) digunakan untuk menghilangkan iskemik gejala pada pasien yang memiliki kontraindikasi terhadap β -blocker. Ada sedikit manfaat klinis di luar pengurangan gejala, jadi hindari CCB dalam manajemen akut semua ACS kecuali ada kebutuhan gejala yang jelas atau kontraindikasi untuk β -blocker.
2. CCB yang menurunkan denyut jantung (diltiazem atau verapamil) lebih disukai kecuali pasien memiliki disfungsi sistolik LV, bradikardia, atau blok jantung. Dalam kasus tersebut, amlodipine atau felodipine lebih disukai. Hindari nifedipine karena

menyebabkan aktivasi simpatis yang refleks, takikardia, dan iskemia miokard yang



memburuk.

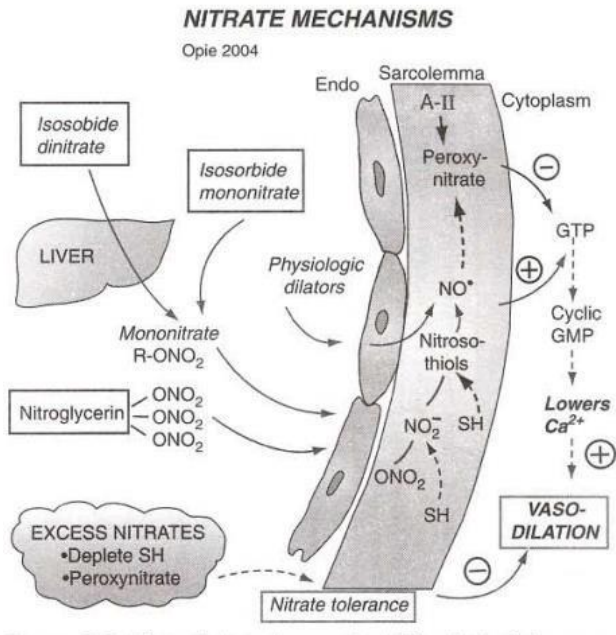
Gambar 7. Gambaran Kanal Kalsium (Ca Channel) dalam regulasi pergerakan ion kalsium pada myocardial cytosolic. α = reseptor α -adrenergik; β = reseptor β -adrenergik; cAMP = cyclic Adenosine Mono Phosphate; PL = Phospholamban; SR = Sarcoplasmic Reticulum.

Nitrate

NTG intravena diindikasikan untuk pasien dengan ACS yang tidak memiliki kontraindikasi dan yang memiliki iskemia, HF, atau BP tinggi yang tidak terkontrol. Biasa dosis 5 hingga 10 mcg / mnt dengan infus terus menerus, dititrasi hingga 100 mcg / mnt sampai menghilangkan gejala atau membatasi efek samping (misalnya, sakit kepala atau hipotensi). Terus

pengobatan untuk sekitar 24 jam setelah iskemia berkurang.

1. Nitrat oral memainkan peran terbatas dalam ACS karena uji klinis gagal menunjukkan kematian untuk IV diikuti oleh terapi nitrat oral pada MI akut.
 2. Efek samping nitrat yang paling signifikan termasuk takikardia, pembilasan, sakit kepala, dan hipotensi. Nitrat dikontraindikasikan pada pasien yang telah menggunakan oral phosphodiesterase-5 inhibitor sildenafil atau vardenafil dalam 24 jam sebelumnya atau tadalafil dalam 48 jam sebelumnya.
- Gambar 8. Efek nitrat dalam menghasilkan NO dan

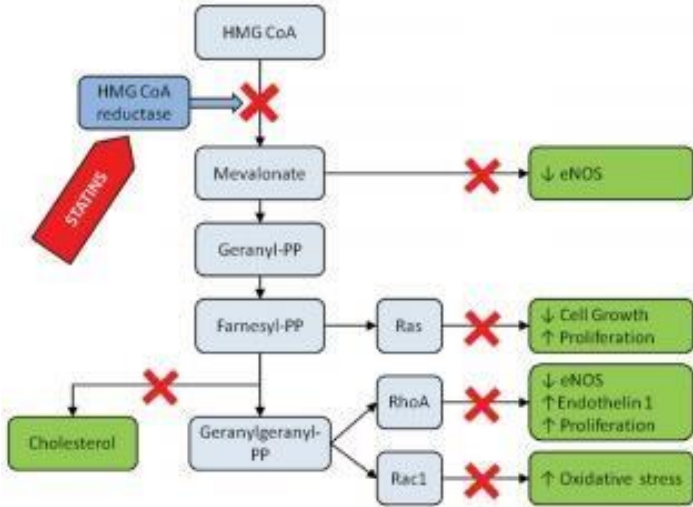


menstimulasi siklase guanylate menyebabkan vasodilatasi, kaskade sistein berperan dalam merangsang siklase guanylate. Sebelumnya penipisan SH dianggap menjelaskan

toleransi nitrat, Penekanan saat ini adalah pada generasi peroxynitrite, yang pada gilirannya menghambat konversi GTP ke GMP siklik. Perhatikan mononitrate melalui metabolisme hepatic.

Statin

Statin intensitas tinggi (baik atorvastatin 80 mg atau rosuvastatin 40 mg) harus diberikan kepada semua pasien sebelum PCI (terlepas dari terapi penurun lipid sebelumnya) untuk mengurangi frekuensi periprocedural MI (Tipe IVa MI) setelah PCI.



Gambar 9. Ilustrasi skematis dari jalur mevalonate dan efeknya dari penghambatan HMG CoA oleh statin. Meningkatkan HMG CoA 3-hidroxy-3- methylglutaryl koenzim A, NOS Nitric oxide sintase, PP Pyrophosphate.

Terapi Farmakologi

Golongan	Contoh	Dosis	Mekanisme Obat	Efek Samping
Aspirin	Aspirin	Dosis pemeliharaan : 75-162 mg	Mekanisme Aksi Irreversible menghambat enzim siklooksigenase-1 dan 2 (COX-1 dan 2), yang menghasilkan penurunan pembentukan prekursor prostaglandin (DIH)	Dispepsia dan mual, pendarahan, gastritis

Platelet P2Y12 Inhibitors	Clpidogrel	300 mg dosis pemuatan oral diikuti oleh 75 mg per oral setiap hari.	Memblokir sub tipe reseptor ADP (reseptor P2Y12) pada trombosit, mencegah pengikatan ADP ke reseptor dan ekspresi reseptor trombosit GP IIb / IIIa selanjutnya, mengurangi agregasi trombosit.	perdarahan, diare, ruam
	Prasugrel	60 mg dosis pemuatan oral diikuti 10 mg oral sekali sehari untuk pasien dengan berat 60 kg (132 lb) atau lebih		Mual, muntah, dan diare, (2% -5% pasien)
	Ticagrelor	PCL: dosis oral 180 mg, diikuti oleh 90 mg oral dua kali sehari		Mual, muntah, dan diare, perdarahan, dyspnea, SCr tinggi, peningkatan serum asam urat.

Glycoprotein IIb/IIIa Receptor Inhibitors	<p>Tiroviban</p> <p>Abciximab</p>	<p>25 mcg / kg IV bolus, lalu 0,15 mcg / kg / menit hingga 18-24 jam setelah PCI</p> <p>0,25 mg/kg IV bolus diberikan 10-60 menit sebelum dimulainya PCI, diikuti oleh 0,125 mcg/kg/menit (maksimum 10mcg/menit) selama 12 jam</p>	<p>antagonis reversibel dari pengikatan fibrinogen dengan reseptor GP IIb / IIIa,</p> <p>reseptor permukaan platelet utama yang terlibat dalam agregasi platelet.</p>	Perdarahan trombocytopenia akut
Antikoagulan	<p>UFH atau bivalirudin</p>	<ol style="list-style-type: none"> Dosis awal UFH untuk PCI primer adalah 50-70 unit/kg bolus IV Dosis awal UFH 	<p>Menghambat or trombin langsung spesifik</p> <p>dan reversibel itu mengikat ke katalitik dan anionik dari kedua</p>	Perdarahan

		<p>dengan fibrinolitik adalah 60 U/kg IV bolus</p> <p>3. Dosis Bivalirudin untuk PCI dalam STE MI adalah 0,75 mg/kg IV bolus, diikuti oleh 1,75 mg / kg / jam infus</p>	<p>trombin yang bersirkulasi dan bekuan</p>	
	Enoxaparin	<p>1. 1 mg/kg subkutan (SC) setiap 12 jam (pembersihan kreatinin [Cl_{cr}] ≥30</p>		<p>Perdaraha, heparin menginduksi trombositopenia.</p>

		<p>mL / mnt)</p> <p>2. pasien (<75th) dengan STE MI menerima fibrinolitik, diikuti bolus enoxaparin 30/mg IV segera dengan 1 mg/kg SC setiap 12 jam pasien > 75 tahun 0,75 mg/kg SC setiap 12 jam.</p>		
β-Blocker	Metoprolol	5 mg bolus IV lambat (lebih dari 1-2 menit), diulang	Memblokir respons terhadap stimulasi beta1- dan beta2-	hipotensi, gagal jantung akut, bradikardia,

	Propranolol	setiap 5 menit untuk total dosis awal 15 mg 0,5 hingga 1 mg IV lambat, diikuti dalam 1 sampai 2 jam 40 sampai 80 mg oral setiap 6-8 jam	adrenergik yang menghasilkan penurunan denyut jantung, kontraktilitas miokard, tekanan darah, dan Kebutuhan oksigen miokard.	dan penyumbatan jantung.
	Atenolol	Dosis 5 mg IV, diikuti 5 menit kemudian dengan dosis 5 mg IV kedua, lalu 50 hingga 100 mg oral sekali sehari mulai 1-2 jam setelah dosis IV.		
Statin	Atorvastatin	Oral : 10-80 mg/hr	Menginhibisi	Hrpatot oksik, miopati
	Rosuvastatin	20 mg/hr	3-hydroxy-3-	

			<p>methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reduktase, enzim pembatas laju dalam sintesis kolesterol (mengurangi produksi asam mevalonat dari HMG-CoA)</p>	
Nitrat	Nitrat	<ol style="list-style-type: none"> 1. satu tablet SL NTG (0,4 mg) setiap tablet 5 menit 2. Dosis, biasa adalah 5-10 mcg/menit dengan infus hingga 100 mcg / menit 	<p>NTG menyebabkan venodilasi, yang menurunkan preload dan kebutuhan oksigen miokard. Selain itu, vasodilatasi arteri dapat menurunkan TD, sehingga mengurangi oksigen miokard permintaan. Dilatasi</p>	<p>Sakit kepala, hipotensi, takikardi.</p>

			arteri juga mengurang i vasospasm e arteri koroner dan membaik aliran darah dan oksigenasi miokard.	
Calci um Chan el Block er	Aml odip in Dilr iaze m Verapa mil	5-10 mg secara oral 1x/hari. 20-360 mg rilis berkelanju tan secara oral sekali sehari 180-480 mg rilis berkelanju tan secara oral sekali sehari	Menghamb at i on kalsium memasuki area sensitif tegang pilih dari otot polos vaskular dan miokardiu m selama depolarisas i, menghasilk an relaksasi otot polos pembuluh d	Hipoten si, edema peripher al. Hipoten si, bradika rdi Hipoten si, bradika rdi

			arah koroner dan vasodilatas i koroner	
--	--	--	--	--

(Dipiro, 2014)

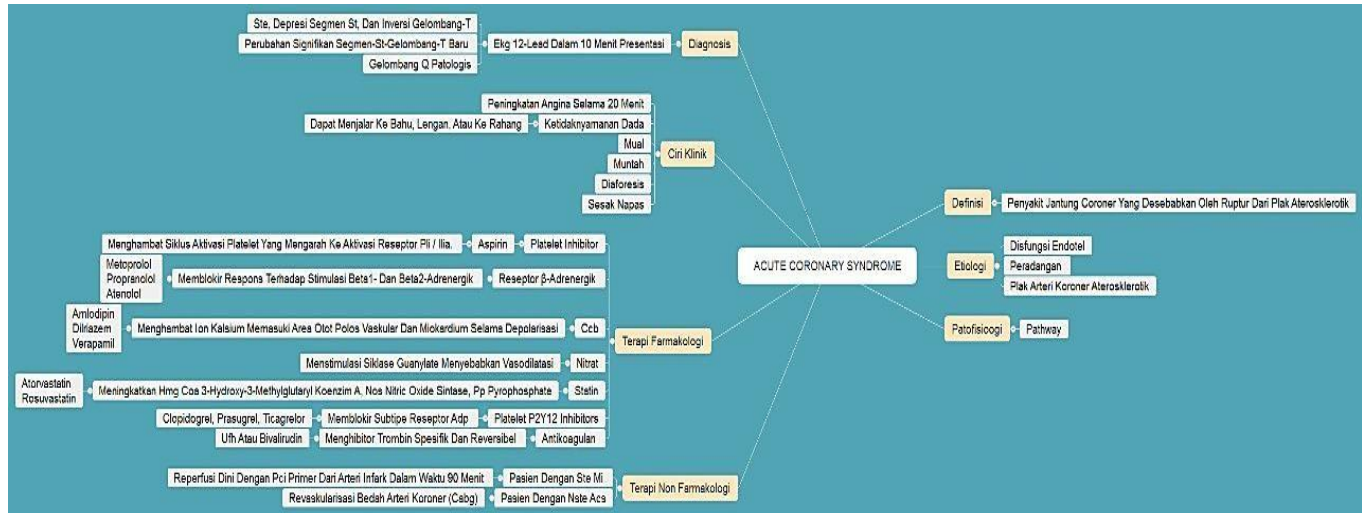
Terapi Non Farmakologi

1. Untuk pasien dengan STE MI yang datang dalam 12 jam setelah onset gejala, pengobatan reperfusi pilihan adalah reperfusi dini dengan PCI primer dari arteri infark dalam waktu 90 menit dari kontak medis pertama.
2. Untuk pasien dengan NSTEMI ACS, pedoman praktik merekomendasikan angiografi koroner dengan PCI atau revaskularisasi bedah arteri koroner (CABG) revaskularisasi sebagai pengobatan dini untuk pasien berisiko tinggi (Dipiro, 2014).

EVALUASI

Parameter pemantauan untuk kemanjuran untuk STE dan NSTEMI ACS meliputi:

1. Menghilangkan ketidaknyamanan iskemik
2. Mengembalikan perubahan EKG ke baseline
3. Tidak adanya atau resolusi tanda dan gejala HF
4. Parameter pemantauan untuk efek samping tergantung pada obat yang digunakan individu. Reaksi merugikan yang paling umum termasuk hipotensi dan perdarahan (Dipiro, 2014)

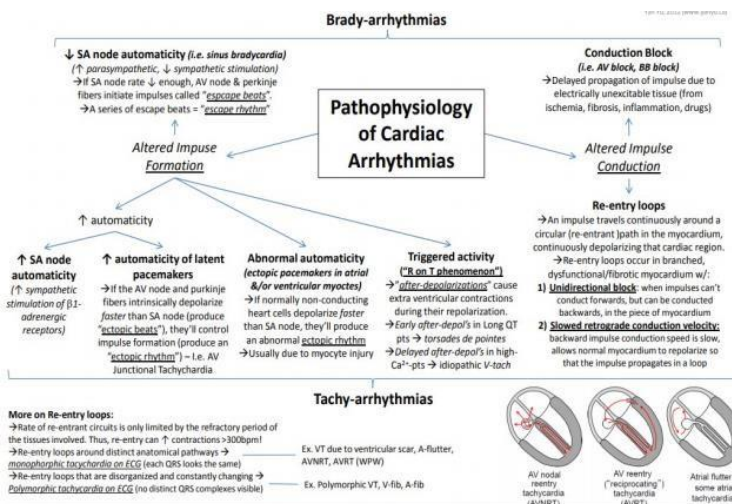


ARRHYTHMIA

DEFINISI

Aritmia didefinisikan sebagai kehilangan ritme kardiak, terutama iregularitas denyut jantung (Dipiro, 2014).

PATOFISIOLOGI



Gambar 1. Patofisiologi Arrithmia

1. Aritmia Supraventrikular

a) Fibrilasi Atrium atau Flutter Atrium

Mekanisme utama fibrilasi atrium dan flutter atrium adalah *reentry*. Umumnya berhubungan dengan penyakit jantung organik yang menyebabkan distensi atrium. Dan gangguan lain yang berhubungan seperti embolus pulmonary akut dan penyakit paru-paru kronik.

b) Takikardia Supraventrikular Paroksimal

Umumnya muncul karena mekanisme *reentrant* termasuk aritmia yang disebabkan oleh *reentry* nodus AV.

c) **Takikardi Atrium Otomatik**

Berasal dari focus supraventricular yang memiliki sifat otomatis meningkat.

2. **Aritmia Ventrikular**

a) **Kompleks Ventrikular Prematur (*Premature Ventricular Complexes, PVC*)**

Umumnya terjadi pada penderita dengan atau tanpa penyakit jantung dan diperoleh secara eksperimental otomatis abnormal, aktivitas pemicu, atau mekanisme *reentrant*.

b) **Takikardia Ventrikular (VT)**

VT diklasifikasikan oleh tiga atau lebih PVC secara bersamaan yang terjadi pada kecepatan > 100 denyut/menit. Hal ini umumnya terjadi pada infark miokard akut (MI).

c) **Proaritmia Ventrikular**

Merupakan perkembangan aritmia baru yang signifikan atau aritmia yang lebih parah dari sebelumnya. Proaritmia ini memiliki mekanisme yang sama dengan aritmia yang lain atau dari perubahan substrat yang mendasarinya karena obat antiaritmia.

d) **Takikardia Monomorfik Ventrikular Tanpa Jeda**

Proaritmia ini terkait dengan obat tipe Ic pada awalnya diperkirakan terjadi dalam beberapa hari saat dimulainya pemakaian obat.

e) **Torsodes De Pointes (TdP)**

Merupakan bentuk cepat dari VT polimorfik yang

berhubungan dengan tertundanya repolarisasi ventricular karena blockade konduktansi kalium.

f) Fibrilasi Ventrikuler (VF)

VF merupakan kekacauan elektrik pada ventrikel, yang menyebabkan tidak adanya curah jantung dan kolaps kardiovaskular secara tiba-tiba. Kematian jantung mendadak umumnya terjadi pada penderita iskemik jantung dan miokard primer yang berhubungan dengan disfungsi ventrikel kiri.

3. Bradikardi

Terjadi karena disfungsi bidus sinus (sindrom sinus). Nodus sinus biasanya representasi dari penyakit konduksi yang menyebar, dapat disertai dengan blok AV dan takikardi paroksimal, seperti fibrilasi atrium. Penggantian bradikardia dan takikardia disebut dengan sindrom takikardi.

CIRI KLINIK

1. Takikardi supraventricular bisa menyebabkan variasi manifestasi klinik mulai dari tanpa simtom sampai palpitasi minor dan/atau pulsa iregular sampai simtom akut dan mengancam jiwa. Pasien bisa merasakan pusing atau sinkop (pingsan) akut, simtom gagal jantung, rasa sakit anginal pada dada, atau yang lebih sering, sensasi tekanan atau tercekik selama takikardi. Simtom seperti palpitasi dan bahkan sinkop korelasinya jelek dengan takikardi berulang yang sudah didokumentasikan.
2. Fibrilasi atrial atau flutter bisa merupakan manifestasi oleh simtom-simtom yang dihubungkan dengan takikardi supraventricular lainnya, tapi sinkop bukan merupakan simtom yang umum terjadi. Komplikasi tambahan fibrilasi atrial

adalah embolisasi arterial sebagai akibat dari atrial stasis dan *adherent mural thrombi* yang jelek, yang berperan untuk komplikasi terhebat, stroke embolik, pasien dengan fibrilasi atrial dan mitral stenosis concurrent atau gagal jantung sistolik akut beresiko tinggi untuk emboli cerebral.

3. VPB sering tanpa simtom atau hanya palpitasi ringan. Tampilan dari VT bisa dari asimtomatik total sampai yang mengancam jiwa terkait dengan kolaps hemodinamik. Konsekuensi proaritmia dari tanpa simtom sampai simtom yang memburuk sehingga mati mendadak. VF adalah keadaan darurat medis akut yang membutuhkan resusitasi cardiopulmol.
4. Pasien dengan bradiaritmia merasakan simtom yang dihubungkan dengan hipotensi seperti pusing, sinkop, kelelahan, dan *confusion*. Jika terjadi disfungsi LV, simtom gagal jantung kongestif bisa diperburuk. Kecuali untuk sinkop yang berulang, simtom ini sulit dipahami dan tidak spesifik.

DIAGNOSIS

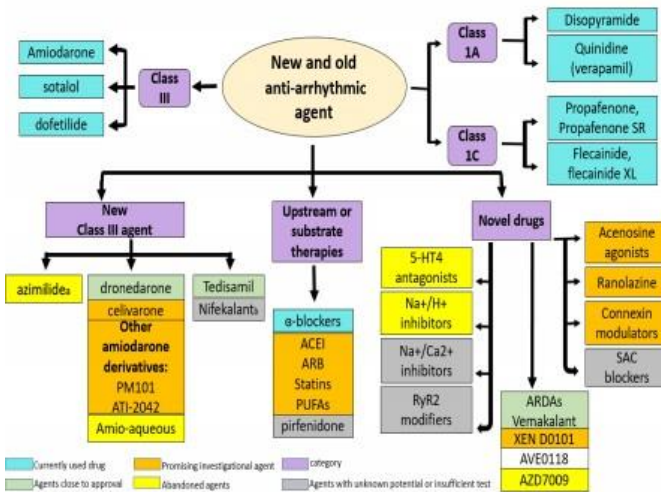
1. ECG permukaan (surface) adalah diagnosis dasar untuk gangguan ritme cardiac.
2. Metode lain yang lebih sederhana seringkali berupa alat untuk mendeteksi kualitas dan kuantitas perubahan denyut jantung. Sebagai contoh, auskultasi (mendengarkan suara organ) langsung bisa mengungkapkan iregularitas pulsa iregular yang merupakan ciri dari fibrilasi atrial.
3. Proaritmia bisa sulit didiagnosis karena variasi sifat alami aritmia yang mendasarinya.
4. TdP dicirikan dengan interval QT yang panjang atau gelombang U yang jelas pada ECG permukaan.

5. Manuver spesifik mungkin diperlukan untuk menggambarkan penyebab sinkop yang dihubungkan dengan bradiaritmia. Diagnosis hipersensitivitas sinus carotis bisa dipastikan dengan melakukan *massage* sinus carotis dengan ECG dan monitoring tekanan darah. Sinkop vasovagal bisa didiagnosa menggunakan tes *tilt* tubuh bagian kanan atas.
6. AV block biasanya dikelompokkan dalam tiga tipe berbeda menurut temuan ECG permukaan.

HASIL YANG DIINGINKAN

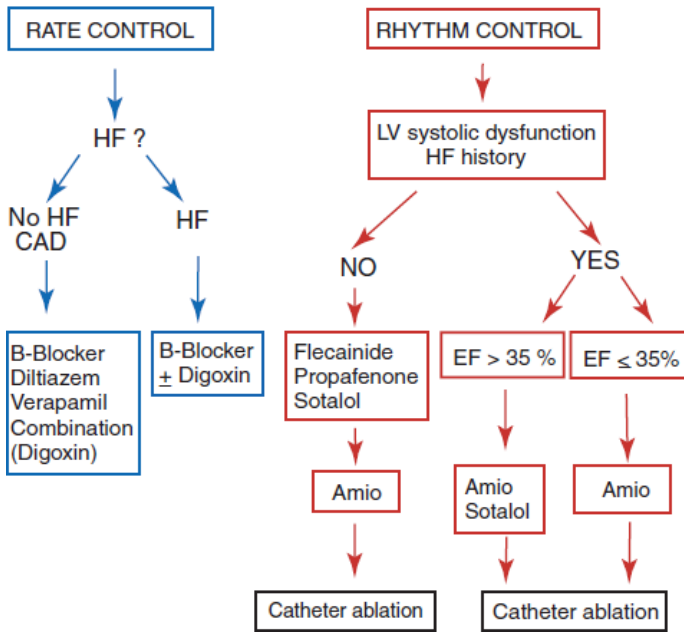
Hasil yang diinginkan tergantung aritmia yang mendasari. Sebagai contoh, tujuan utama perawatan fibrilasi atrial atau flutter adalah mengembalikan ritme sinus, mencegah komplikasi tromboemboli, dan mencegah kembalinya serangan.

FARMAKOTERAPI



Gambar 2. Algoritma terapi aritmia

RECURRENT/PERSISTENT A FIB

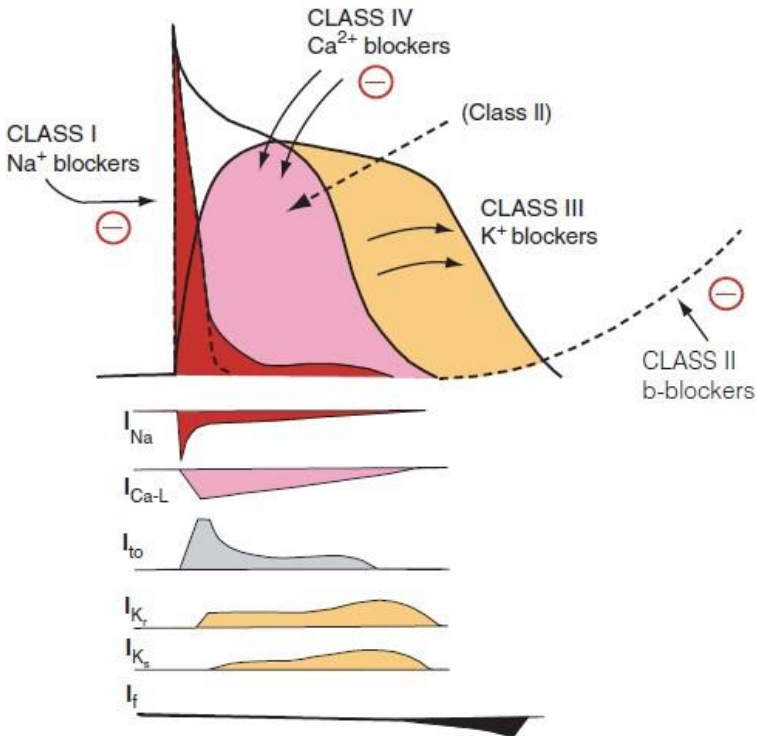


Gambar 3. Algoritma untuk terapi obat untuk kontrol laju atau kendali ritme. Dimodifikasi dari rekomendasi Canadian Cardiovascular Society, dengan dronaderone dihapus mengingat peringatan European Medicines Agency baru-baru ini tentang keamanan obat ini dan rekomendasi mereka untuk menggunakannya hanya untuk mempertahankan ritme sinus pada pasien tertentu dengan persisten atau paroksismal fibrilasi atrium setelah restorasi irama sinus berhasil.

Kelas Obat Anti Aritmia

CLASSES OF ANTIARRHYTHMIC DRUGS

Opie 2012



Gambar 4. Klasik empat jenis agen antiaritmia. Kelas I mengurangi fase nol dari depolarisasi cepat dari potensi aksi (saluran natrium cepat). Agen kelas II, obat β -blocker, memiliki tindakan kompleks termasuk penghambatan depolarisasi spontan (fase 4) dan tidak langsung penutupan saluran kalsium, yang cenderung berada dalam keadaan "terbuka" bila tidak terfosforilasi oleh siklik adenosin monofosfat. Kelas III agen memblokir saluran kalium keluar untuk memperpanjang potensi aksi durasi dan karenanya refraktilitas.

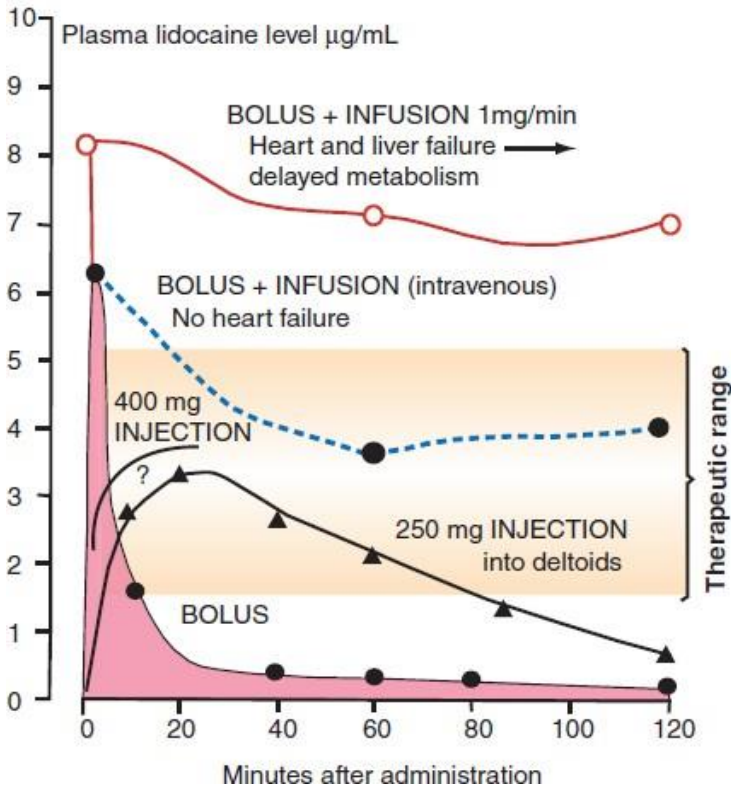
Agen Kelas IV, verapamil dan diltiazem, dan antagonis kalsium tidak langsung, adenosin, semuanya menghambat kalsium ke dalam saluran, yang paling menonjol dalam jaringan nodal, khususnya atrioventrikular simpul. Sebagian besar obat antiaritmia memiliki lebih dari satu tindakan. Dalam panel bawah diperlihatkan arus utama di mana antiaritmia bertindak, menurut orang Sisilia. Ca-L, kalsium tahan lama. Jika ke dalam komponen arus Kr arus repolarisasi kalium, maka Ks lambat. Komponen Na untuk, sementara ke luar.

Class IB : Lidokain

Agen IB kelas bertindak selektif pada jaringan yang sakit atau iskemik, di mana mereka dianggap mempromosikan blok konduksi, sehingga mengganggu memasuki kembali sirkuit. Mereka memiliki afinitas khusus untuk mengikat dengan tidak aktif saluran natrium dengan kinetika onset-offset cepat, yang mungkin mengapa obat seperti itu tidak efektif pada aritmia atrium, karena APD sangat pendek.

LIDOCAINE KINETICS

Opie 2012



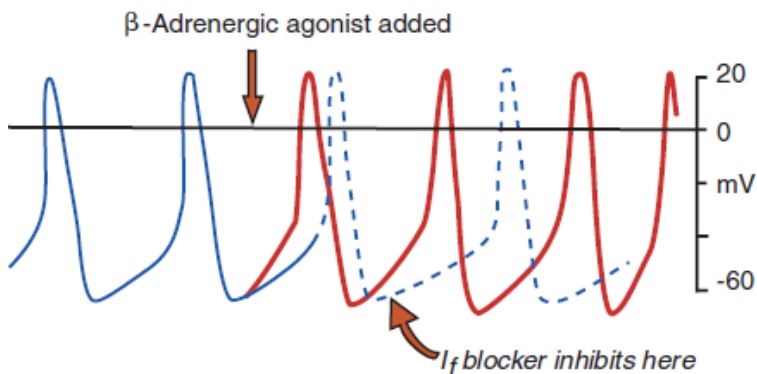
Gambar 5. Kinetika Lidocaine. Untuk mencapai dan mempertahankan yang memadai tingkat lidokain darah membutuhkan bolus awal diikuti oleh infus. Untuk suntikan intramuskuler untuk memberikan tingkat darah tinggi yang berkelanjutan mungkin memerlukan dosis 400 mg. Perhatikan bahwa di hadapan gagal jantung atau hati, tertunda metabolisme meningkatkan tingkat darah dengan bahaya efek toksik.

Agen kelas II

Aktivitas antiaritmia dari berbagai b-blocker cukup seragam, properti kritis adalah blokade β_1 adrenergik, 25 tanpa peran utama properti terkait seperti depresi membran (anestesi local aksi), kardioselektivitas, dan aktivitas simpatomimetik intrinsic. Esmolol, antagonis β_1 selektif, memiliki waktu paruh 9 menit dengan pemulihan penuh dari sifat b-blokade nya pada 18 hingga 30 menit.³¹ Esmolol dengan cepat dimetabolisme dalam sel darah merah, terlepas dari fungsi ginjal dan hati. Karena sifatnya yang pendek, esmolol dapat berguna dalam situasi di mana ada relative kontraindikasi atau kekhawatiran tentang penggunaan b-blocker. Untuk misalnya, pada pasien dengan takikardia supraventrikular, AF cepat, atau atrial flutter dan penyakit saluran napas obstruktif kronis terkait atau sedang Disfungsi LV, esmolol akan bermanfaat sebagai terapi intervensi.

BETA & I_f EFFECTS ON SA NODE

Opie 2012



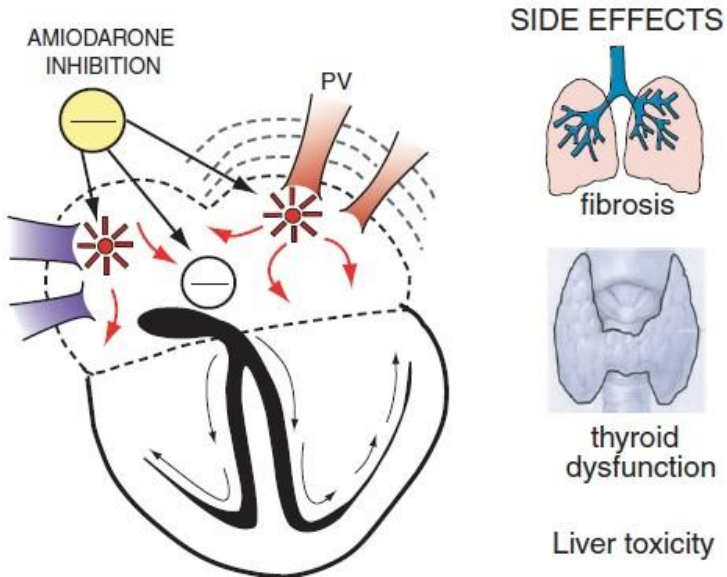
Gambar 6. Potensi aksi simpul sinoatrial (SA), dengan efek β -adrenergik stimulasi dan penghambatan arus yang relevan dengan perkembangan terbaru dari blocker tertentu.

Agen Class III : Amidaron

Amidaron (Cardaron) adalah -spektrum luas yang unik agen, terutama kelas III tetapi juga dengan aktivitas kelas I yang kuat dan tambahan aktivitas kelas II dan kelas IV. Karena itu menghambat natrium, kalsium, dan repolarisasi saluran kalium. Secara umum, status obat ini sudah berubah dari agen -parit terakhir menjadi agen yang semakin banyak digunakan ketika aritmia yang mengancam jiwa sedang dirawat, dan dosis rendah untuk AF. Manfaat antiaritmia dan potensi pengurangan angka kematian perlu diseimbangkan dengan beberapa Pertimbangan: Pertama, onset yang lambat dari tindakan terapi oral mungkin membutuhkan dosis pemuatan intravena atau oral besar untuk mencapai efek dengan cepat. Kedua, banyak efek samping yang serius, terutama infiltrat paru-paru dan masalah tiroid, menentukan bahwa harus ada keseimbangan yang baik antara efek antiaritmia maksimum obat dan potensi efek samping. Ketiga, waktu paruh sangat panjang. Keempat, ada sejumlah besar interaksi obat yang berpotensi serius.

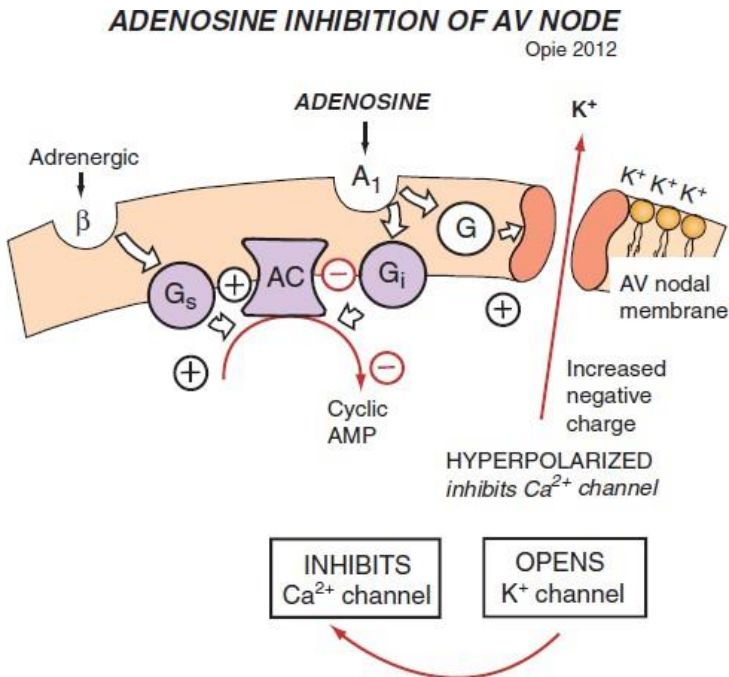
AMIODARONE FOR ATRIAL FIBRILLATION

Opie 2012



Gambar 7. Amiodaron menghambat fibrilasi atrium. Manfaatnya harus seimbang terhadap risiko fibrosis paru, disfungsi tiroid, dan efek samping lainnya.

Agen Class 4



Gambar 8. Adenosine menghambat simpul atrioventrikular (AV) dengan efek pada saluran ion. Adenosin yang bekerja pada reseptor permukaan adenosin 1 (A_1) membuka saluran kalium yang peka terhadap adenosin untuk hiperpolarisasi dan menghambat AV node dan juga secara tidak langsung menghambat pembukaan saluran kalsium. AC (Adenilat cyclase) AMP (adenosin monofosfat), β - adreno reseptor, G protein, G_i protein, G_s protein G stimulan.

Klasifikasi Obat Anti Aritmia

1. Obat bisa mempunyai aktivitas anti aritmia secara langsung merubah konduksi dengan beberapa cara. Obat bisa menekan sifat otomatis dari sel pacemaker abnormal dengan menurunkan slop depolarisasi tahap 4 dan/atau menaikkan tahanan potensial. Obat bisa merubah karakteristik konduksi dari jalur loop reentrant.
2. Sistem klasifikasi yang paling banyak digunakan adalah sistem yang diajukan oleh Vaughan Williams (Tabel 5-2). Obat tipe Ia mengurangi kecepatan konduksi, memperlama *refractoriness*, dan mengurangi sifat otomatis dari jaringan konduksi yang tergantung natrium (normal dan sakit). Obat tipe Ia mempunyai spektrum luas untuk aritmia, efektif untuk aritmia supraventricular dan ventricular.
3. Meski dibedakan, obat tipe Ib mungkin bekerja serupa dengan obat tipe Ia (yaitu efek memperkuat pada jaringan yang sakit sehingga terjadi bidireksional block pada sirkuit reentrant), kecuali tipe Ib dianggap lebih efektif pada aritmia ventricular daripada supraventricular.
4. Obat tipe Ic memperlambat kecepatan konduksi dengan tidak merubah *refractoriness*. Meski efektif untuk aritmia ventricular dan supraventricular, penggunaannya untuk aritmia ventricular telah dibatasi karena resiko proaritmia.
5. Secara kolektif, obat tipe I bisa dianggap sebagai natrium channel blocker. Prinsip reseptor natrium channel anti aritmia yaitu kombinasi obat adalah aditif (misal quinidine dan mexiletine) dan antagonis (misal flecainide dan lidocaine), dan juga antidote potensial untuk mengatasi blokade natrium channel (seperti natrium bikarbonat, propanolol).
6. Obat tipe II termasuk antagonis beta-adrenergis; dengan mekanisme sebagai hasil dari aksi

antiadrenergik. Beta blocker lebih berguna pada takikardi dimana jaringan nodal otomatis secara abnormal atau adalah bagian dari loop reentrant. Agen ini juga membantu untuk memperlambat respon ventricular pada takikardi atrial (seperti fibrilasi atrial) karena efeknya pada AV node.

7. Obat tipe III secara spesifik memperpanjang *refractoriness* pada serat atrial dan ventricular dan termasuk berbagai obat yang mempunyai efek sama dalam menunda depolarisasi dengan blokade kalium channel.

Fibrilasi Atrial atau Atrial Flutter

1. Banyak metode tersedia untuk mengembalikan ritme sinus, mencegah komplikasi tromboemboli, dan mencegah kembalinya serangan (Gambar 5-1); tetapi, pemilihan perawatan tergantung pada bagian onset dan tingkat keparahan simtom.
2. Jika simtom parah dan onsetnya sering, pasien bisa membutuhkan direct-current cardioversion (DCC) untuk segera mengembalikan ritme sinus.
3. Jika simtom bisa ditolerir, obat yang memperlambat konduksi dan meningkatkan *refractoriness* pada AV node sebaiknya digunakan untuk terapi awal.
4. Setelah perawatan dengan agen blocking AV nodal dan terjadi penurunan pada respon ventrikel, pasien sebaiknya dievaluasi untuk kemungkinan perbaikan ritme sinus.
5. Jika ritme sinus akan diperbaiki, antikoagulan harus diberikan sewaktu cardioversion karena kembalinya kontraksi atrial meningkatkan resiko tromboemboli.
6. Setelah antikoagulan atau TEE, metode untuk memperbaiki ritme sinus pada pasien dengan fibrilasi atrial atau flutter adalah cardioversion farmakologis

dan DCC. International Consensus Guideline of the American Heart Association merekomendasikan penggunaan selektif DCC pertama. DCC cepat dan lebih sering sukses, tapi membutuhkan sedasi/anestesi dan mempunyai resiko kecil untuk komplikasi serius seperti sinus *arrest* atau aritmia ventricular. Meski agen tipe Ia, Ic, dan III telah terbukti efektif, meta-analysis terbaru menemukan bukti kuat efek hanya pada obat tipe Ic (seperti flecainide, propafenone) dan beberapa tipe III blocker (seperti ibutilide, dofetilide). Keuntungan terapi obat awal adalah agen yang efektif bisa menentukan pada kasus yang membutuhkan terapi jangka panjang. Kerugian adalah efek samping yang signifikan seperti merangsang TdP, interaksi obat, dan tingkat cardioversion yang lebih rendah jika dibandingkan dengan DCC.

7. Pengobatan pemeliharaan setelah ritme sinus diperbaiki bisa termasuk digoksin, terapi antitrombotic, dan obat antiaritmia.
8. Digoksin sering dilanjutkan karena disfungsi ventrikular, tapi tidak perlu pada pasien dengan fungsi LV normal.
9. The American College of Chest Physicians Consensus Conference pada terapi antitrombotic menyarankan perawatan warfarin kronik (INR 2,0-3,0 target = 2,5) untuk semua pasien dengan fibrilasi atrial yang beresiko tinggi untuk stroke.
10. Fibrilasi atrial yang berulang setelah cardioversion awal biasanya mengindikasikan penyakit jantung ireversibel. Meta-analysis memastikan bahwa quinidine menjaga ritme sinus lebih baik daripada plasebo, tetapi 50% pasien mengalami fibrilasi atrial berulang dalam satu tahun, mungkin dalam bagian

dari proaritmia. Antaritmia tipe Ic (seperti flecainide, propafenone) dan tipe III (seperti amiodarone, sotalol, dofetilide) bisa menjadi alternatif quinidine.

Takikardi Supraventricular Paroksimal yang Disebabkan oleh Reentry

1. Pilihan antara metode farmakologi atau non-farmakologi untuk mengobati PSVT tergantung pada keparahan simtom.
2. Jika terdapat simtom yang parah, DCC harus dilakukan untuk segera mengembalikan ritme sinus. Faktor pencetus harus dikoreksi jika mungkin. Jika VT merupakan kejadian elektrik terisolasi yang dihubungkan dengan faktor pencetus yang cepat hilang (seperti iskemi myocardia akut, keracunan digitalis), tidak dibutuhkan terapi antiaritmia jangka panjang setelah faktor pencetus dikoreksi.
3. Pasien tanpa simtom atau simtom ringan bisa dirawat awalnya dengan obat antiaritmia. IV amiodarone biasanya langkah pertama pada situasi ini. Procainemide atau lidocaine IV adalah alternatif. Jika lidocaine gagal menghilangkan takikardi, IV procaineamide (dosis awal dan infusi) bisa dicoba. DCC harus dilakukan atau kawat *pacing* transvena harus dimasukkan jika kondisi pasien memburuk, VT terdegenerasi menjadi VF, atau terapi gagal.

Takikardi Ventricular Tertunda (sustained)

1. Pasien dengan VT tertunda berulang kronik beresiko sangat tinggi akan kematian; percobaan trial and error untuk mencari terapi yang efektif tidak dianjurkan. Baik studi elektrofisiologis atau monitoring serial Holter dengan tes obat ideal. Temuan ini dan profil efek samping dari agen antiaritmia telah membawa

menuju pendekatan bukan obat.

2. Implant defibrilator cardioverter (implant cardioverter defibrillator, ICD) otomatis mungkin merupakan metode paling efektif untuk mencegah kematian mendadak karena VT atau VF berulang. Hasilnya yaitu tingkat keselamatan lebih baik 3 tahun daripada terapi antiaritmia kronik menggunakan amiodarone, obat paling efektif yang diketahui.
3. Pasien dengan ectopy ventricular kompleks sebaiknya tidak menerima obat antiaritmia tipe I atau III.

Takikardi Ventricular non Sustained

Pendekatan untuk NSVT (non sustained ventricular tachycardia) masih kontroversial. Pasien dengan episode simtom panjang membutuhkan terapi obat, tapi kebanyakan pasien asimtomatik. Pasien dengan NSVT dan penyakit koroner beresiko untuk kematian mendadak, terutama jika mereka mempunyai VT tertunda yang bisa dirangsang (inducible) setelah stimulasi terprogram. Pasien ini sebaiknya menjalani studi elektrofisiologis dan diberikan terapi pencegahan kronik dengan ICD atau amiodarone empirik jika VT/VF tertunda bisa dirangsang (inducible).

Proaritmia

Proaritmia resisten terhadap resusitasi dengan cardioversion atau *overdrive pacing*. Beberapa dokter sukses dengan IV lidocaine atau natrium bikarbonat.

Torsade de Pointes

1. Untuk episode akut, kebanyakan pasien membutuhkan dan merespon terhadap DCC. Tetapi, TdP cenderung paroksimal dan sering terjadi ulang dengan cepat setelah *countershock*.
2. IV magnesium sulfat dianggap pilihan obat untuk

pencegahan terulangnya TdP. Jika tidak efektif, harus dilakukan strategi untuk meningkatkan denyut jantung dan memperpendek repolarisasi ventricular (yaitu, pacing transvena temporer pada 105-120 denyutan/menit atau pacing farmakologis dengan isoproterenol atau infusi epinefrin). Agen yang memperpanjang interval QT harus dihentikan, dan faktor yang memperparah (seperti, hipokalemi) dikoreksi. Obat yang lebih jauh memperpanjang repolarisasi (seperti, procaineamide) dikontraindiksaikan. Lidocaine biasanya tidak efektif.

3. Pada TdP keturunan, propranolol terlihat mampu mencegah serangan ulang dan kematian mendadak. Karena beta bloker bisa tidak mencegah semua episode TdP, beta blocker biasanya diberikan dengan ICD.
4. Pada sindrom QT-panjang acquired, koreksi penyebab adalah krusial untuk terapi pencegahan yang sukses. Obat tidak diperlukan pada *basis* kronik. Pada sinkop quinidine, agen tipe Ia harus dihindari sebagai perawatan selanjutnya.

Fibrilasi Ventricular

VF (ventricular fibrillation) (dengan atau tanpa iskemi terkait myocardia) harus dirawat menurut rekomendasi American Heart Association untuk advanced cardiac life support (lihat Bab 6, Cardiopulmonary Resuscitation). Setelah resusitasi yang berhasil, antiaritmia harus dilanjutkan sampai ritme pasien dan status keseluruhan stabil. Antiaritmia jangka panjang atau implant ICD bisa atau tidak diperlukan.

Bradikardia

1. Perawatan disfungsi sinus node melibatkan eliminasi bradikardia simptomatik dan kemungkinan takikardia

lainnya seperti fibrilasi atrial. Sinus Bradiaritmia asimtomatik biasanya tidak membutuhkan intervensi terapeutik.

2. Pada umumnya, terapi jangka panjang untuk pasien dengan simtom yang signifikan adalah pacemaker ventricular permanen.
3. Obat yang umumnya diberikan untuk mengobati takikardi supraventricular harus digunakan dengan hati-hati pada absennya pacemaker fungsional.
4. Perawatan hipersensitivitas sinus carotid simtomatik harus termasuk terapi pacemaker permanen. Pasien yang simtomnya bertahan bisa menggunakan stimulan beta- adrenergik (seperti midodrine) sebagai tambahan, terkadang dengan beta blocker untuk stimulasi alfa-simpatik maksimal.
5. Sinkop vasovagal biasanya dirawat dengan sukses dengan beta blocker oral untuk menginhibit pengaruh simpatik yang menyebabkan kontraksi ventricular yang dipaksakan dan mendahului onset hipotensi dan bradikardi. Obat lain yang telah sukses digunakan (dengan atau tanpa beta blocker) termasuk antikolinergik (patch skopolamine, disopyramide), agonis alfa-adrenergik (midodrine), analog adenosine (theofilin, dipiridamol), dan selective serotonin reuptake inhibitor (sertraline, fluoxetine).

Atrioventricular Block

1. Dasar untuk perawatan untuk bradikardi akut, simtomatik atau AV block adalah pacing temporer melalui kawat transvena atau, pada keadaan darurat, menggunakan timah (leads) transkutaneus. Atropine, 0,5-1 mg IV, harus diberikan ketika pacing leads digantikan. Epinefrin atau infusi dopamine bisa digunakan saat atropin gagal. Agen ini tidak akan membantu jika AV block di bawah AV node (Mobitz II atau trifasikular AV block).

2. AV block kronik simtomatik memerlukan penggunaan pacemaker permanen. Terkadang cukup dengan hanya mengamati pasien tanpa simtom tanpa perlu menanam pacemaker terlebih dahulu.

Golongan	Contoh	Dosis	Mekanisme Obat	Efek Samping
Class Ia	<p>Prokainamid</p> <p>Disopiramid</p>	<p>1000-1500 mg tiap 8 jam (tablet retard)</p> <p>Oral : 300-800 mg 1x sehari dosis terbagi.</p> <p>IV : 2 mg/kgBB</p>	Menghambat saluran natrium.	<p>Lupus eritematosus sistemik, muntah, anoreksia, gagal jantung, aritmia, ventrikular, arganulositosis</p> <p>Gejala antikolinergik, muntah, anoreksia, gagal jantung, ventrikular aritmia, hipoglikemi, kolestatik hepatic.</p>
Class Ib	<p>Lidokain</p> <p>Meksitelin</p>	<p>Takikardia ventricular/ fibrilasi ventricular</p> <p>: 100 mg I V (dapat diulang hingga</p>	Memblok saluran natrium	<p>Bingung, parestesia, tremor, ataksia, seizures, psikosis, sinus arrest.</p> <p>Bingung, parestesia, tremor, ataksia, psikosis,</p>

		total dosis 00 mg/kg) -2 mg/min infus jika diperlukan. Oral 3X200 mg/hr, iv pada awal 250 mg/10 menit, 250 mg pada jam berikutnya, setelah itu 0,5-1 mg/menit sebagai infus jangka panjang.		muntah, anoreksia.
Class Ic	Propafenon Flekainid	Oral 3X200 mg/hr, iv pada awal 250 mg/10 menit, 250 mg pada jam berikutnya, setelah itu 0,5-1 mg/menit sebagai infus jangka panjang. 1 mg/kgBB	Menghambat kecepatan konduksi tanpa mempengaruhi sifat refraktornya	Mata kabur, pusing, sakit kepala, muntah, anoreksia, bronkospasmus, memperparah gagal jantung, gangguan konduksi atau aritmia ventricular.

		iv atau 2x100- 150mg p.o/hari		
Class II	Bblocker Propanolol Asebutolol	30-320 mg/hr 3- 4x p.o Dosis awal 200 mg2x/ha ri Dapat dinaikka n secara perlahan sampai mencapa i 600- 1200 mg terbagi 2 dosis.	menghambat ektopikatrium dan memperlamb at simpul AV dan mengurangi tingkat respons ventrikel	Hipotensi, aritmia jantung, infark miokard
Class III	Amiodaron	Recurrent Takikardi Ventrikular / Fibrilasi Ventrikular 150 mg/10 menit push i.v, 1 mg/menit selama 6 jam, lalu 0,5 mg/mnt infus 150 mg/10 menit push i.v, 1 mg/menit	Menghambat refraktori dari serabut atrium dan ventrikuler, memblok saluran kalium	Bingung, perestesia, tremor, ataksia, mata kabur, muntah, anoreksia, bradikardi, trombositope nia, fibrosis, pulmonary, hipotiroid, hipertiroid, miopati, hipotensi, flektilis.

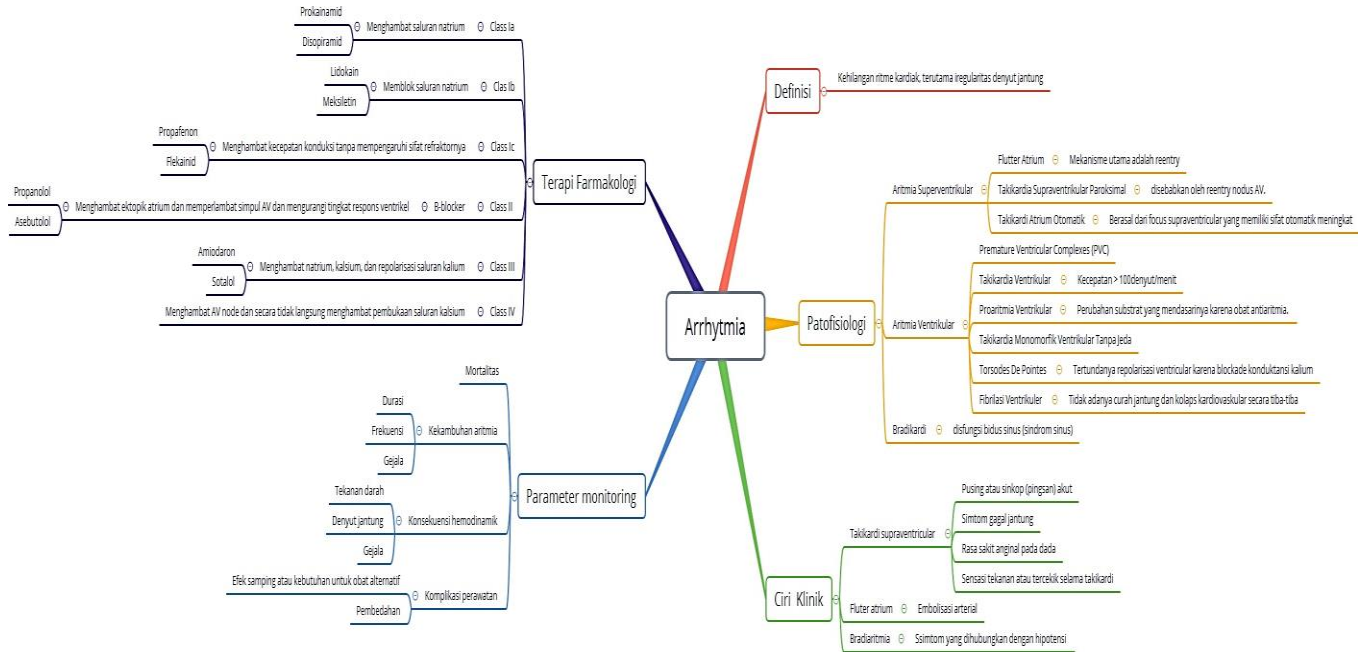
	Satosol	<p>Cardiac Arrest : 300 mg i.v</p> <p>Dosis awal 160 mg/hari, jika perlu dapat dinaikkan menjadi 320-480 mg/hr (frekuensi jantung diawasi)</p>		<p>Lelah, muntah, anoreksia, depresi, bronkopasmas, gagal jantung, aritmia ventrikular.</p>
Class IV	<p>Vetapamil</p> <p>Diltiazem</p>	<p>Takikardia supraventricular paroksimal dan Rate control Fibrilasi Atrial :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 5 mg i.v (dapat diulang sampai 20 mg) 2. 5-15 mg/jam infus <p>Takikardia supraventricular paroksimal : 0,25 mg/kg i.v dapat diulang dengan 0,35 mg/kg Rate control fibrilasi atrial : 5-15 mg/jam</p>	<p>Menghambat masuknya kalsium ke dalam sel yang dapat memperlambat konduksi, memperlama refraktori, dan menurunkan otomatisitas nodus SA dan AV.</p>	<p>Bradikardi, blok AV derajat pertama, kedua atau ketiga, CHF, hipotensi, edema perifer, takikardi berat</p> <p>Blok AV, edema, nyeri, bradikardi, hipotensi, vasodilatasi, flushing, palpitasi.</p>

		infus.		
--	--	--------	--	--

EVALUASI

Parameter monitoring paling penting termasuk:

1. Mortalitas (total dan aritmia)
2. Kekambuhan aritmia (durasi, frekuensi, gejala)
3. Konsekuensi hemodinamik (denyut jantung, tekanan darah, gejala)
4. Komplikasi perawatan (efek samping atau kebutuhan untuk obat alternatif, tambahan, `perangkat, pembedahan) (Dipiro,2014)



TROMBOEMBOLI VENA (VTE)

DEFINISI

Vena tromboemboli (VTE) dihasilkan dari pembentukan gumpalan dalam sirkulasi vena dan dimanifestasikan sebagai trombosis vena dalam (DVT) dan pulmonary embolism (PE).

EPIDEMIOLOGI

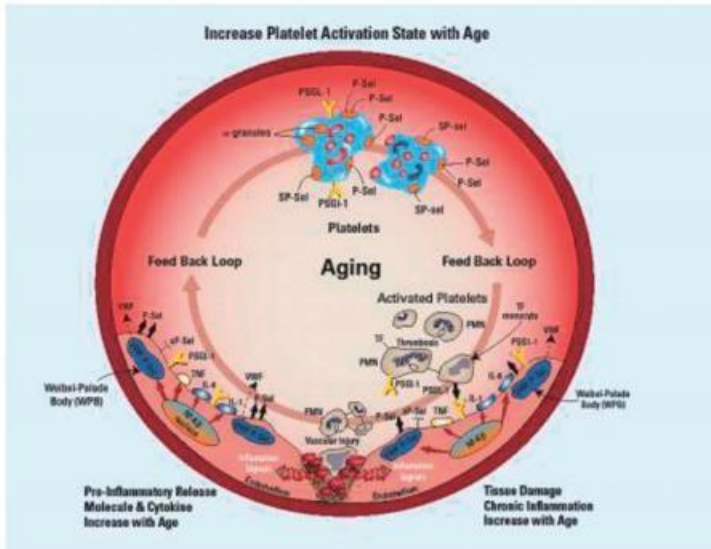
Meskipun populasi Asia tunduk pada hal yang sama faktor risiko utama yang didapat untuk VTE sebagai populasi Barat, penelitian yang dilakukan di Asia secara konsisten melaporkan tingkat VTE yang lebih rendah pada populasi Asia dibandingkan dalam Kaukasia. Data-data ini adalah sebanding dengan yang diperoleh dari pasien Asia di Indonesia. Ada beberapa kemungkinan yang dapat menjelaskan tingkat VTE yang lebih rendah di Asia populasi relatif terhadap populasi Barat. Pertama, estimasi mungkin lebih rendah dari angka sebenarnya karena dari terbatasnya keter sediaan data epidemiologi di Asia dan sifat asimptomatik dari VTE

ETIOLOGI

1. Stasis darah mendukung pembekuan sebagian melalui pengurangan pembersihan faktor pembekuan yang diaktifkan dari lokasi pembentukan bekuan.
2. Tingkat aliran darah dalam sirkulasi vena dalam dari ekstremitas bawah, relatif lambat.
3. Kontraksi otot betis dan paha bekerja dengan katup di vena dalam dari kaki untuk memfasilitasi aliran darah kembali ke jantung dan paru-paru, dengan demikian, kerusakan pada katup vena dan periode imobilitas yang berkepanjangan menyebabkan stasis vena.

4. Obstruksi pembuluh darah
5. Berkurangnya aliran darah

PATOFISIOLOGI



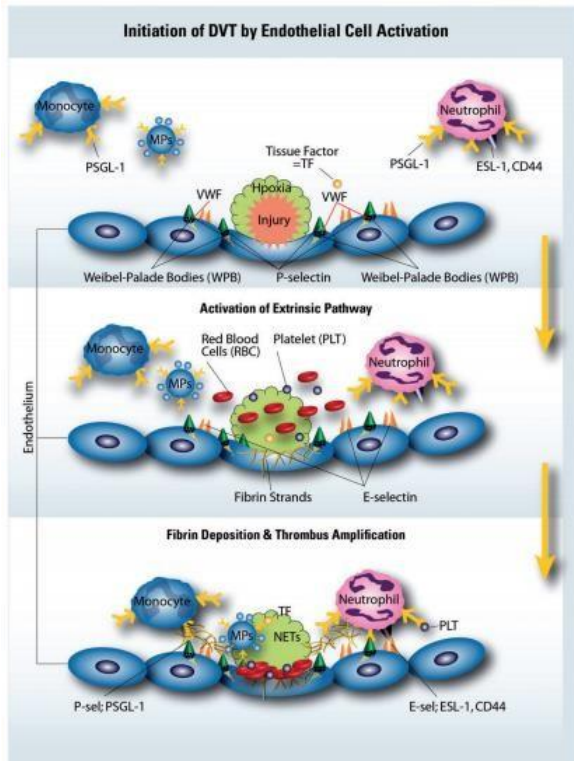
Gambar 1. Penuaan meningkatkan aktivasi pelepasan P-selectin dan sitokin proinflamasi untuk endotelium vena. Ini dimulai Aktivasi trombosit yang memunculkan siklus cedera dari vena-ke-platelet-ke-vena yang dipengaruhi secara signifikan berdasarkan usia. Trombosit aktif melepaskan P-selectin yang mempromosikan perlekatan dan penggabungan leukosit ke dalam trombus yang berkembang pada titik cedera vaskular. Kehadiran fisik trombosis memicu sinyal inflamasi yang meningkatkan pelepasan lebih banyak P-selectin dan inflamasi mediator untuk melanjutkan lingkaran setan ini. IL-1, IL-6, PSGL-1: P-selectin glikoprotein ligan-1, P-Sel: Pselectin, SP-sel: P-Selectin Larut; TF: Faktor

Jaringan; TNF: Faktor Tumor Nekrosis; VWF: Faktor Von Willebrand.

1. Trombosis vena patologis terjadi tanpa adanya gangguan dinding vena kasar, dipicu oleh mikropartikel yang mengandung faktor jaringan.
2. Trombosit diaktifkan dan berkontribusi terhadap pembentukan trombus melalui dua jalur yaitu paparan darah ke kolagen subendotelial dan generasi trombin oleh faktor jaringan.
3. Trombosit trombus berkembang ketika trombosit teraktivasi merekrut trombosit yang tidak distimulasi. Yang akan melepaskan adenosin difosfat (ADP), ion kalsium, dan P-selectin, molekul adhesi yang memfasilitasi penangkapan faktor jaringan bantalan mikropartikel.
4. Akumulasi faktor jaringan dalam trombus trombosit memulai pembentukan gumpalan fibrin melalui kaskade koagulasi.
5. Jalur faktor jaringan memicu koagulasi dengan menghasilkan sejumlah kecil trombin, yang mengubah faktor VIII dan V menjadi bentuk kofaktor aktif mereka (VIIIa, Va), kemudian menstimulasi kompleks tenase dan protrombinase untuk menghasilkan ledakan besar thrombin
6. Trombin memediasi konversi fibrinogen menjadi monomer fibrin. Faktor XIIIa mengikat ikatan ini secara kovalen. Endapan fibrin membentuk suatu kerja jaring yang membungkus trombosit teragregasi untuk membentuk bekuan.
7. Trombomodulin memodulasi aktivitas trombin dengan mengubah protein C menjadi bentuk teraktivasi (aPC),

yang bergabung dengan protein S untuk menonaktifkan faktor Va dan VIIIa. Selain itu, antitrombin yang bersirkulasi menghambat trombin dan faktor Xa. Heparan sulfat disekresikan oleh sel endotel dan mempercepat aktivitas antitrombin. Kofaktor II heparin juga menghambat trombin.

8. Sistem fibrinolitik melarutkan gumpalan darah yang terbentuk, plasminogen dikonversi menjadi plasmin oleh aktivator plasminogen jaringan dan aktivator plasminogen urokinase. Plasmin mendegradasi mesh fibrin menjadi produk akhir yang larut (produk pemecahan fibrin atau produk degradasi fibrin).
9. Perubahan pada pembuluh darah, elemen sirkulasi dalam darah, dan kecepatan aliran darah dapat menyebabkan pembentukan bekuan patologis. Cedera vaskular terjadi dengan trauma (terutama fraktur panggul, pinggul, atau tungkai), pembedahan ortopedi (mis., Penggantian lutut dan pinggul), atau kateter vena yang menetap.



Gambar 2. Mekanisme yang diusulkan trombosis vena akut pasca aktivasi endothelium vena. Aktivasi faktor jaringan, P-selectin dan E-selectin, platelet, sel-sel inflamasi, partikel mikro, dan pembentukan perangkap endotel neutrofil (NET), menyebabkan pembentukan dan amplifikasi trombus akut. CD44 (Kelompok diferensiasi 44), ESL- 1(E-selectin ligand), MP (mikropartikel), NETs (perangkap endotel neutrophil), PSGL-1(P-selectin glikoprotein ligan-), VWF (Faktor Von Willebrand).

TAMPILAN KLINIK

1. Mayoritas pasien dengan tromboemboli vena tidak pernah mengalami simtom dari kejadian akut
2. Simtom *DVT* termasuk pembengkakan kaki, nyeri, melunak, eritema, dan rasa hangat. Tanda fisik bisa termasuk *palpable cord* dan tanda Homan positif
3. Sindrom pasca trombotik (komplikasi *DVT* berkepanjangan yang disebabkan kerusakan pada katup vena) bisa menyebabkan pembengkakan ekstremitas bawah kronik, nyeri, melunak, hilangnya warna kulit, dan ulser.
4. Simtom *PE* termasuk dyspnea (kesulitan bernafas), tachypnea (bernafas secara cepat dan tidak teratur), nyeri dada pleuritik, takikardi, palpitasi, batuk, diaforesis, dan hemoptysis (batuk yang mengeluarkan darah). Kolaps kardiovaskular, yang ditandai dengan cyanosis, syok, dan oliguria, merupakan tanda kondisi yang berbahaya

DIAGNOSIS

1. Penilaian kondisi pasien sebaiknya difokuskan pada factor resiko (seperti, meningkatnya usia, operasi besar, sebelumnya sudah mengalami tromboemboli vena, trauma, keganasan, dan kondisi hiperkoagulasi). Tanda dan simtom *DVT* adalah non spesifik, dan dibutuhkan uji yang objektif untuk memastikan diagnosis.
2. Studi kontras radiografi adalah metode paling akurat dan bisa diandalkan untuk diagnosis tromboemboli vena. Dengan Kontras venografi bisa divisualisasikan seluruh system vena pada ekstremitas bawah dan abdomen. Dengan Angiografi pulmonal bisa divisualisasikan arteri pulmonal. Diagnosis tromboemboli vena bisa dilakukan jika ditemukan

defek pada pengisian intraluminal yang bertahan dengan sinar x.

3. Karena studi kontras mahal, invasive, dan secara teknis sulit dilakukan dan evaluasinya, uji non-invasif (seperti, ultrasonografi dan scan ventilasi-perfusi [V/Q]) sering digunakan untuk evaluasi awal pasien yang dicurigai mengidap tromboemboli vena.
4. Ultrasonografi Doppler bisa dengan sensitive mendeteksi trombus besar yang menutup vena proksimal tapi relative tidak sensitive untuk thrombus lebih kecil yang tidak menutup vena serta thrombus vena betis. Ultrasonografi Doppler juga berguna untuk menilai kompetensi katup vena.
5. Scan V/Q adalah uji skrining utama untuk tromboemboli vena. Defek kecil pada perfusi ke jaringan paru bisa dideteksi, tapi defek perfusi pulmonal adalah non spesifik. Ventilasi ke jaringan paru ditentukan dengan inhalasi partikel radiolabel yang dibentuk aerosol; lalu diambil gambar sinar-x dari distribusi aliran udara pada alveoli. Jika bagian besar jaringan paru diventilasi tapi tidak diperfusi (ketidakcocokan V/Q), ada kemungkinan besar untuk *PE*. Hasil ditafsirkan sebagai kemungkinan normal atau tinggi, kemungkinan intermediet, atau kemungkinan rendah untuk *PE*, tapi pasien dengan kemungkinan intermediet sebaiknya menjalani ultrasonografi ekstremitas bawah karena kebanyakan pasien dengan *PE* mempunyai antecedent *DVT*.
6. Penilaian klinik meningkatkan akurasi diagnosa untuk uji objektif non- invasif. Factor utama untuk *DVT* termasuk: (1) kanker aktif; (2) lumpuh, paresis (= lumpuh sebagian, kelemahan otot), atau tidak bisa menggerakkan kaki; (3) istirahat total >3 hari dalam 4 minggu; (4) operasi besar dalam 4 minggu; (5)

pelunakan setempat sepanjang vena dalam; (6) pembengkakan betis dan paha; (7) pembengkakan betis 3 cm lebih besar dari betis lain yang normal; dan (8) riwayat keluarga untuk *DVT*.

7. Jika hasil dari penilaian klinik dan ultrasonografi berlawanan, bisa dilakukan venografi atau angiografi untuk memastikan diagnosis.

HASIL YANG DIINGINKAN

Tujuan perawatan tromboemboli vena adalah mencegah perkembangan *PE* dan sindrom pasca trombotik, untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas dari kejadian akut, dan untuk mengurangi efek samping dan biaya perawatan.

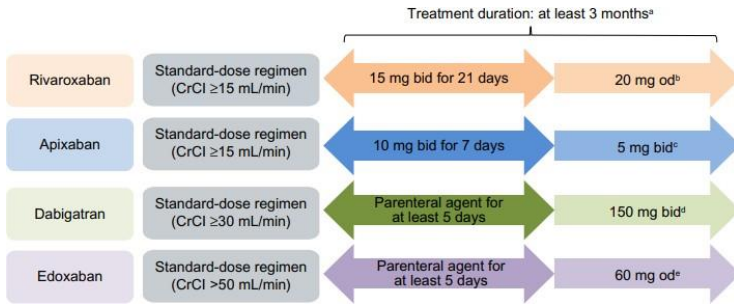
FARMAKOTERAPI

Terapi Non Farmakologi

1. Stoking kompresi bertingkat dan kompresi pneumatik intermiten (IPC) perangkat meningkatkan aliran darah vena dan mengurangi risiko VTE.
2. Filter vena cava inferior dapat memberikan perlindungan jangka pendek terhadap PE pada pasien yang sangat berisiko dengan kontraindikasi terhadap terapi antikoagulasi atau yang gagal dilakukan terapi antikoagulan.
3. Dorong pasien untuk ambulasi sebanyak gejala memungkinkan.
4. Pertimbangkan trombektomi pada *DVT* yang mengancam jiwa dan anggota gerak. Untuk *PE* akut, embolektomi berbasis kateter mungkin cocok untuk pasien yang memiliki kontraindikasi terapi trombolitik, gagal dalam terapi trombolitik, atau

kemungkinan kematiannya sebelum timbulnya trombolisis.

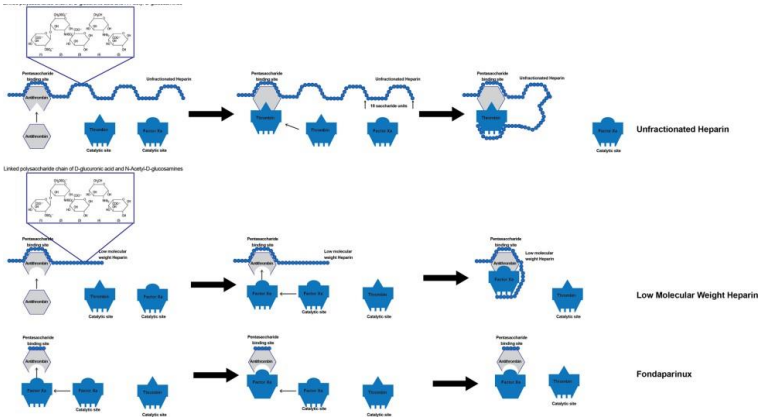
Terapi Farmakologi



Gambar 3. Rivaroxaban, dabigatran, apixaban, dan edoxaban disetujui di UE. Durasi terapi harus individual setelah penilaian perawatan yang cermat manfaat melawan risiko perdarahan. Durasi terapi yang singkat (setidaknya 3 bulan) harus didasarkan pada faktor-faktor risiko sementara (misalnya, operasi terbaru, trauma, imobilisasi) dan durasi yang lebih lama harus didasarkan pada faktor risiko permanen atau DVT / PE idiopatik. Penurunan dosis dari 20 mg od menjadi 15 mg od harus dipertimbangkan jika risiko perdarahan yang dinilai pasien lebih besar daripada risiko DVT/ PE berulang. Rivaroxaban harus digunakan dengan hati-hati pada pasien dengan CrCl 15-29 mL / menit dan tidak direkomendasikan pada pasien dengan CrCl, 15 mL / mnt. Untuk pencegahan DVT atau PE berulang setelah menyelesaikan 6 bulan pengobatan untuk DVT atau PE, 2,5 mg direkomendasikan. Apixaban harus digunakan dengan hati-hati pada pasien dengan CrCl 15-29 mL / mnt dan tidak direkomendasikan pada pasien dengan CrCl, 15

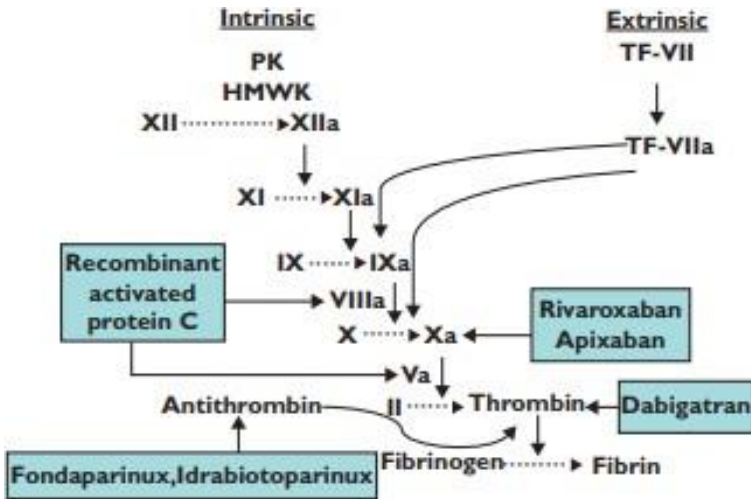
mL / mnt.

UFH (Unfractionated heparin)



Gambar 4. Sekitar sepertiga dari rantai heparin mengandung urutan pentasaccharide aktif yang mampu mengikat AT. Kompleks heparin-AT ini menghambat trombin (faktor IIa) dan faktor Xa, IXa, Xia, dan XIIa. Dalam rangka untuk menghambat aktivitas trombin, rantai UFH harus mengikat kedua AT dan trombin secara bersamaan untuk membentuk kompleks terner (UFH-AT-trombin kompleks). Sebaliknya, untuk menghambat aktivitas Faktor-Xa, UFH hanya perlu membentuk kompleks biner dengan mengikat AT. Dengan demikian, dalam rangka untuk mengkatalisis trombin penghambatan, UFH rantai harus lebih dari 18 unit sakarida, sedangkan rantai yang lebih pendek dari 18 unit sakarida masih dapat mengkatalisis penghambatan Faktor-Xa. UFH mengikat dan mengaktifkan AT, itu mudah dapat memisahkan dan mengikat tambahan AT, memberikan efek antikoagulan terus menerus.

Low-Molecular-Weight Heparin (Enoxaparin)



Gambar 5. Aktivasi koagulasi in vitro tradisional menunjukkan target baru antikoagulan. PK = prekallikrein, HMWK = kininogen berat molekul tinggi, TF-VII = faktor jaringan - kompleks faktor VI, TF-VIIa = faktor jaringan - faktor VII kompleks yang diaktifkan. Rivaroxaban dan apixaban adalah penghambat faktor aktivasi X (Xa) langsung. Dabigatran adalah penghambat trombin langsung. Protein C yang diaktifkan akan menonaktifkan faktor yang diaktifkan VIII dan V (VIIIa, Va). Fondaparinux dan idrabioparinux tidak menghambat faktor koagulasi apa pun tetapi mempotensiasi aktivitas. Pada gilirannya bertentangan dengan trombin dan Xa. Inaktivasi faktor koagulasi yang diaktifkan atau potensiasi antikoagulan yang terjadi secara alami (seperti antitrombin), efeknya adalah untuk membatasi pembentukan thrombin.

Golongan	Contoh	Dosis	Mekanismenya	Efek Samping
Antikoagulan	UFH		Mencegah pertumbuhan dan penyebaran suatu bentuk thrombus dan memungkinkan system trombolitik endogen untuk mendegradasi gumpalan	Sakit kepala parah, nyeri sendi, nyeri dada, sakit perut, bengkak, hematuria, tinja yang tidak teratur, epitaksis, memar akibat trauma ringan.
Antikoagulan	Walfarinan	Dosis awal : 5mg-10mg	menghambat enzim yang bertanggung jawab untuk interkonversi siklik vitamin K dalam hati.	jari kaki ungu dan nekrosis kulit
Low-Molecular-Weight Heparin	Enoxaparin (Lovenox)	1mg/kg SC setiap 12 jam atau 1,5 mg/kg setiap 24 jam		Perdarahan trombotopenia.
	Tinzaparin (Innohep)	175 unit/kg SC setiap 24 jam		
Fondaparinux	ondaparin sodium(Arixtra)	1x sehari melalui injeksi subkutan berdasarkan berat	mencegah pembentukan trombus dan pembentukan gumpalan	

badan: dengan
 5 mg (BB secara tidak
 50 kg) 7,5 langsung
 mg menghambat
 (BB 50- aktivitas
 100 kg) 10 faktor Xa
 mg (BB melalui
 >100 kg) interaksinya
 Untuk dengan
 pencegahan anti-trombin
 n : 2,5 mg
 SC 1x
 sehari 6-8
 jam setelah
 operasi.

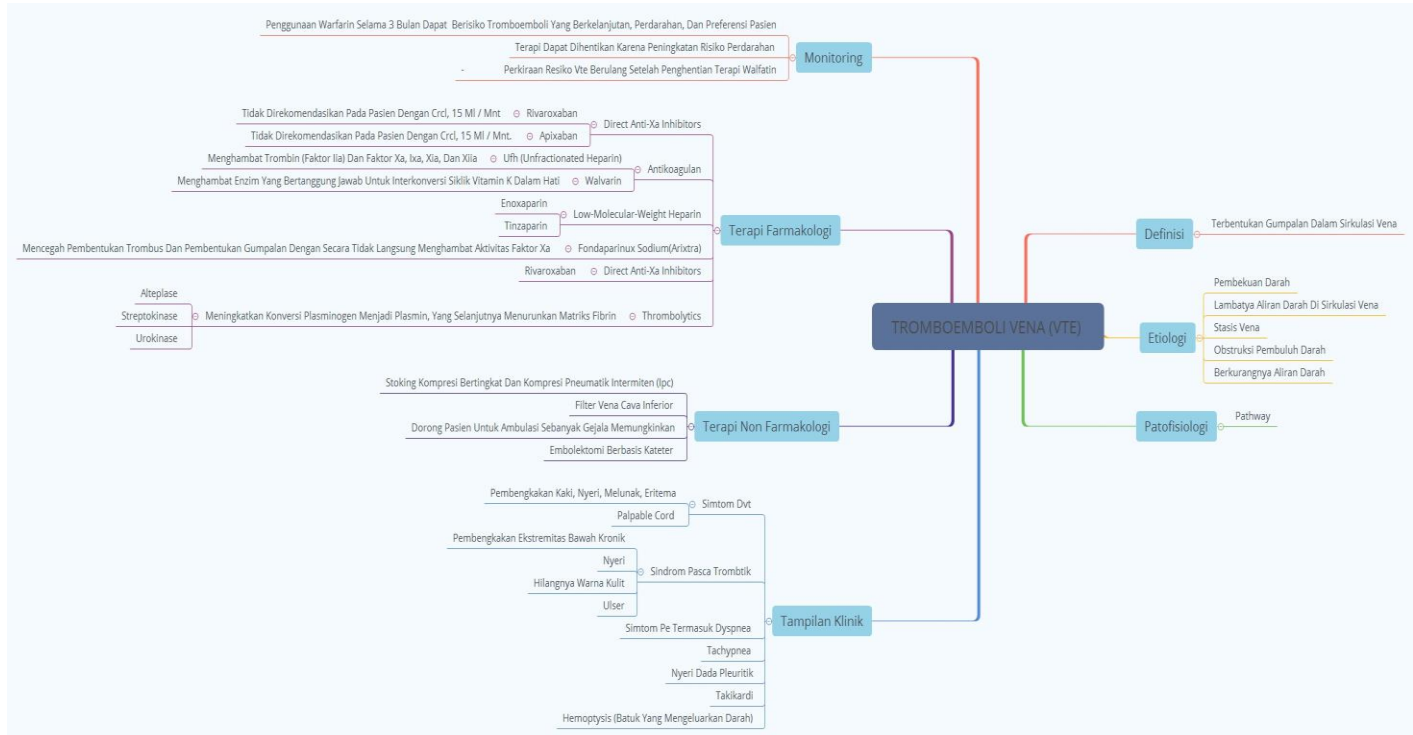
Direct Anti-Xa Inhibitors	Rivaroxaban	10 mg oral 1x sehari dengan atau tanpa makanan. dimulai 6- 10 jam setelah operasi begitu hemostasis telah terbentuk dan dilanjutkan selama 12 hari. 12 hari (penggantian lutut) atau 35 hari (penggantian n	Perdarahan
--	-------------	---	------------

Thrombolytics	Alteplase (Activase)	Untuk PE, Meningkatkan konversi plasminogen menjadi plasmin, yang selanjutnya menurunkan matriks fibrin.
	Streptokinase (Streptase)	250.000 unit IV selama 30 menit, diikuti infus IV berkelaanjuta n 100.000 unit/jam selanjutnya menurunkan matriks fibrin.
	Urokinase (Abbokinase)	selama 24 jam (PE) atau 24 hingga 72 jam (DVT)
		Untuk PE, 4400 IU / kg IV selama 10 menit, diikuti oleh 4400 IU / kg / jam selama 12-24 jam

(Dipiro, 2014)

EVALUASI

1. Terapi individual terapi warfarin selama 3 bulan membutuhkan pertimbangan adanya risiko tromboemboli yang berkelanjutan, perdarahan, dan preferensi pasien
2. Terapi dapat dihentikan karena peningkatan risiko perdarahan atau perubahan dalam preferensi pasien untuk antikoagulasi.
3. Perkiraan resiko VTE berulang setelah penghentian terapi walfatin. Hal yang sama berlaku untuk antikoagulan lain yang digunakan untuk terapi jangka panjang (misalnya LMWH, rivaroxaban)



STROKE

DEFINISI

Stroke adalah syndrome yang disebabkan oleh gangguan aliran darah ke otak yang menyebabkan deficit neurologist tiba-tiba yang bertahan selama paling tidak 24 jam. Stroke merupakan manifestasi utama dari penyakit serebrovaskular, yang merupakan semua tipe penyakit vascular pada otak.

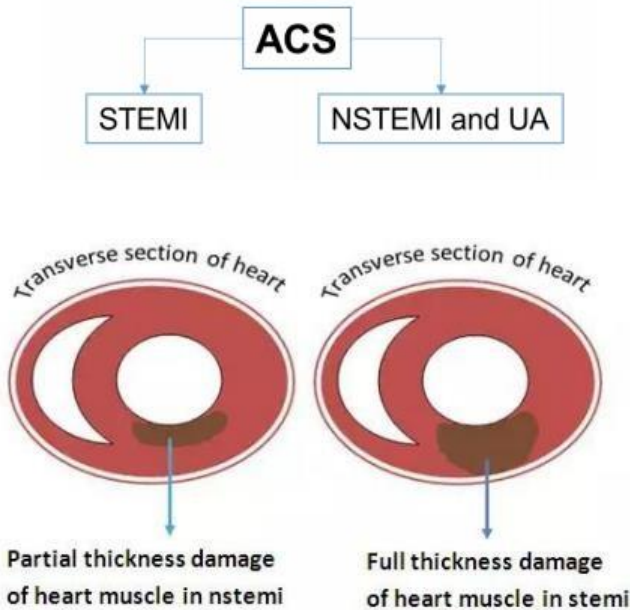
EPIDEMIOLOGI

- a. Stroke merupakan penyebab utama kematian ketiga yang paling sering setelah penyakit kardiovaskuler di Amerika Serikat. Angka kematiannya mencapai 160.000 per tahun dan biaya langsung sebesar 27 milyar dolar US setahun.
- b. Prevalensi stroke di Indonesia berdasarkan diagnosis tenaga kesehatan sebesar 7 per mil dan yang terdiagnosis tenaga kesehatan atau gejala sebesar 12,1 per mil. Prevalensi Stroke berdasarkan diagnosis nakes tertinggi di Sulawesi Utara (10,8‰), diikuti DI Yogyakarta (10,3‰), Bangka Belitung dan DKI Jakarta masing-masing 9,7 per mil.

STEMI VS NSTEMI

Adanya cedera jantung seperti acute coronary syndrome (ACS) dapat menyebabkan aritmia jantung atau menyebabkan disfungsi jantung dan dapat meningkatkan risiko stroke jangka panjang. Yaghi et al (2016) berhipotesis bahwa risiko IS setelah ACS secara signifikan lebih tinggi ketika ada bukti cedera jantung, seperti pada STEMI atau non-STEMI (NSTEMI), dibandingkan ketika

tidak ada bukti cedera jantung, seperti pada unstable angina (UA). info:doi/10.1161/JAHA.115.002590.



STEMI: ST- segment elevation myocardial infarction

Manifestasi: infark miokardium

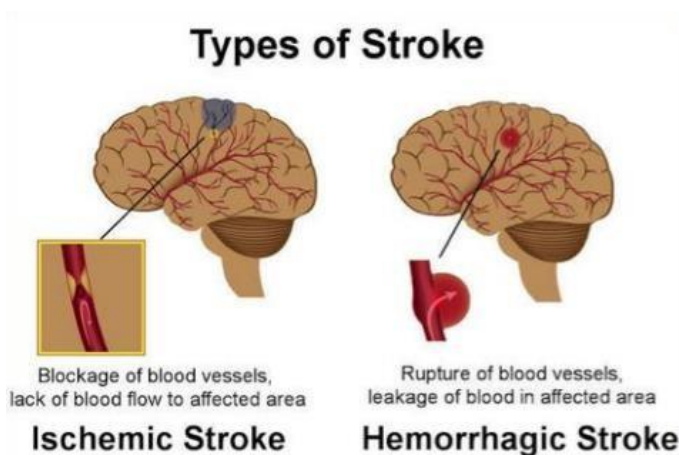
N-STEMI: Non ST- segment elevation myocardial infarction

Infark Miokard Akut diklasifikasikan berdasarkan hasil EKG menjadi Infark Miokard Akut ST-elevasi (STEMI) dan Infark Miokard non ST-elevasi (NSTEMI). Pada Infark Miokard Akut ST-elevasi (STEMI) terjadi oklusi total arteri koroner sehingga menyebabkan daerah infark yang lebih luas meliputi seluruh miokardium, yang pada pemeriksaan EKG ditemukan adanya elevasi segmen ST, sedangkan pada Infark Miokard non ST-elevasi (NSTEMI) terjadi oklusi yang tidak menyeluruh dan tidak melibatkan seluruh miokardium, sehingga pada pemeriksaan EKG tidak ditemukan adanya elevasi segmen

ST. Alwi, I., 2009. Infark Miokard Akut Dengan Elevasi ST . In: Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jakarta: Internapublishing,pp. 1741-56.

STROKE ISKEMIK VS HERORAGIC

Stroke dapat berupa iskemik atau hemoragik (masing-masing 87% dan 13%, dari semua stroke dalam laporan American Heart Association (AHA, 2012).

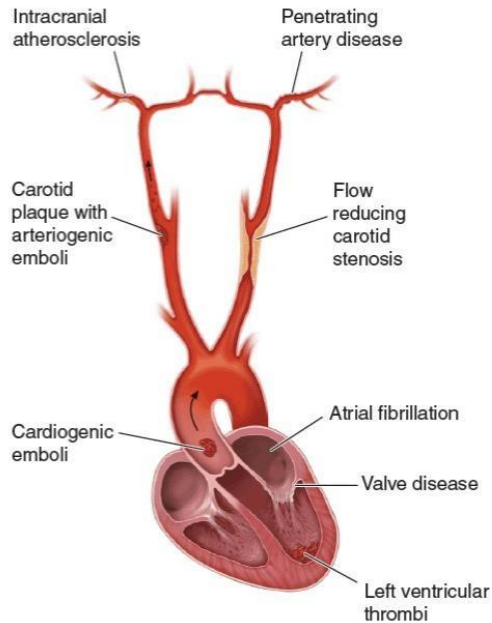


PATOFISIOLOGI

Stroke Iskemik

Stroke iskemik terjadi akibat oklusi arteri serebri, yang menyebabkan berkurangnya aliran darah otak. Mekanisme patofisiologis stroke iskemik diberikan pada Gambar dibawah Aliran darah otak normal rata-rata 50 mL / 100 g per menit, dan ini dipertahankan pada berbagai tekanan darah (tekanan arteri rata-rata 50 hingga 150 mm Hg) dengan proses yang disebut autoregulasi otak. Pembuluh darah otak melebar dan menyempit dalam menanggapi perubahan tekanan darah, tetapi proses ini dapat terganggu oleh aterosklerosis, hipertensi kronis, dan cedera akut. Oklusi arteri menyebabkan penurunan parah

dalam aliran darah otak yang mengarah ke infark. Jaringan yang iskemik tetapi mempertahankan integritas membran disebut sebagai isumbemik penumbra karena biasanya mengelilingi inti infark. Penumbra ini berpotensi diselamatkan melalui intervensi terapeutik.



Pengurangan dalam penyediaan nutrisi pada sel iskemik pada akhirnya mengarah pada penipisan fosfat berenergi tinggi (mis., Adenosin trifosfat [ATP]) dan akumulasi kalium ekstraseluler, natrium intraseluler, dan air, yang mengarah ke pembengkakan sel dan akhirnya terjadi lisis. Peningkatan kalsium intraseluler yang mengikuti hasil dalam aktivasi lipase, protease, dan endonuklease dan pelepasan asam lemak bebas dari fosfolipid membran. Selain itu, ada pelepasan asam amino rangsang, seperti glutamat dan aspartat, yang melanggengkan kerusakan neuron dan akumulasi asam lemak bebas, termasuk asam arakidonat, dan

menghasilkan pembentukan prostaglandin, leukotrien, dan radikal bebas.

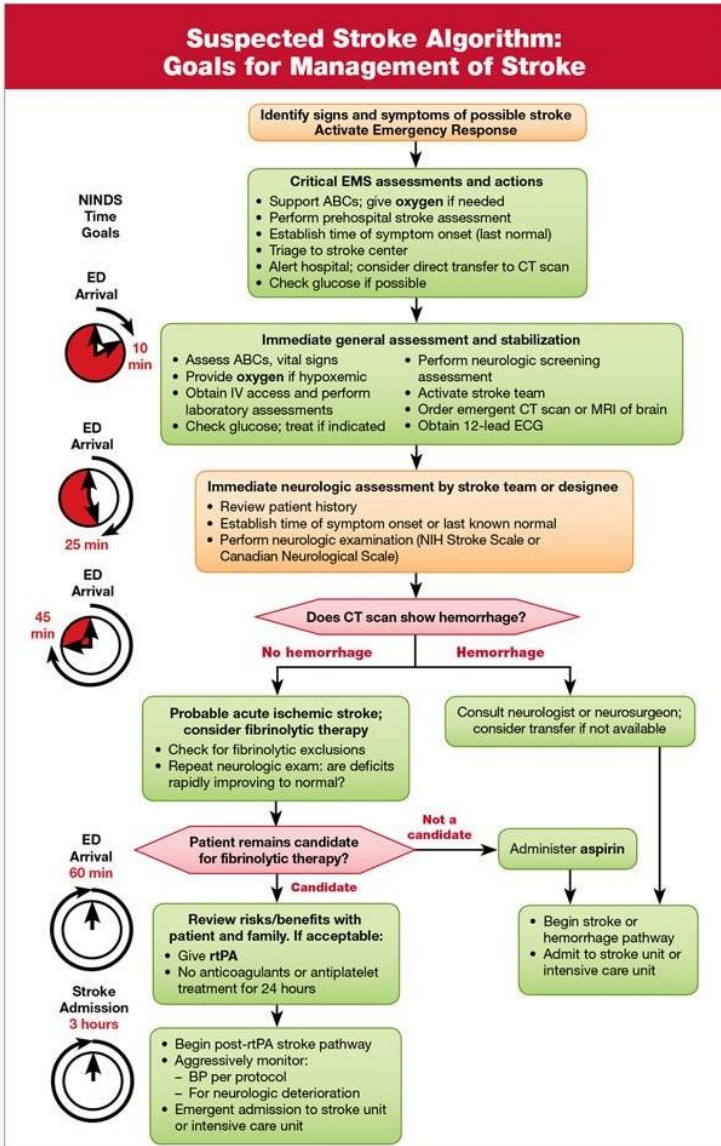
Pada iskemia, besarnya produksi radikal bebas melebihi sistem pembilasan normal, meninggalkan molekul-molekul reaktif untuk menyerang membran sel dan berkontribusi pada asidosis intraseluler yang meningkat. Semua peristiwa ini terjadi dalam 2 hingga 3 jam dari awal iskemia dan berkontribusi pada kematian sel.

Target selanjutnya untuk intervensi dalam proses patofisiologis yang terlibat setelah iskemia serebral termasuk peradangan dan apoptosis, atau kematian sel yang terprogram, terjadi beberapa jam setelah penghinaan akut dan dapat mengganggu pemulihan dan perbaikan jaringan otak.

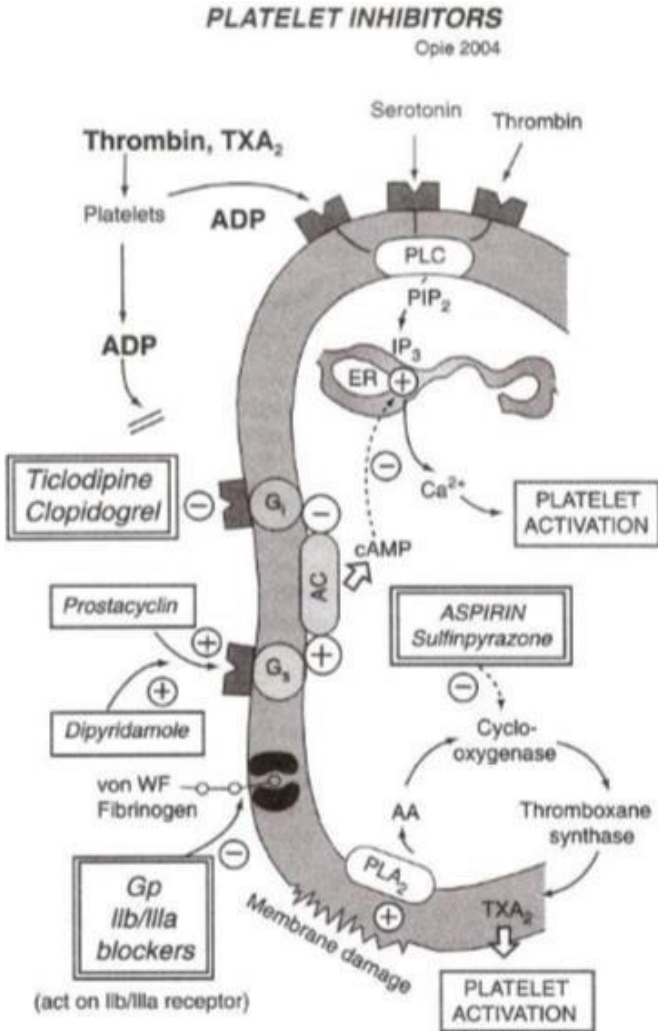
Stroke Hemoragik

Patofisiologi stroke hemoragik tidak dipelajari dengan baik seperti stroke iskemik. Namun, diketahui bahwa keberadaan darah di parenkim otak menyebabkan kerusakan pada jaringan di sekitarnya melalui efek mekanis yang dihasilkannya (efek massa) dan neurotoksisitas komponen darah dan produk degradasinya. Sekitar 30% dari ICH terus membesar selama 24 jam pertama, sebagian besar dalam waktu 4 jam, dan volume gumpalan darah merupakan prediktor hasil yang paling penting, terlepas dari lokasi. Volume perdarahan > 60 mL dikaitkan dengan kematian 71% hingga 93% pada 30 hari. Sebagian besar kematian dini stroke hemoragik (hingga 50% pada 30 hari) disebabkan oleh peningkatan mendadak tekanan intrakranial yang dapat menyebabkan herniasi dan kematian. Ada juga bukti yang mendukung bahwa edema awal dan akhir berkontribusi pada hasil yang memburuk setelah ICH.

FARMAKOTERAPI



1. Pharmacotherapy of Ischemic Stroke Agen Antiplatelet



Semua pasien yang memiliki stroke iskemik akut atau TIA harus menerima terapi antitrombotik jangka panjang untuk pencegahan sekunder. Pada pasien dengan stroke non cardioembolic, ini akan menjadi beberapa

bentuk terapi antiplatelet. Dalam analisis meta yang komprehensif, manfaat keseluruhan terapi antiplatelet pada pasien dengan gangguan atherothrombotic diperkirakan 22% .ASA adalah yang paling baik dipelajari dari agen yang tersedia tetapi literatur yang diterbitkan telah mendukung penggunaan clopidogrel, produk kombinasi yang diperpanjang-rilis dipyridamole plus asam asetilsalisilat (ERDP-ASA), dan cilostazol sebagai agen lini pertama tambahan dalam pencegahan stroke sekunder.

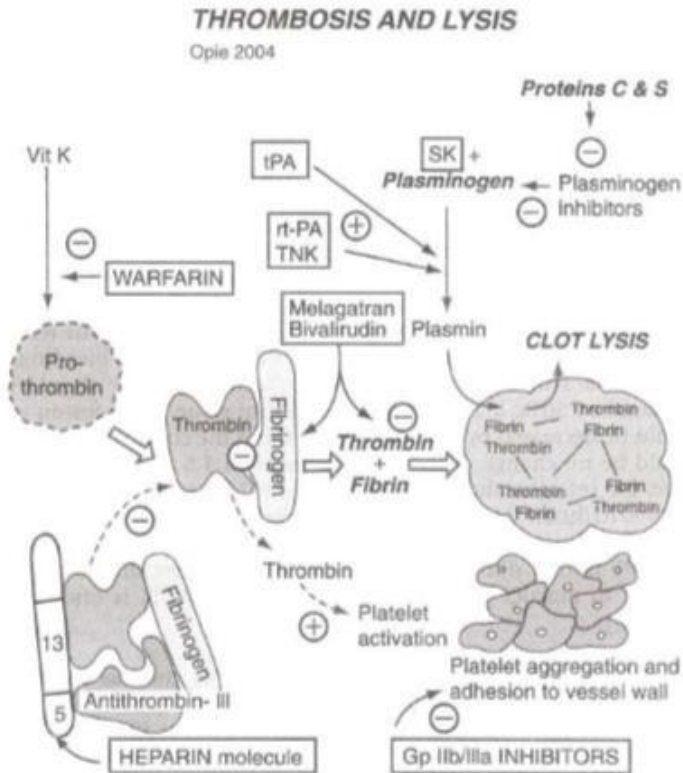
Kemanjuran clopidogrel sebagai agen antiplatelet pada gangguan atherothrombotic ditunjukkan dalam Clopidogrel versus Aspirin pada Pasien dengan Risiko Aktivitas Iskemik (CAPRIE). Dalam studi ini lebih dari 19.000 pasien dengan riwayat infark miokard (MI), stroke, atau penyakit arteri perifer (PAD), clopidogrel 75 mg / hari dibandingkan dengan ASA 325 mg / hari karena kemampuannya untuk menurunkan MI, stroke, atau kematian kardiovaskular. Dalam analisis akhir, clopidogrel sedikit (8% pengurangan risiko relatif [RRR]) lebih efektif daripada ASA ($P = 0,043$) dan memiliki insiden efek samping yang serupa. Ini tidak terkait dengan diskrasia darah (neutropenia) yang umum dengan congenernya, ticlopidine, dan digunakan secara luas pada pasien dengan aterosklerosis.

Dalam European Stroke Prevention Study 2 (ESPS-2), ASA 25 mg dan ERDP 200 mg dua kali sehari dibandingkan sendiri dan dalam kombinasi dengan plasebo karena kemampuan mereka untuk mengurangi stroke berulang selama periode 2 tahun. Secara total lebih dari 6.600 pasien, ketiga kelompok perlakuan terbukti lebih unggul dibandingkan dengan plasebo — ASA saja (18% RRR), ERDP saja (16% RRR), dan kombinasi (37% RRR). Selain itu, kombinasi tersebut menunjukkan keuntungan yang signifikan dibandingkan kelompok ASA-saja (RRR 23%; $P = 0,006$) dan kelompok ERDP-saja (RRR 24%; $P=0,002$). Sakit kepala yang mengakibatkan penghentian

terjadi pada sekitar 15% dari kelompok ERDP (empat kali lebih umum daripada pada kelompok plasebo), dan pasien yang diobati dengan ASA, bahkan pada dosis rendah 50 mg / hari, mengalami perdarahan yang secara signifikan lebih banyak daripada yang lain kelompok. Pencegahan Stroke Eropa / Australasia dalam Percobaan Reversibel Iskemia (ESPRIT) mengkonfirmasi hasil ESPS-2, di mana kombinasi dipyridamole (pelepasan diperpanjang 83%) dan ASA (30 hingga 325 mg setiap hari) lebih efektif daripada ASA saja dalam mengurangi stroke berulang. Sakit kepala sekali lagi merupakan penyebab penting penghentian dalam percobaan ESPRIT. Dalam uji coba multinasional yang besar membandingkan ERDP-ASA dengan clopidogrel, risiko stroke berulang serupa dengan dua agen antiplatelet, tetapi clopidogrel lebih baik ditoleransi dengan sedikit perdarahan dan sakit kepala.

Cilostazol adalah agen antiplatelet yang banyak digunakan dalam pengobatan klaudikasio intermiten. Namun, dalam penilaian sistematis dari dua percobaan acak besar terpisah pada pasien Asia, cilostazol secara signifikan mengurangi risiko kejadian vaskular berulang (RR 0,72) dan stroke hemoragik (RR 0,26), dibandingkan dengan ASA.³² Meskipun faktanya cilostazol menyebabkan lebih sedikit perdarahan kejadian dibandingkan ASA, ada lebih sedikit keseluruhan efek samping minor, termasuk sakit kepala (21,3% vs 13,9%) dan gangguan GI (9,66% vs 5,02%).

Antikoagulan oral



Antikoagulasi oral adalah pengobatan pilihan untuk pencegahan stroke pada pasien dengan atrial fibrilasi. Pada pasien dengan atrial fibrilasi dan riwayat stroke atau TIA baru-baru ini, risiko kekambuhan menempatkan pasien ini dalam salah satu kategori risiko tertinggi yang diketahui. Dalam European Atrial Fibrillation Trial (EAFT), 669 pasien dengan fibrilasi atrial nonvalvular (NVAf) dan stroke sebelumnya atau TIA diacak untuk warfarin (rasio normalisasi internasional [INR] = 2,5 hingga 4), ASA 300 mg / hari, atau plasebo . Pasien dalam kelompok plasebo mengalami stroke, MI, atau kematian pembuluh darah pada tingkat 17% per tahun dibandingkan dengan 8% per tahun pada kelompok warfarin dan 15% per tahun pada kelompok

ASA. Ini merupakan pengurangan risiko 53% dengan antikoagulasi. Studi selanjutnya dalam pencegahan utama stroke pada pasien dengan NVAf telah menunjukkan bahwa menargetkan INR 2,5 mencegah stroke dengan risiko perdarahan terendah (Pencegahan Stroke pada Atrial Fibrillation [SPAF III]); oleh karena itu, target INR 2,5 direkomendasikan dalam pencegahan stroke sekunder.

Antikoagulan oral yang lebih baru termasuk dabigatran (penghambat trombin langsung), rivaroxaban, dan apixaban (penghambat faktor Xa langsung) memiliki keunggulan signifikan dibandingkan warfarin dalam hal kemudahan pemberian dosis dan lebih sedikit interaksi makanan dan obat. Selain itu, dalam pencegahan stroke pada pasien tertentu dengan fibrilasi atrium, ketiga agen telah terbukti sama efektifnya dengan, dan dalam beberapa kasus, lebih baik daripada, warfarin dalam mengurangi kejadian berulang dan perdarahan intrakranial. Untuk pencegahan sekunder stroke pada pasien dengan atrial fibrilasi, dabigatran 150 mg dua kali sehari direkomendasikan sebagai agen lini pertama (ACCP) atau salah satu dari beberapa antikoagulan oral lini pertama. Penggunaan warfarin dalam pencegahan sekunder stroke non-kardioemboli dibahas dalam Studi Stroke Berulang Warfarin Aspirin. Pada 2.206 pasien dengan stroke baru-baru ini, warfarin (INR=1,4 hingga 2,8) tidak lebih baik dari ASA 325 mg / hari dalam pencegahan kejadian berulang. Data lebih lanjut dari percobaan Warfarin-Aspirin dalam Intracranial Disease (WASID) menunjukkan bahwa terapi ASA sama efektif dan lebih aman daripada warfarin pada pasien dengan stenosis intrakranial. Studi-studi ini menyebabkan sebagian besar dokter meninggalkan praktik penggunaan warfarin pada semua pasien kecuali dengan sumber emboli kardioembolik, terutama fibrilasi atrium.

Penurun Tekanan Darah

Tekanan darah yang meningkat sangat umum pada pasien stroke iskemik, dan pengobatan hipertensi pada pasien ini berhubungan dengan penurunan risiko kekambuhan stroke. Dalam perlindungan Perindopril terhadap Studi Stroke berulang (PROGRESS), populasi stroke multinasional (40% Asia) secara acak menerima penurunan tekanan darah dengan penghambat enzim pengonversi angiotensin-converting enzyme (ACE) perindopril (dengan atau tanpa diuretik indapamide thiazide) atau plasebo. Pasien yang dirawat mencapai penurunan tekanan darah sistolik 9 mm Hg dan 4 mm Hg secara keseluruhan, dan ini dikaitkan dengan penurunan 28% dalam kekambuhan stroke. Pada pasien yang menerima pengobatan kombinasi (kebijaksanaan dokter), penurunan tekanan darah rata-rata yang dicapai adalah 12 mm Hg sistolik dan diastolik 5 mm Hg, dan ini dikaitkan dengan pengurangan kekambuhan stroke yang lebih besar (43%). Hasil serupa dicapai pada pasien dengan dan tanpa hipertensi. Pedoman AHA / ASA merekomendasikan pengurangan tekanan darah pada pasien dengan stroke atau TIA.²⁵ Penurunan tekanan darah dini dapat memperburuk gejala, namun; Oleh karena itu, rekomendasi dibatasi untuk pasien di luar periode stroke akut (7 hari pertama).

Statin

Statin telah terbukti mengurangi risiko stroke sekitar 30% pada pasien dengan penyakit arteri koroner dan peningkatan lipid plasma. Studi Stroke Prevention oleh Aggressive Reduction in Cholesterol (SPARCL) menunjukkan bahwa atorvastatin 80 mg setiap hari mengurangi risiko stroke berulang sebesar 16% dan kejadian koroner sebesar 42% pada pasien tanpa riwayat jantung. Meskipun statin dosis tinggi menyebabkan peningkatan enzim hati, tidak ada peningkatan miopati. Sekarang direkomendasikan bahwa pasien stroke iskemik, terlepas dari kolesterol dasar, diobati dengan terapi statin

intensitas tinggi untuk mencapai pengurangan kepadatan rendah. lipoprotein (LDL) minimal 50% untuk pencegahan stroke sekunder.

Heparin untuk Profilaksis Deep Vein Thrombosis (DVT)

Penggunaan heparin dengan berat molekul rendah atau heparin tak terfraksi subkutan dosis rendah (5.000 unit tiga kali sehari) dapat direkomendasikan untuk pencegahan DVT pada pasien yang dirawat di rumah sakit dengan penurunan mobilitas karena stroke mereka dan harus digunakan dalam semua tetapi paling banyak stroke ringan.

2. Pharmacotherapy of Hemorrhagic Stroke

Saat ini tidak ada strategi farmakologis standar untuk mengobati ICH. Pedoman medis untuk manajemen tekanan darah, peningkatan tekanan intrakranial, dan komplikasi medis ICH lainnya adalah yang diperlukan untuk manajemen setiap pasien yang sakit akut di unit perawatan neurointensive. Ketika ICH terjadi pada pasien dengan antikoagulan oral, pembalikan antikoagulan untuk mencegah ekspansi dan memungkinkan intervensi bedah direkomendasikan. Metode yang direkomendasikan untuk mencapai pembalikan termasuk IV vitamin K, fresh-frozen plasma (FFP), dan agen hemostatik (faktor VIIa dan konsentrat kompleks protrombin [PCC]). Pendekatan optimal, terutama pada pasien dengan antikoagulan oral yang lebih baru, belum ditentukan.

SAH karena ruptur aneurisma dikaitkan dengan insiden tinggi iskemia serebral tertunda (DCI) dalam 2 minggu setelah episode perdarahan. Vasospasme pembuluh darah otak dianggap bertanggung jawab untuk DCI dan terjadi antara 4 dan 21 hari setelah perdarahan, memuncak pada hari ke 5 hingga 9. Pembuluh saluran kalsium nimodipine (60 mg setiap 4 jam selama 21 hari), bersama dengan pemeliharaan volume intravaskular dengan terapi pressor, direkomendasikan untuk mengurangi insidensi dan

keparahan defisit neurologis akibat DCI.

TATALAKSANA STROKE

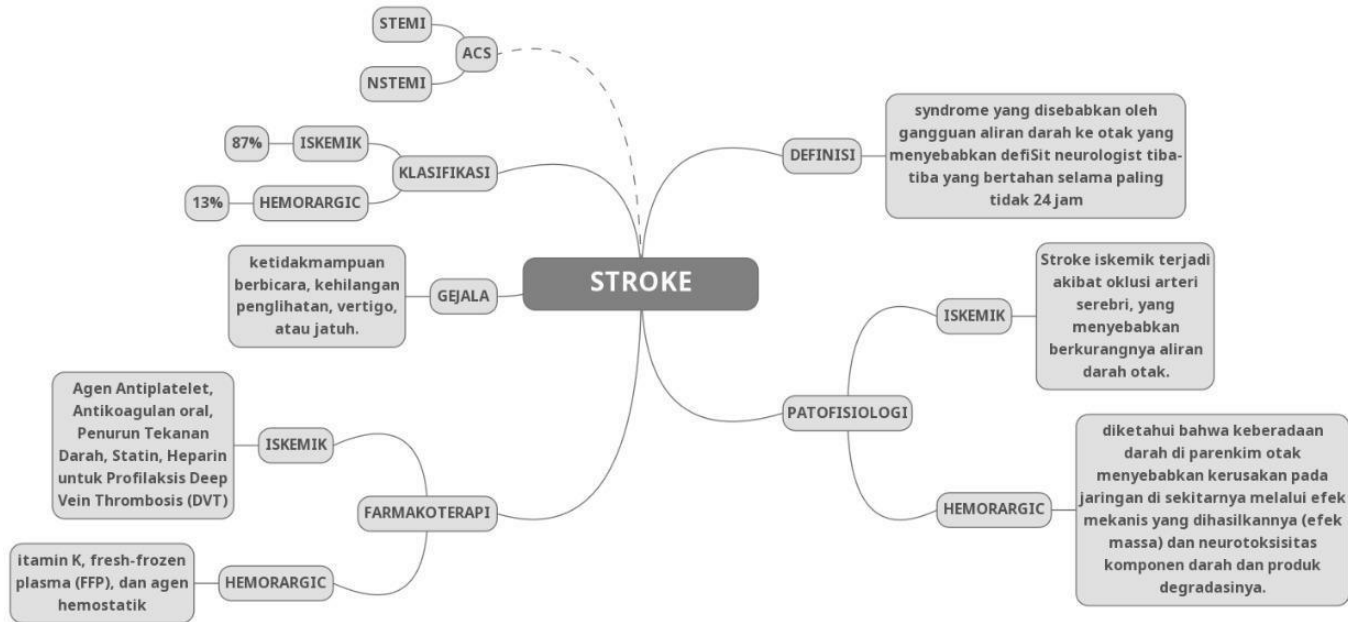
Kondisi	Tatalaksana	Terapi Simptomatik	Preventif
Umu m	Altlapase IV (3 jam onset) Aspirin 160- 325 mg (48 jam onset) *penggunaan kombinasi menurunkan toksisitas atlapase	Antipiretik Antikonvul san (untuk pasien yang disertai dengan kejang setelah stroke)	Antihiperte nsi → ACEI & Diuretik Antiplatele t Antikoagul an Antihiperli pid Managemen t Glucose
Kardi oemb oli	Warfarin, dabigatran		
N on Kard ioem boli	Antiplatelet: Aspirin Clopidogrel Aspirin+ER diporodamole cilostazol		
Atero sklero sis	Tatalaksana hiperlipidemi a, terapi statin		

Ibu Hamil	Atlapase [C] Aspirin [C], [D] pada trimester 3 Dipiridamol [B] Warfarin [D]	
<p>Keterangan: Toleransi terhadap nitrogilserin sublingual : 3 x setelah digunakan → diganti dengan IV Morfin Sulfat diberikan jika hipotensi saat menggunakan nitrat KI penggunaan Sildenafil → ketika nitrat digunakan Tatalaksana Gawat Darurat : EKG 12 sadapan → Periksa CK/CMB → Beta Bloker + Infus → Obat Nitrat/Aspirin → Morfin jika nyeri</p>		

EVALUASI

Monitoring of the Pharmaceutical Care Plan

Pasien dengan stroke akut harus dipantau secara intens untuk perkembangan neurologis yang memburuk (rekurensi atau ekstensi), komplikasi (tromboemboli atau infeksi), atau efek samping dari intervensi farmakologis atau nonfarmakologis. Alasan paling umum untuk kerusakan pada pasien stroke adalah (a) perpanjangan lesi asli — iskemik atau hemoragik — di otak, (b) perkembangan edema serebral dan peningkatan tekanan intrakranial, (c) darurat hipertensi, (d) infeksi (kemih dan pernapasan paling umum), (e) tromboemboli vena (DVT dan pulmonary embolism), (f) kelainan elektrolit dan gangguan irama jantung (dapat dikaitkan dengan cedera otak), dan (g) stroke berulang.



DYSLIPIDEMIA

DEFINISI

Dislipidemia didefinisikan sebagai peningkatan kolesterol total, kolesterol low-density lipoprotein (LDL), atau trigliserida; kolesterol lipoprotein densitas tinggi (HDL) rendah; atau kombinasi dari kelainan ini.

EPIDEMIOLOGI

1. Data di Indonesia yang diambil dari riset kesehatan dasar nasional (RISKESDAS) tahun 2013 menunjukkan ada 35.9 % dari penduduk Indonesia yang berusia ≥ 15 tahun dengan kadar kolesterol abnormal (berdasarkan NCEP ATP III, dengan kadar kolesterol ≥ 200 mg/dl) dimana perempuan lebih banyak dari laki-laki dan perkotaan lebih banyak dari di pedesaan.
2. Data RISKEDAS juga menunjukkan 15.9 % populasi yang berusia ≥ 15 tahun mempunyai proporsi LDL yang sangat tinggi (≥ 190 mg/dl), 22.9 % mempunyai kadar HDL yang kurang dari 40 mg/dl, dan 11.9% dengan kadar trigliserid yang sangat tinggi (≥ 500 mg/dl).
3. Dislipidemia merupakan faktor risiko primer untuk PJK dan mungkin berperan sebelum faktor risiko utama lainnya muncul. Data epidemiologi menunjukkan bahwa hiperkolesterolemia merupakan faktor risiko untuk stroke iskemia.
4. Grundy dkk menunjukkan bahwa untuk setiap penurunan LDL sebesar 30 mg/dL maka akan terjadi penurunan risiko relatif untuk penyakit jantung koroner sebesar 30 %.

PATOFISIOLOGI

1. Kolesterol, trigliserida, dan fosfolipid diangkut dalam darah sebagai kompleks lipid dan protein (lipoprotein). Total kolesterol LDL dan kolesterol HDL yang meningkat dikaitkan dengan pengembangan penyakit jantung koroner (PJK).
2. Faktor risiko seperti LDL teroksidasi, cedera mekanis menjadi endotelium, dan homosistein yang berlebihan dapat menyebabkan disfungsi endotel dan interaksi seluler yang berujung pada aterosklerosis. Hasil klinis akhirnya mungkin termasuk angina, infark miokard (MI), aritmia, stroke, penyakit arteri perifer, aneurisma aorta perut, dan kematian mendadak.
3. Lesi aterosklerotik timbul dari transportasi dan retensi LDL plasma melalui lapisan sel endotel ke dalam matriks ekstraseluler ruang subendotel. Setelah di dinding arteri, LDL dimodifikasi secara kimia melalui oksidasi dan glikasi nonenzimatik. LDL teroksidasi ringan merekrut monosit ke dinding arteri, yang berubah menjadi makrofag yang mempercepat oksidasi LDL. LDL teroksidasi memicu respons inflamasi yang dimediasi oleh kemoattractan dan sitokin.
4. Cedera dan perbaikan berulang dalam plak aterosklerotik pada akhirnya menyebabkan tutup fibrosa yang melindungi inti lipid, kolagen, kalsium, dan sel inflamasi yang mendasarinya. Pemeliharaan plak fibrosa sangat penting untuk mencegah ruptur plak dan trombosis koroner.
5. Gangguan lipoprotein primer atau genetik diklasifikasikan ke dalam enam kategori: I (kilomikron), IIa (LDL), IIb (LDL + lipoprotein densitas sangat rendah [VLDL]), III (lipoprotein kepadatan menengah), IV (VLDL), dan V (VLDL + kilomikron). Bentuk sekunder dislipidemia juga ada,

dan beberapa kelas obat dapat meningkatkan kadar kolesterol (misalnya, progestin, diuretik thiazide, glukokortikoid, β -blocker, isotretinoin, protease inhibitor, cyclosporine, mirtazapine, dan sirolimus).

6. Cacat utama pada hiperkolesterolemia familial adalah ketidakmampuan untuk mengikat LDL ke reseptor LDL (LDL-R). Hal ini menyebabkan kurangnya degradasi LDL oleh sel dan biosintesis kolesterol yang tidak diatur.

FARMAKOTERAPI

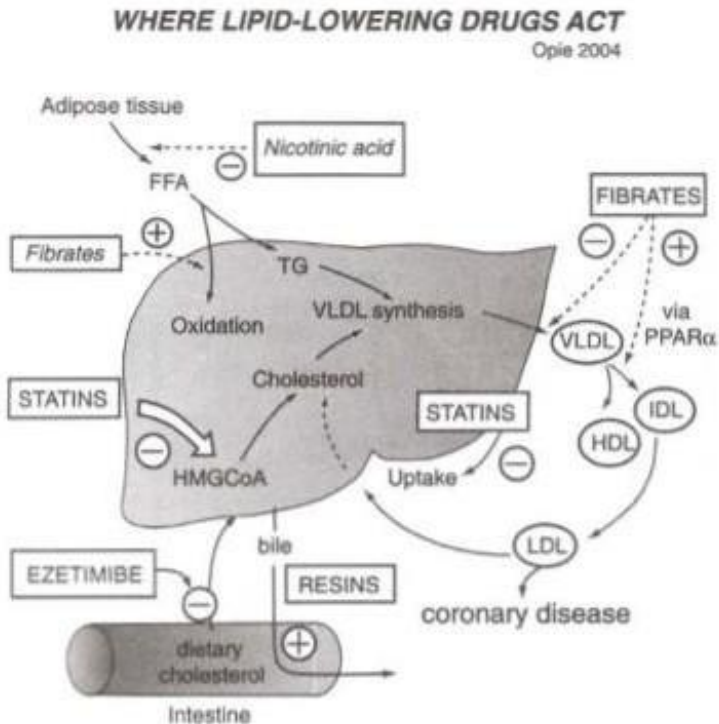
Terapi Non Farmakologi

1. Mulailah perubahan gaya hidup terapeutik (TLC) pada kunjungan pertama, termasuk terapi diet, penurunan berat badan, dan peningkatan aktivitas fisik. Anjurkan pasien kelebihan berat badan untuk menurunkan 10% dari berat badan. Dorong aktivitas fisik dengan intensitas sedang 30 menit sehari selama sebagian besar hari dalam seminggu. Bantu pasien dengan berhenti merokok dan mengendalikan hipertensi.
2. Tujuan terapi diet adalah untuk secara progresif mengurangi asupan lemak total, lemak jenuh, dan kolesterol dan untuk mencapai berat badan yang diinginkan
3. Peningkatan asupan serat larut (oat bran, pectins, dan psyllium) dapat mengurangi kolesterol total dan LDL sebesar 5% hingga 20%. Namun, mereka memilikisedikit efek pada HDL-C atau trigliserida. Produk serat juga dapat berguna dalam mengelola sembelit yang terkait dengan resin asam empedu (BAR).
4. Suplementasi minyak ikan mengurangi trigliserida dan VLDL-C, tetapi tidak berpengaruh pada total dan LDL-C atau dapat meningkatkan fraksi ini. Tindakan lain dari minyak ikan dapat menjelaskan efek

kardioprotektif.

5. Menelan sterol 2 hingga 3 g setiap hari mengurangi LDL sebesar 6% hingga 15%. Mereka biasanya tersedia dalam margarin komersial.
6. Jika semua perubahan diet yang direkomendasikan dilembagakan, estimasi pengurangan rata-rata dalam LDL akan berkisar dari 20% hingga 30%.

Terapi Farmakologi Resin Asam Empedu



1. BARs (cholestyramine, colestipol, dan colesevelam) mengikat asam empedu di lumen usus, dengan gangguan bersamaan dari sirkulasi enterohepatik asam empedu, yang mengurangi ukuran asam empedu dan merangsang sintesis asam empedu hati dari kolesterol.

Menipisnya kumpulan kolesterol hati meningkatkan biosintesis kolesterol dan jumlah LDL-R pada membran hepatosit, yang meningkatkan laju katabolisme dari plasma dan menurunkan kadar LDL. Peningkatan biosintesis kolesterol hati dapat disejajarkan dengan peningkatan produksi VLDL hati; akibatnya, BARs dapat memperburuk hipertrigliseridemia pada pasien dengan dislipidemia kombinasi.

2. BARs bermanfaat dalam mengobati hiperkolesterolemia primer (hiperkolesterolemia familial, dislipidemia gabungan familial, dan hiperlipoproteinemia tipe IIa).
3. Keluhan GI umum termasuk sembelit, kembung, kepenuhan epigastrium, mual, dan perut kembung. Mereka dapat dikelola dengan meningkatkan asupan cairan, meningkatkan jumlah makanan, dan menggunakan pelunak feses.
4. Tekstur berpasir dan curah dapat diminimalkan dengan mencampur bubuk dengan minuman jeruk atau jus. Colestipol mungkin memiliki palatabilitas yang lebih baik daripada cholestyramine karena tidak berbau dan tidak berasa. Bentuk tablet dapat membantu meningkatkan kepatuhan.
5. Efek samping potensial lainnya termasuk gangguan penyerapan vitamin A, D, E, dan K yang larut dalam lemak; hipernatremia dan hiperkloremia; Obstruksi GI; dan berkurangnya bioavailabilitas obat-obatan asam seperti warfarin, asam nikotinat, tiroksin, asetaminofen, hidrokortison, hidroklorotiazid, loperamid, dan mungkin zat besi. Interaksi obat dapat dihindari dengan mengganti waktu pemberian dengan interval 6 jam atau lebih antara BAR dan obat lain.

Niacin

1. Niacin (asam nikotinat) mengurangi sintesis hati VLDL,

yang pada gilirannya mengurangi sintesis LDL. Niasin juga meningkatkan HDL dengan mengurangi katabolisme.

2. Penggunaan utama niasin adalah untuk dislipidemia campuran atau sebagai agen lini kedua dalam terapi kombinasi untuk hiperkolesterolemia. Ini adalah agen lini pertama atau alternatif untuk pengobatan hipertrigliseridemia dan dislipidemia diabetes.
3. Pembilasan kulit dan gatal-gatal tampaknya dimediasi prostaglandin dan dapat dikurangi dengan mengonsumsi aspirin 325 mg sesaat sebelum konsumsi niasin. Mengambil dosis niasin dengan makanan dan perlahan-lahan titrasi dosis ke atas dapat meminimalkan efek ini. Alkohol dan minuman panas bersamaan dapat memperbesar kemerahan dan pruritus dari niasin, dan itu harus dihindari pada saat tertelan. Intoleransi GI juga merupakan masalah umum.
4. Abnormalitas laboratorium dapat meliputi tes fungsi hati yang meningkat, hiperurisemia, dan hiperglikemia. Hepatitis terkait Niasin lebih umum terjadi dengan persiapan yang berkelanjutan, dan penggunaannya harus dibatasi pada pasien yang tidak toleran terhadap produk pelepasan reguler. Niasin dikontraindikasikan pada pasien dengan penyakit hati aktif, dan dapat memperburuk encok dan diabetes yang sudah ada sebelumnya.
5. Niaspan adalah perumusan niasin yang hanya diresepkan dengan resep yang diperpanjang dengan perantara farmakokinetik antara produk pelepasan yang cepat dan berkelanjutan. Ini memiliki lebih sedikit reaksi dermatologis dan risiko hepatotoksitas yang rendah. Kombinasi dengan statin dapat menghasilkan pengurangan besar dalam LDL dan peningkatan HDL.
6. Nikotinamid tidak boleh digunakan dalam pengobatan dislipidemia karena tidak efektif menurunkan kadar kolesterol atau trigliserida.

Inhibitor Reduktase HMG-CoA

1. Statin (atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin, dan simvastatin) menghambat 3-hydroxy-3-methylglutaryl koenzim A (HMG- CoA) reduktase, mengganggu konversi HMG-CoA menjadi mevalonate, langkah pembatasan kadar dalam kolesterol biosintesis. Pengurangan sintesis LD dan peningkatan katabolisme LDL yang dimediasi melalui LDL-R tampaknya menjadi mekanisme utama untuk efek penurunan lipid.
2. Ketika digunakan sebagai monoterapi, statin adalah agen penurun kolesterol total dan LDL yang paling kuat dan di antara yang paling ditoleransi. Kolesterol total dan LDL dikurangi dengan cara yang berhubungan dengan dosis hingga 30% atau lebih ketika ditambahkan ke terapi makanan.
3. Terapi kombinasi dengan statin dan BAR adalah rasional karena jumlah LDL-R meningkat, yang mengarah pada degradasi kolesterol LDL yang lebih besar; sintesis kolesterol intraseluler dihambat; dan daur ulang asam empedu enterohepatik terganggu.
4. Terapi kombinasi dengan statin dan ezetimibe juga rasional karena ezetimibe menghambat penyerapan kolesterol melintasi batas usus dan menambahkan pengurangan lebih lanjut 12% hingga 20% bila dikombinasikan dengan statin atau obat lain.
5. Sembelit terjadi pada kurang dari 10% pasien yang menggunakan statin. Efek samping lainnya termasuk peningkatan alanine aminotransferase, peningkatan kadar creatine kinase, miopati, dan, jarang, rhabdomyolysis.

Fibric Acid

1. Monoterapi fibrate (gemfibrozil, fenofibrate, dan clofibrate) efektif dalam mengurangi VLDL, tetapi

peningkatan timbal balik dalam LDL dapat terjadi, dan nilai kolesterol total dapat tetap relatif tidak berubah. Konsentrasi HDL plasma dapat meningkat 10% hingga 15% atau lebih dengan fibrat.

2. Gemfibrozil mengurangi sintesis VLDL dan, pada tingkat lebih rendah, apolipoprotein B dengan peningkatan bersamaan dalam tingkat penghapusan lipoprotein kaya trigliserida dari plasma. Clofibrate kurang efektif daripada gemfibrozil atau niasin dalam mengurangi produksi VLDL.
3. Keluhan GI terjadi pada 3% hingga 5% pasien. Ruam, pusing, dan peningkatan sementara pada level transaminase dan alkaline phosphatase juga dapat terjadi. Gemfibrozil dan mungkin fenofibrate jarang meningkatkan pembentukan batu empedu.
4. Sindrom myositis pada mialgia, kelemahan, kekakuan, malaise, dan peningkatan creatine kinase dan aspartate aminotransferase dapat terjadi dan mungkin lebih sering terjadi pada pasien dengan insufisiensi ginjal.
5. Fibrat dapat mempotensiasi efek antikoagulan oral, dan rasio normalisasi internasional (INR) harus dipantau dengan sangat erat dengan kombinasi ini.

Ezetimibe

Ezetimibe mengganggu penyerapan kolesterol dari batas sikat usus, menjadikannya pilihan yang baik untuk terapi tambahan. Itu disetujui sebagai monoterapi dan untuk digunakan dengan statin. Dosisnya 10 mg sekali sehari, diberikan dengan atau tanpa makanan. Ketika digunakan sendiri, itu menghasilkan ~ 18% pengurangan kolesterol LDL. Ketika ditambahkan ke statin, ezetimibe menurunkan LDL dengan tambahan 12% hingga 20%. Tersedia produk kombinasi (Vytorin) yang mengandung ezetimibe 10 mg dan simvastatin 10, 20, 40, atau 80 mg. Ezetimibe ditoleransi dengan baik; ~ 4% pasien mengalami gangguan GI.

Fish Oil Supplementation

1. Diet tinggi asam lemak tak jenuh ganda omega-3 (dari minyak ikan), asam eicosapentaenoic (EPA) yang paling umum, mengurangi kolesterol, trigliserida, LDL, dan VLDL dan dapat meningkatkan kolesterol HDL.
2. Suplementasi minyak ikan mungkin paling berguna pada pasien dengan hipertrigliseridemia, tetapi perannya dalam pengobatan tidak didefinisikan dengan baik.
3. LOVAZA (omega-3-acid ethyl ester) adalah bentuk resep dari minyak ikan pekat EPA 465 mg dan asam docosahexaenoic 375 mg. Dosis harian adalah 4 g, yang dapat diambil sebagai empat kapsul 1-g sekali sehari atau dua kapsul 1-g dua kali sehari. Produk ini menurunkan trigliserida sebesar 14% hingga 30% dan meningkatkan HDL ~ 10%.
4. Komplikasi suplementasi minyak ikan seperti trombositopenia dan gangguan perdarahan telah dicatat, terutama dengan dosis tinggi (EPA 15-30 g / hari).

Mipomersen

Mipomersen (Kynamro) adalah inhibitor oligonukleotida antisense dari sintesis apolipoprotein 114 B-100. Ini diindikasikan sebagai tambahan untuk obat penurun lipid dan diet untuk mengurangi kolesterol LDL, apolipoprotein B, kolesterol total, dan kolesterol non-HDL pada pasien dengan hiperkolesterolemia keluarga homozigot. Dosisnya adalah 200 mg seminggu sekali diberikan dengan injeksi subkutan (SC). Ketika diberikan dalam kombinasi dengan dosis maksimum dari terapi penurun lipid, mipomersen dapat menghasilkan pengurangan 25% tambahan dalam kolesterol LDL. Reaksi yang merugikan meliputi reaksi di tempat suntikan, gejala seperti flu, mual, sakit kepala, dan peningkatan

transaminase serum.

Lomitapide

Lomitapide (Juxtapid) adalah inhibitor transfer protein trigliserida (MTP) mikrosomal yang mengurangi jumlah kolesterol yang dikumpulkan oleh hati dan usus dan dikeluarkan ke dalam sirkulasi. Dosis awal adalah 5 mg oral sekali sehari, yang dapat ditingkatkan hingga 10 mg setiap hari setelah setidaknya 2 minggu. Dosis selanjutnya dapat ditingkatkan pada interval 4 minggu menjadi 20 mg, 40 mg, dan kemudian maksimum 60 mg setiap hari. Karena risiko hepatotoksitas, lomitapide hanya tersedia melalui program Evaluasi Risiko dan Strategi Mitigasi (REMS).

Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) Inhibitors

PCSK9 mempromosikan degradasi LDL hati, mencegah daur ulang LDL ke permukaan sel, dan mengurangi pembersihan LDL dari sirkulasi; menghambat PCSK9 secara substansial menurunkan kolesterol LDL. Obat-obatan ini diberikan dengan injeksi SC ke paha, perut, atau lengan atas sebagai berikut:

1. Alirocumab (Praluent) 75 mg SC setiap 2 minggu; jika responsnya tidak adekuat, dosisnya dapat ditingkatkan menjadi 150 mg SC setiap 2 minggu
2. Evolocumab (Repatha) 140 mg SC setiap 2 minggu atau 420 mg sebulan sekali

EVALUASI

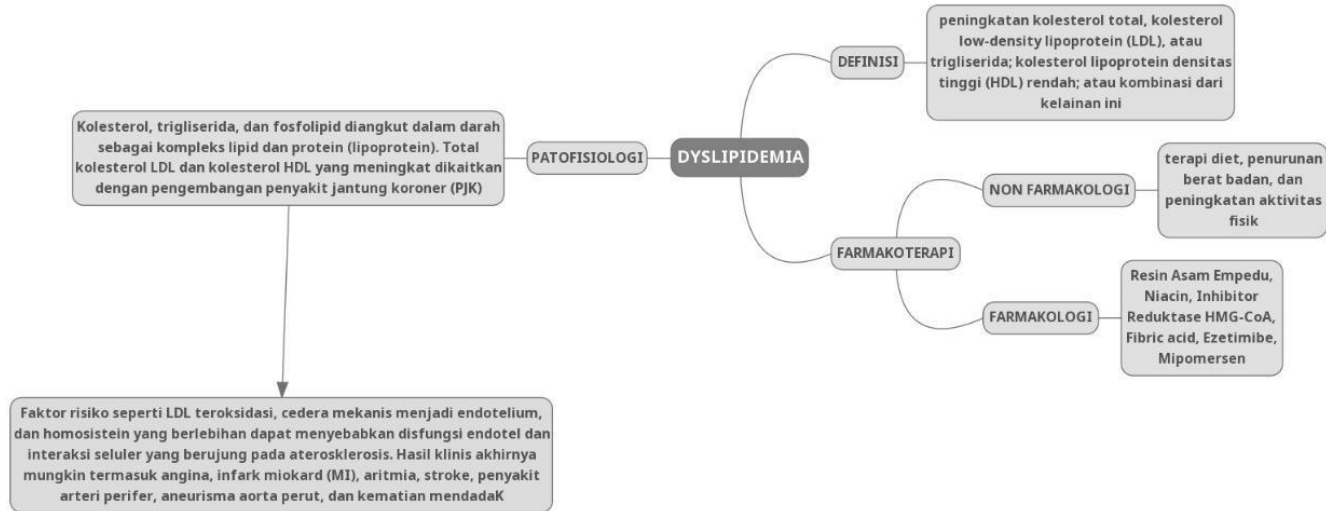
1. Evaluasi jangka pendek terapi untuk dislipidemia didasarkan pada respons terhadap diet dan pengobatan yang diukur dengan kolesterol total, LDL-C, HDL-C, dan trigliserida.
2. Banyak pasien yang diobati untuk dislipidemia primer tidak memiliki gejala atau manifestasi klinis dari

kelainan lipid genetik (misalnya, xanthoma), dan pemantauan mungkin hanya berdasarkan laboratorium.

3. Pada pasien yang dirawat karena intervensi sekunder, gejala penyakit kardiovaskular aterosklerotik, seperti angina dan klaudikasio intermiten, dapat membaik selama berbulan-bulan hingga bertahun-tahun. Xantoma atau manifestasi eksternal lain dari dislipidemia harus menurun dengan terapi.
4. Dapatkan pengukuran lipid dalam keadaan puasa untuk meminimalkan gangguan dari kilomikron. Pemantauan diperlukan setiap beberapa bulan selama titrasi dosis. Setelah pasien stabil, pemantauan pada interval 6 bulan hingga 1 tahun sudah cukup.
5. Pasien yang menjalani terapi BAR harus memeriksakan panel puasa setiap 4 hingga 8 minggu 117 hingga dosis stabil tercapai; periksa trigliserida dengan dosis stabil untuk memastikan mereka tidak meningkat.
6. Niasin membutuhkan tes dasar fungsi hati (alanin aminotransferase), asam urat, dan glukosa. Tes ulang sesuai dengan dosis 1000 hingga 1500 mg / hari. Gejala miopati atau diabetes harus diselidiki dan mungkin memerlukan kreatin kinase atau penentuan glukosa.
7. Pasien dengan diabetes mungkin memerlukan pemantauan lebih sering. Pasien yang menerima statin harus memiliki panel lipid puasa 4 hingga 8 minggu setelah dosis awal atau perubahan dosis. Dapatkan tes fungsi hati pada awal dan secara berkala sesudahnya. Beberapa ahli percaya bahwa pemantauan hepatotoksitas dan miopati harus dipicu oleh gejala.
8. Untuk pasien dengan berbagai faktor risiko dan PJK lama, evaluasi untuk kemajuan dalam mengelola faktor risiko lain seperti kontrol BP, berhenti merokok, olahraga dan kontrol berat badan, dan kontrol glikemik

(jika diabetes).

9. Evaluasi terapi diet dengan diet harian dan instrumen survei penarikan memungkinkan informasi tentang diet dikumpulkan secara sistematis dan dapat meningkatkan kepatuhan pasien terhadap rekomendasi diet.



PERIPHERAL ARTERIAL DISEASE

DEFINISI

Penyakit Arteri Perifer (PAP) atau Peripheral Arterial Disease (PAD) adalah manifestasi penyempitan arteri progresif akibat aterosklerosis. PAD dikaitkan dengan peningkatan risiko morbiditas dan mortalitas penyakit kardiovaskular, bahkan tanpa adanya riwayat infark miokard akut, stroke, atau manifestasi lainnya.

EPIDEMIOLOGI

Saat ini, diperkirakan lebih dari 202 juta orang di dunia menderita PAP. Prevalensi PAP pada individu dengan usia ≥ 40 tahun adalah 4,3%, sedangkan pada individu dengan usia ≥ 70 tahun adalah 14,5%. Prevalensi PAP di Indonesia adalah 9,7%, hasil ini didapatkan dari penelitian A Global Atherothrombosis Assessment (AGATHA) oleh American Society of Cardiology tahun 2006.

ETIOLOGI DAN PATOFISIOLOGI

1. PAD paling sering merupakan manifestasi aterosklerosis sistemik di mana lumen arteri ekstremitas bawah menjadi semakin tersumbat oleh plak aterosklerotik.
2. Faktor risiko utama berkembangnya aterosklerosis adalah usia yang lebih tua (lebih dari 40 tahun), merokok, diabetes mellitus, hiperkolesterolemia, dan hyperhomocysteinemia.
3. Arteri yang paling sering terlibat, dalam urutan kejadian, adalah femoropopliteal- tibial, aortoiliac, karotid dan vertebral, limpa, ginjal, dan brakiosefalika.
4. Hiperkolesterolemia familial (FH) yang mengarah ke hiperkolesterolemia dan peningkatan kadar lipoprotein

(LDL) yang rendah dikaitkan dengan percepatan perkembangan aterosklerosis.

5. Aterosklerosis arteri karotis dan / atau arteri femoralis menyebabkan peningkatan ketebalan intima-media dan berhubungan dengan risiko kardiovaskular pada pasien FH dibandingkan dengan individu normolipidemic.

FARMAKOTERAPI

Terapi Non Farmakologi

1. Penghentian merokok
Durasi dan jumlah rokok yang dihisap dapat berdampak negatif terhadap perkembangan penyakit dan meningkatkan mortalitas
2. Olahraga

Terapi Farmakologi

Hipertensi

1. HTN adalah faktor risiko utama untuk PAD dan dapat menyebabkan AMI, stroke, gagal jantung (HF), dan kematian.
2. Pedoman saat ini merekomendasikan tujuan pengobatan untuk tekanan darah pada pasien dengan PAD untuk mencerminkan mereka pada pasien dengan CVD yang didokumentasikan.
3. Pasien PAD dengan HTN harus mencapai target sasaran kurang dari 140/90 mm Hg pada penderita nondiabetik atau kurang dari 130/80 mm Hg pada penderita diabetes untuk mengurangi faktor risiko PAD.
4. β -Blocker efektif dan aman untuk pengobatan HTN pada pasien dengan PAD. Keamanan β -blocker dengan PAD dievaluasi dalam meta-analisis dari enam uji coba terkontrol secara acak yang menunjukkan tidak ada bukti kerusakan pada

- pasien dengan PAD.
5. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor atau angiotensin receptor blockers (ARBs) juga merupakan agen antihipertensi yang masuk akal untuk pasien dengan PAD yang bergejala atau asimtomatik. Evaluasi Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) menunjukkan bahwa ACE inhibitor tidak hanya mengurangi tekanan darah tetapi juga kejadian kardiovaskular lainnya (misalnya, AMI, stroke, dan kematian) pada pasien berisiko tinggi, termasuk pasien dengan PAD.

Hiperlipidemia

1. Pedoman kolesterol ACC / AHA 2013 mengklasifikasikan PAD sebagai risiko penyakit jantung koroner (PJK) yang setara dan berisiko tertinggi untuk penyakit kardiovaskular aterosklerotik berulang (ASCVD) dan kematian ASCVD.
2. Oleh karena itu terapi statin intensitas tinggi direkomendasikan pada intensitas sedang untuk pencegahan sekunder kejadian pada pasien yang lebih muda dari atau berusia 75 tahun dengan PAD.
3. Atovastatin 80 mg dan rosuvastatin 20 mg setiap hari telah terbukti mengurangi kejadian ASCVD dan direkomendasikan pada pasien PAD.
4. Namun, pasien yang berusia lebih dari 75 tahun dan risiko efek samping dan tolerabilitas juga merupakan faktor penting ketika menimbang risiko versus manfaat terapi.

Diabetes Mellitus

1. Sebuah meta-analisis lebih dari 95.000 pasien diabetes memberikan dukungan tambahan untuk premis yang diterima bahwa kontrol glikemik berfungsi sebagai faktor risiko untuk CVD.

2. Analisis tersebut menunjukkan peningkatan risiko kematian akibat kejadian kardiovaskular ketika konsentrasi glukosa darah meningkat.
3. Oleh karena itu, walaupun saat ini ada kekurangan dari penelitian terkontrol acak yang menggambarkan bahwa tingkat kontrol glikemik adalah prediksi dari tingkat PAD yang ada saat ini, secara luas direkomendasikan bahwa semua pasien dengan diabetes dan PAD bersamaan mempertahankan kontrol glikemik yang baik, dan target hemoglobin A. Tingkat -1c kurang dari 7% (kurang dari 0,07; kurang dari 53 mmol / mol hemoglobin [Hb]).

Terapi Obat Antiplatelet

Aspirin

1. Aspirin seauh ini, merupakan bukti yang paling meyakinkan untuk penggunaan agen farmakologis pada PAD.
2. ASA dosis rendah (75-160 mg) dan ASA dosis menengah (160-325 mg / hari) menyebabkan penurunan yang signifikan pada kejadian vaskular yang serius (12%) pada pasien "berisiko tinggi", seperti pasien dengan PAD.
3. Tran dan Anand melakukan tinjauan sistematis literatur dalam upaya untuk meringkas bukti terbaik untuk terapi antiplatelet oral pada pasien dengan penyakit serebrovaskular, CAD, dan PAD.
4. Mereka menyimpulkan bahwa pasien dengan PAD harus menggunakan ASA (160-325 mg / hari) atau clopidogrel (75 mg / hari) ketika ASA tidak ditoleransi atau dikontraindikasikan.
5. Hal ini sesuai dengan rekomendasi dari Konferensi Kesembilan Dokter Amerika (ACCP) Konferensi Kesembilan tentang Terapi Antitrombotik dan Trombolitik yang merekomendasikan ASA seumur

hidup (75-325 mg / hari) lebih dari clopidogrel dan ticlopidine, dan tidak ada terapi antitrombotik pada pasien dengan PAD.

Clopidogrel (Plavix)

1. Clopidogrel, sebuah antagonis reseptor adenosin difosfat (ADP) P2Y₁₂ dapat digunakan sebagai pengganti ASA.
2. Meta-analisis ATC juga meninjau efektivitas clopidogrel (Plavix) 75 mg / hari pada pasien "berisiko tinggi", termasuk pasien dengan PAD. ATC menyimpulkan bahwa meskipun clopidogrel mampu mengurangi kejadian vaskular serius hingga 10%, ini secara signifikan lebih kecil daripada pengurangan yang terlihat pada ASA (12%)
3. Termasuk dalam meta-analisis ini adalah laporan dari Clopidogrel versus ASA pada Pasien dengan Risiko Peristiwa Iskemik percobaan yang telah menyimpulkan bahwa clopidogrel (75 mg setiap hari) lebih efektif daripada ASA (325 mg setiap hari) dalam mencegah kejadian vaskular pada pasien "berisiko tinggi".
4. Dibandingkan dengan terapi ASA, rejimen clopidogrel menghasilkan pengurangan keseluruhan stroke iskemik, infark miokard (MI), atau kematian vaskular dari 5,83% menjadi 5,32% (P = 0,043).
5. Meskipun produk clopidogrel generik sekarang tersedia, itu tetap jauh lebih mahal daripada terapi ASA dan mungkin kurang dapat diakses dengan resep daripada ASA, produk over-the-counter (OTC). Untuk alasan ini dan keamanan serta kemanjuran dengan ASA pada populasi PAD, clopidogrel direkomendasikan hanya ketika terapi ASA tidak ditoleransi atau dikontraindikasikan.

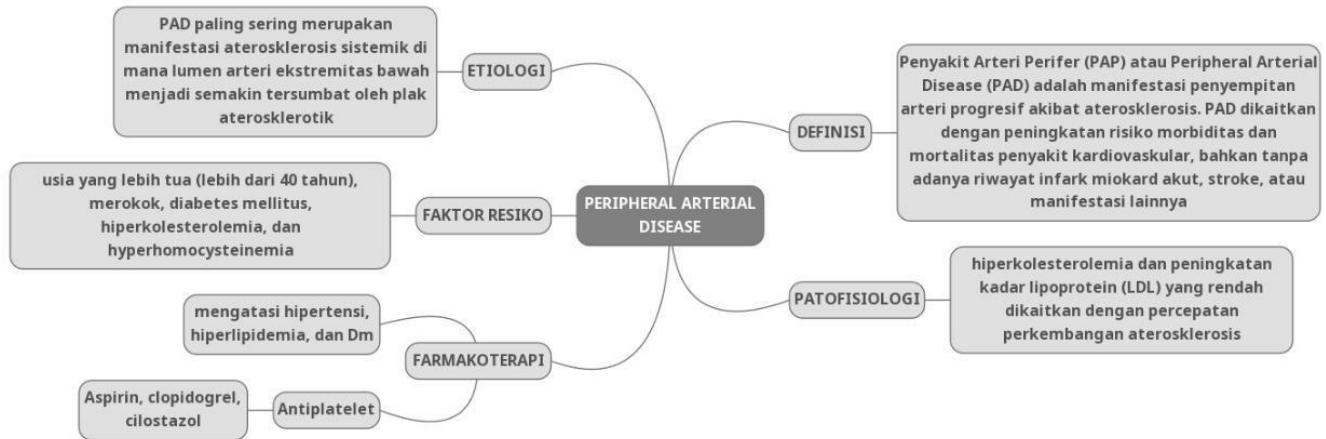
Ticlopidine (Ticlid)

1. Meskipun ticlopidine menyebabkan penghambatan ADP dan memiliki mekanisme aksi yang sama dengan clopidogrel, hasil uji klinis antara kedua agen sangat berbeda.
2. Swedish Ticlopidine Multicenter Study (STIMS) menunjukkan bahwa terapi ticlopidine (500 mg / hari) mampu mengurangi angka kematian total dibandingkan dengan plasebo pada pasien dengan IC ($P = 0,015$).
3. Namun efek samping penggunaan agen ini dapat menyebabkan neutropenia / agranulositosis, purpura trombositopenik trombotik, dan anemia aplastik. Agen lain, yaitu, clopidogrel, sekarang digunakan direkomendasikan daripada ticlopidine.

Cilostazol (Pletal)

1. Cilostazol bekerja melalui nukleotida fosfodiesterase siklik (PDE3) untuk mendegradasi siklik adenosin monofosfat (cAMP) yang mungkin bermanfaat bagi pasien PAD dengan IC melalui efek vasodilatasi dan antiplatelet.
2. Dalam studi head-to-head, acak, terkontrol plasebo pada 698 pasien dengan klaudikasio sedang-berat, Dawson et al. menugaskan pasien untuk cilostazol (100 mg dua kali sehari), pentoxifylline (400 mg tiga kali sehari), atau plasebo dalam upaya meningkatkan jarak berjalan maksimal. Setelah 24 minggu, kelompok cilostazol menunjukkan peningkatan rata-rata jarak 54% dibandingkan dengan peningkatan rata-rata 30% dengan pentoxifylline (P kurang dari 0,001) yang mirip dengan plasebo.
3. Demikian pula, meta-analisis dari delapan uji coba acak, tersamar ganda, terkontrol plasebo, paralleld mendukung kesimpulan ini dengan peningkatan jarak berjalan maksimal dan jarak bebas rasa sakit yang dilaporkan dengan cilostazol pada dosis 50 dan 100 mg dua kali sehari (P kurang dari 0,05 untuk semua)

dibandingkan dengan plasebo.



ANGINA

DEFINISI

Angina adalah rasa sakit di dada atau daerah yang berdekatan yang disebabkan oleh kekurangan darah (iskemia) ke suatu segmen dari otot jantung yang parah, namun berlangsung sementara, oleh karena itu disebut dengan istilah iskemia miokard. Untuk angina stabil, penyebab yang paling sering adalah rasa sakit oleh aktivitas khusus dan pencetus penghentian nafas.

KLASIFIKASI

Angina Stabil (Angina Pectoris Klasik / <i>Angina of Effort</i>)	Angina Prinzmetal (Angina Varian)	Angina Tidak Stabil (Angina Crescendo)
<ul style="list-style-type: none">•Serangan timbul secara klasik berkaitan dengan latihan atau aktifitas yang meningkatkan kebutuhan oksigen miokard.•Nyeri segera hilang dengan istirahat atau penghentian aktifitas.•Durasi nyeri 3 – 15 menit.•Nyeri disebabkan karena aterosklerosis, spasme koroner, stress atau emosi, exposure udara dingin, iskemia dengan anemia, makanan.	<ul style="list-style-type: none">•Sakit dada atau nyeri timbul pada waktu istirahat, seringkali pagi hari atau antara tengah malam dan pagi buta.•Nyeri disebabkan karena spasmus pembuluh koroner aterosklerotik.•EKG menunjukkan elevasi segmen ST.•Cenderung berkembang menjadi infark miokard akut.•Dapat terjadi aritmia.	<ul style="list-style-type: none">•Sifat, tempat dan penyebaran nyeri dada dapat mirip dengan angina pectoris stabil.•Durasi serangan dapat timbul lebih lama dari angina pectoris stabil.•Pencetus dapat terjadi pada keadaan istirahat atau pada tingkat aktifitas ringan.•Lebih sering ditemukan depresi segmen ST.•Dapat disebabkan oleh ruptur plak aterosklerosis, spasmus, trombus atau trombosit yang beragregasi.

Gambar 1. Klasifikasi angina

1. Angina pectoris stabil Angina pectoris stabil adalah nyeri substernal paroksismal yang hilang dengan istirahat atau dengan menggunakan nitrogliserin, serangan iskemi sementara ini terjadi secara serupa setiap waktu, nyeri dapat dikontrol dengan nitrogliserin. Stable angina kronik adalah manifestasi

yang dapat diramalkan, nyeri dada sementara yang terjadi selama kerja berat atau stres emosi. Umumnya disebabkan oleh plak atheromatosa yang terfiksir dan obstruktif pada satu atau lebih arteri koroner. Pola nyerinya berhubungan dengan derajat stenosis. Seperti yang digambarkan saat atherosclerosis stenosis menyempitkan lumenarteri koroner lebih dari 70% menurunkan kapasitas aliran untuk memenuhi kebutuhan oksigen. Saat aktivitas fisik berat, aktivitas sistem saraf meningkatkan denyut jantung, tekanan darah dan kontraktilitas yang meningkatkan kebutuhan konsumsi oksigen. Selama kebutuhan oksigen tak terpenuhi, terjadi iskemia miokard diikuti angina pectoris yang mereda bila keseimbangan oksigen terpenuhi. Sebenarnya oksigen yang inadecuak selain disebabkan oleh atherosclerosis juga disebabkan oleh kerusakan endotel namun pada kasus ini vasodilatasi distal dan aliran kolateral masih berlangsung baik sehingga kebutuhan oksigen masih bisa diseimbangkan dengan cara beristirahat.

2. Angina pectoris tidak stabil Angina pectoris tidak stabil angina yang lebih berat dari angina stabil, serangan lebih berat atau lebih sering terjadi dengan sedikit bekerja atau serangan muncul saat istirahat, hal ini mengakibatkan nyeri walaupun diberikan tablet nitroglicerit dua tablet tidak menghilang. Pasien dengan unstable angina akan mengalami nyeri dada saat aktivitas berat namun kemudian masih tetap berlangsung saat istirahat. Ini adalah tanda akan terjadi infark miokard akut . Unstable angina dan MI akut merupakan sindrom koroner akut karena ruptur dari atherosclerotic plak pada pembuluh darah koroner
3. Angina Prinzmetal atau varian Nyeri dada terjadi tanpa faktor pencetus karena berhubungan dengan spasme pembuluh arteri koroner. Hal ini ditunjukkan pada gambaran elektro kardiogram adanya segmen ST

elevasi.

EPIDEMIOLOGI

Penyakit kardiovaskular (CVD) adalah nama untuk sekelompok gangguan jantung dan pembuluh darah, dan mencakup penyakit jantung koroner (PJK). Penyakit kardiovaskular adalah penyebab kematian nomor satu secara global: lebih banyak orang meninggal setiap tahun karena penyakit kardiovaskular daripada penyebab lainnya.

PJK merupakan salah satu bentuk utama penyakit kardiovaskuler (penyakit jantung dan pembuluh darah). Menurut WHO (1990) kematian karena PJK adalah 12 juta/ tahun, menjadi penyebab kematian nomor satu di dunia.

Penyakit jantung koroner adalah jenis yang paling umum dari penyakit jantung, menewaskan lebih dari 385.000 orang setiap tahunnya.

Di Indonesia, penyebab angka kematian terbesar adalah akibat penyakit jantung koroner. Tingginya angka kematian di Indonesia akibat penyakit jantung koroner (PJK) mencapai 26%. Berdasarkan hasil Survei Kesehatan Rumah Tangga Nasional (SKRTN), dalam 10 tahun terakhir angka tersebut cenderung mengalami peningkatan. Jumlah kasus Penyakit Jantung Koroner di Sumatera Barat sendiri sudah mencapai 26%.

ETIOLOGI

Angina yang tidak stabil terjadi ketika pecahnya mendadak dari plak, yang menyebabkan akumulasi cepat trombosit di lokasi pecah dan peningkatan mendadak dalam obstruksi aliran darah dalam arteri koroner. Akibatnya, gejala angina tidak stabil terjadi tiba-tiba,

sering kali dalam tak terduga atau tidak terduga.. Gejala mungkin baru, lama, lebih berat, atau terjadi sedikit atau tidak dengan angina. Angina tidak stabil merupakan suatu keadaan darurat medis. Jadi jika angina tidak stabil terjadi, mencari perhatian medis segera sangat penting.

Gejala angina pektoris tidak stabil pada dasarnya timbul karena iskemik akut yang tidak menetap akibat ketidak seimbangan antara kebutuhan dan suplai O₂ miokard. Angina dimulai ketika pasokan oksigen dan glukosa tidak selaras dengan kebutuhan. Pasokan oksigen dan glukosa yang terus menerus dari aliran darah ke miokardium adalah mutlak penting bagi kehidupan. Tanpa mereka, jantung akan mengeluh dan biasanya pasien mengeluh nyeri. Dan jika pasokan oksigen dan glukosa ke bagian tertentu dari miokardium tidak dipulihkan dengan cepat, maka bagian otot itu akan mati. Nyerinya disebut angina, dan kematian otot disebut —infark|| atau dalam bahasa sehari-hari adalah serangan jantung.

Angina dimulai ketika pasokan oksigen dan glukosa tidak selaras dengan kebutuhan. Jika ada sesuatu yang menghalangi kemulusan akses oksigen dan glukosa ke miokardium, padahal jantung harus berdenyut, maka miokardium akan mencoba menemukan sumbernya dari bahan lain, misalnya lemak, dan akan berusaha membakarnya|| tanpa oksigen. Kebanyakan orang, ketika kanak-kanak pernah merasakan akibat dari proses energy -anaerobic|| seperti ini dalam bentuk -cubitan|| di sisi tubuh selama berlari. Nyeri cubitan ini disebabkan oleh bertumpuknya asam laktat pada otot di sisi tubuh dan punggung yang telah digunakan secara berlebihan (lemak tidak seluruhnya terbakar menjadi karbondioksida, tetapi hanya terbakar sampai asam laktat, suatu bahan yang lebih kompleks, yang lebih sulit dikeluarkan dari jaringan).

Nyeri pada angina mempunyai akar yang sama. Asam laktat juga tertimbun di jantung yang berusaha

berdenyut tanpa pasokan oksigen yang cukup: nyeri angina bisa mirip dengan nyeri cubitan tadi. Perbedaannya adalah bahwa kita bisa bertahan terhadap nyeri cubitan, karena otot punggung bisa pulih dengan istirahat yang cukup. Jika ingin bertahan, otot jantung membutuhkan pasokan oksigen yang jauh lebih cepat. Pasokan oksigen ini datang dari arteri-arteri koroner. Disebut demikian karena mereka membentuk -korona (mahkota) di sekeliling puncak jantung, melepaskan cabang-cabang ke seluruh permukaan jantung untuk -memberi makan otot-otot yang membentuk dinding dari keempat bilik jantung. Pada jantung yang normal, ketiga arteri koroner utama dan percabangannya adalah pembuluh yang lebar, kuat dan lentur, yang bisa mengembang besar untuk menangani tambahan aliran darah yang dibutuhkan ketika tuntutan meningkat.

Seperti halnya di atas, nyeri dada angina pectoris tidak stabil timbul akibat kurangnya suplai oksigen pada otot jantung, sehingga terjadi kerusakan hingga kematian pada otot jantung yang akhirnya merangsang saraf nyeri. Hal ini dapat terjadi karena beberapa hal, yaitu :

1. Ruptur/hancurnya plak.

Ruptur plak ini dianggap sebagai penyebab terbanyak timbulnya angina pectoris tidak stabil akibat terjadinya sumbatan parsial atau total dari pembuluh darah koroner yang menyuplai oksigen ke jantung yang sebelumnya telah mengalami sumbatan minimal. Plak terjadi akibat penimbunan lemak dan jaringan fibrotic pada tepi pembuluh darah. Biasanya plak hancur pada tepi yang berdekatan dengan permukaan pembuluh darah akibat timbulnya aktivasi dan penempelan dari thrombus untuk menutup pembuluh darah yang rusak, sehingga terjadi sumbatan pada pembuluh darah, bila sumbatan total maka akan timbul serangan jantung, tetapi bila tidak total (70%) akan menimbulkan angina pectoris

tidak stabil akibat penyempitan pembuluh darah.

2. Thrombosis dan agregasi trombosit

Dimana terjadi akibat interaksi antara plak, sel otot polos jantung, makrofag, dan kolagen. Akibat adanya plak yang menempel pada pembuluh darah, memicu menempelnya trombosit pada plak, mengecilnya pembuluh darah dan pembentukan thrombus. Akibatnya, terjadi penyempitan pembuluh darah, dalam hal ini pembuluh darah koroner jantung, sehingga suplai oksigen berkurang dan timbulah nyeri.

3. Vasospasme atau pembuluh darah yang berkontraksi hingga lumennya kecil.

Erosi pada plak tanpa rupture

Terjadinya penyempitan juga dapat disebabkan karena terjadinya proliferasi dan migrasi dari otot polos sebagai reaksi terhadap kerusakan endotel.

Beberapa keadaan yang dapat merupakan penyebab angina pectoris tidak stabil adalah:

a. Faktor di luar jantung

Pada penderita stenosis arteri koroner berat dengan cadangan aliran koroner yang terbatas, maka hipertensi sistemik, takiaritmia, tirotoksikosis dan pemakaian obat-obatan simpatomimetik dapat meningkatkan kebutuhan O₂ miokard sehingga mengganggu keseimbangan antara kebutuhan dan suplai O₂. Penyakit paru menahun dan penyakit sistemik seperti anemi dapat menyebabkan takikardi dan menurunnya suplai O₂ ke miokard.

b. Sklerotik arteri koroner

Sebagian besar penderita angina pectoris tidak stabil mempunyai gangguan cadangan aliran koroner yang menetap yang disebabkan oleh plak sklerotik yang

lama dengan atau tanpa disertai trombosis baru yang dapat memperberat penyempitan pembuluh darah koroner. Sedangkan sebagian lagi disertai dengan gangguan cadangan aliran darah koroner ringan atau normal yang disebabkan oleh gangguan aliran koroner sementara akibat sumbatan maupun spasme pembuluh darah.

c. Agregasi trombosit

Stenosis arteri koroner akan menimbulkan turbulensi dan stasis aliran darah sehingga menyebabkan peningkatan agregasi trombosit yang akhirnya membentuk trombus dan keadaan ini akan mempermudah terjadinya vasokonstriksi pembuluh darah.

d. Trombosis arteri koroner

Trombus akan mudah terbentuk pada pembuluh darah yang sklerotik sehingga penyempitan bertambah dan kadang-kadang terlepas menjadi mikroemboli dan menyumbat pembuluh darah yang lebih distal. Trombosis akut ini diduga berperan dalam terjadinya ATS

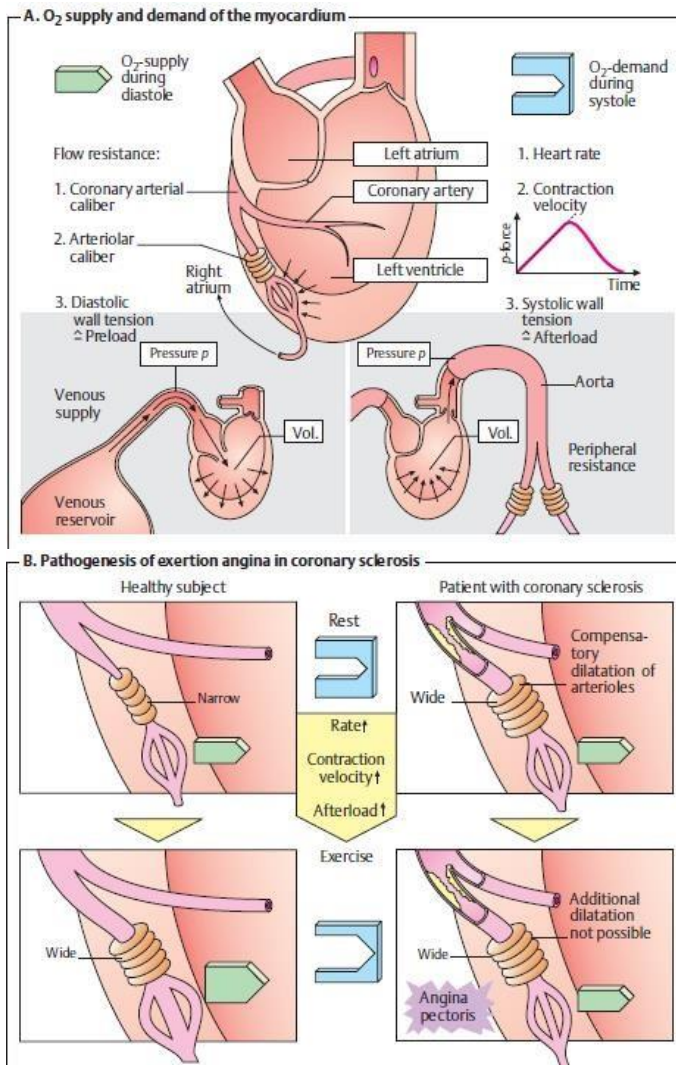
e. Spasme arteri koroner

Peningkatan kebutuhan O₂ miokard dan berkurangnya aliran koroner karena spasme pembuluh darah disebutkan sebagai penyebab ATS. Spasme dapat terjadi pada arteri koroner normal ataupun pada stenosis pembuluh darah koroner. Spasme yang berulang dapat menyebabkan kerusakan arteri, pendarahan plak aterosklerotik, agregasi trombosit dan trombus pembuluh darah.

f. Pendarahan plak ateroma

Robeknya plak ateroma ke dalam lumen pembuluh darah kemungkinan mendahului dan menyebabkan terbentuknya trombus yang menyebabkan penyempitan arteri koroner.

PATOFISIOLOGI



Gambar 2 : Patogenesis pengerahan angina pada sklerosis koroner

Serangan nyeri angina menandakan transien hipoksia miokardium. Oleh karena itu, tubuh tidak mendapat pasokan oksigen karena aliran darah terhambat

diakibatkan adanya penyempitan arteri koroner. Penyebab yang paling umum, yaitu perubahan aterosklerotik dari dinding pembuluh darah (sclerosis koroner dengan angina aktivitas); penyempitan spasmodik secara morfologis pada arteri koroner yang sehat (koroner) kejang dengan angina saat istirahat; varian angina); atau kejang koroner terjadi dalam pembuluh darah aterosklerotik. Faktor penentu lainnya suplai oksigen. Aliran darah miokard menyebabkan terjadinya perbedaan tekanan (tekanan aorta) dan pembukaan sinus koroner (kanan tekanan atrium). Aliran darah dihambat oleh resistensi aliran koroner, yang termasuk tiga komponen. (1) karena kaliber besar, segmen koroner proksimal biasanya tidak berkontribusi secara signifikan untuk mengatasi resistensi. Namun, pada sklerosis koroner atau kejang, obstruksi aliran patologis terjadi. Padahal yang lebih umum sclerosis koroner tidak dapat diatasi secara farmakologis, kejang koroner dapat dihilangkan dengan vasodilator yang sesuai (nitrat, nifedipin). (2) kaliber resistensi arteriolar, pembuluh darah mengontrol aliran darah melalui koroner. Arteriolar kaliber ditentukan oleh ketegangan miokard O_2 dan konsentrasi produk metabolisme, dan "secara otomatis" disesuaikan dengan darah yang dibutuhkan flow. Metabolisme ini autoregulasi dapat menjelaskan mengapa serangan angina hanya terjadi sklerosis koroner (b, pasien). Saat istirahat, resistensi aliran meningkat.

secara patologis dikompensasikan dengan penurunan yang sesuai dalam resistensi arteriolar, untuk memastikan perfusi miokard yang adekuat. Arteriolar sudah tidak dapat meleber lagi. Akibatnya, terdapat iskemia dengan rasa sakit. Agen farmakologis yang bertindak untuk melebarkan arteriolar kurang efektif lagi karena dapat mengalirkan darah ke daerah vaskular karena pelebaran arteriolar berlebihan. Efek tersebut dapat memicu terjadinya serangan angina. (3) intramyocardial tekanan, mis., sistolik memeras.. Aliran darah miokard terhenti

selama sistol dan terjadi hampir seluruhnya selama diastole. Ketegangan dinding diastolik ("preload") tergantung pada volume ventrikel dan tekanan mengisi. Nitrat organik mengurangi preload dengan mengurangi vena kembali ke hati.

Faktor penentu pasokan oksigen. Sel otot jantung mengkonsumsi energi paling banyak untuk menghasilkan kontraktile. Kebutuhan O_2 meningkat seiring dengan meningkatnya (1) denyut jantung, (2) kecepatan kontraksi, (3) ketegangan dinding sistolik ("afterload"). yang terakhir tergantung pada volume ventrikel dan tekanan sistolik diperlukan ventrikel. Sebagai resistensi perifer meningkat, tekanan aorta naik, karenanya resistensi terhadap ventrikel yang mana darah dikeluarkan. Permintaan O_2 adalah diturunkan oleh β -blocker dan Ca^{2+} antagonists, serta oleh nitrat.

Tiga faktor penentu yang menjadi peran utama dalam patogenesis iskemia miokard menyebabkan angina stabil atau tidak stabil:

1. Lesi ateromatosa terutama konsentris dengan angina stabil dan eksentrik dengan angina tidak stabil dan menyebabkan > 70% stenosis koroner.
2. kebutuhan oksigen miokard meningkat.
3. Katekolamin dilepaskan sebagai respons terhadap aktivitas dan stres emosional atau aktivitas lainnya. Katekolamin menyebabkan suatu peningkatan denyut jantung, kecepatan, dan kekuatan kontraksi miokard yang meningkatkan kebutuhan oksigen dan iskemia. Peningkatan denyut jantung menurunkan interval diastolik selama yang terjadi perfusi arteri koroner. Iskemia lebih lanjut merangsang pelepasan katekolamin. Pelepasan katekolamin menyebabkan dimulainya proses dinamika. Dengan demikian, agen penghambat beta memainkan peran kunci dalam manajemen pasien dengan iskemia miokard yang disebabkan oleh nyeri angina atau iskemia

stabil.

HASIL YANG DIINGINKAN

Tujuan pengobatan adalah mencegah hipoksia miokard baik dengan menaikkan aliran darah (suplai oksigen) atau dengan menurunkan tekanan darah miokard (pasukan oksigen)

FARMAKOTERAPI

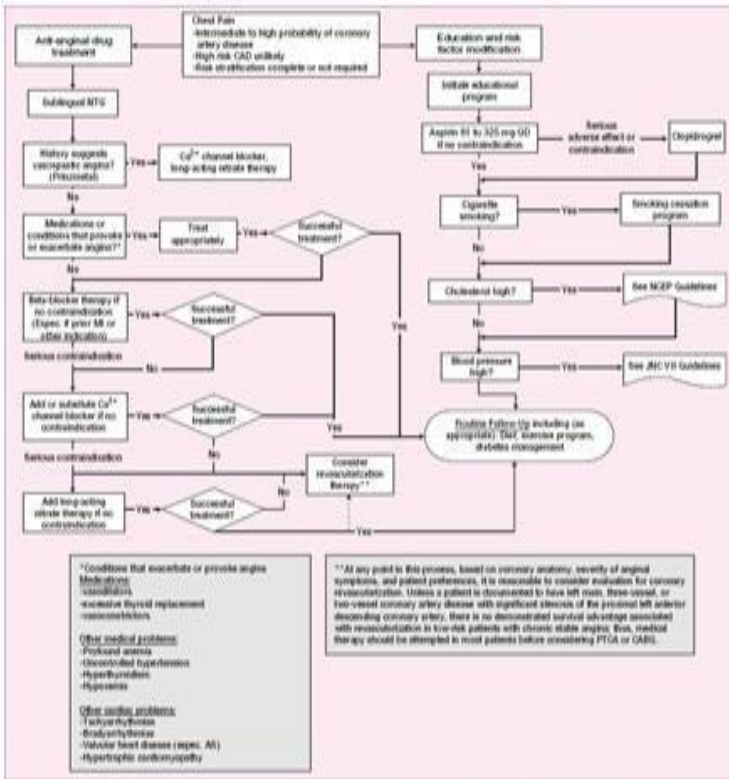
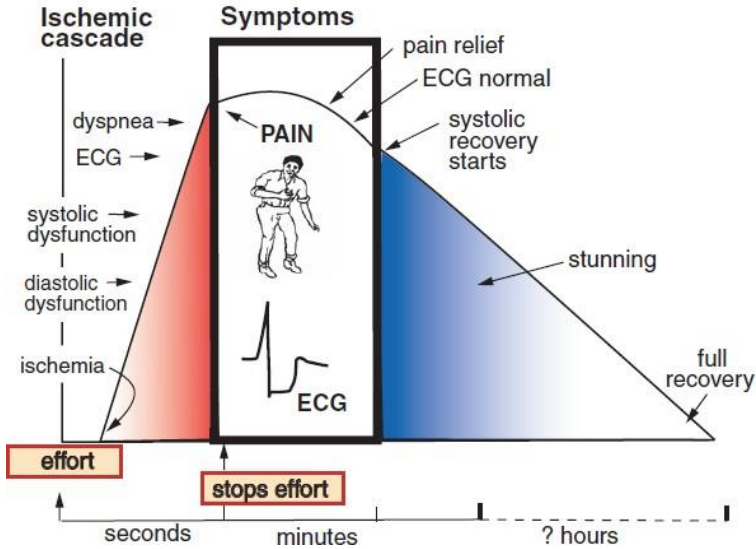


FIGURE 13-4. Treatment of CSA. NCEP = National Cholesterol Education Program; JNC = Joint National Committee; AI = aortic stenosis.

Gambar 3: Algoritma terapi Agen antianginal berasal dari tiga kelompok obat, dengan sifat farmakologis yang sudah dipresentasikan lebih detail, yaitu organik nitrat, antagonis Ca²⁺, dan β-blocker.

EFFORT ANGINA

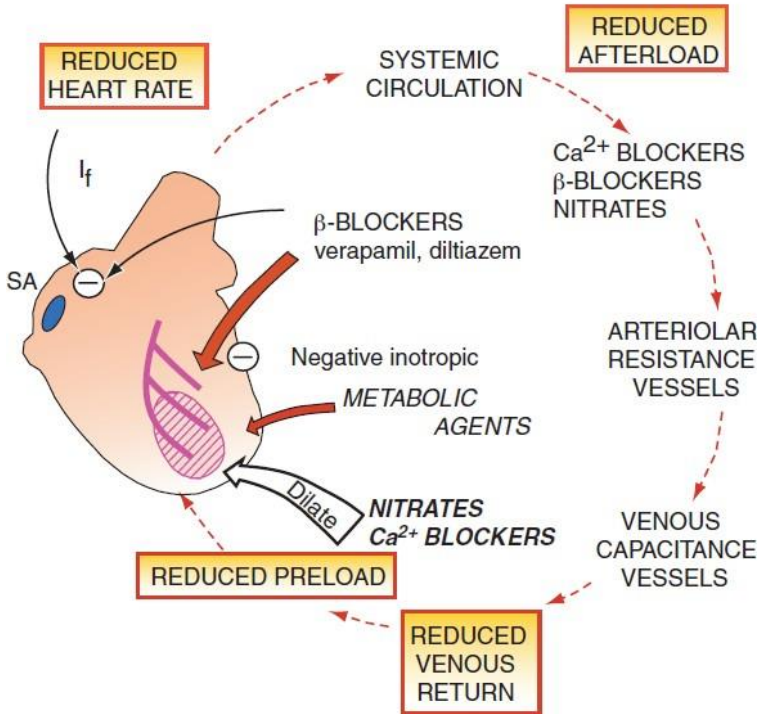
Opie 2012



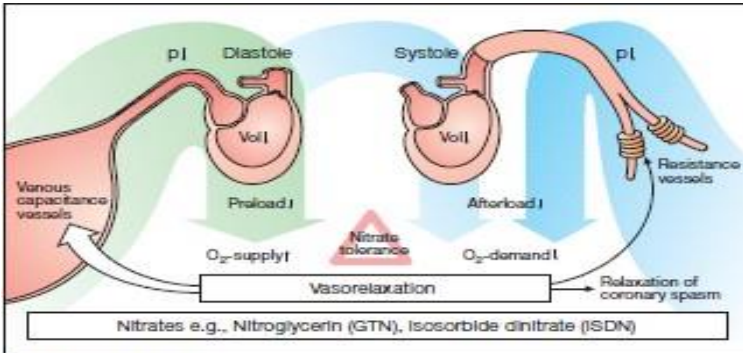
Gambar 4: Kaskade iskemik menyebabkan nyeri dada akibat upaya angina diikuti oleh periode nyeri mekanis dengan pemulihan fungsi penuh yang lambat.

ACTION OF ANTIANGINALS

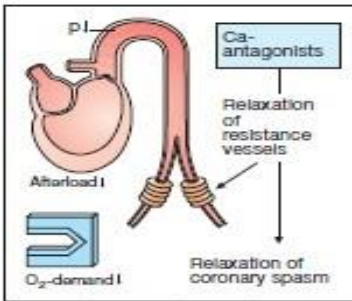
Opie 2012



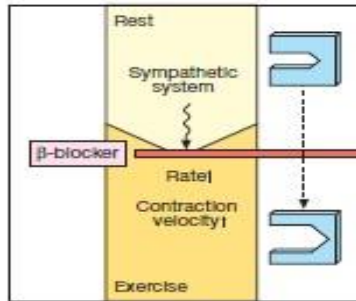
Gambar 5 : Diagram skematik efek nitrat pada sirkulasi. efek terapinya adalah pada pembuluh kapasitansi vena dengan manfaat tambahan vasodilatasi arteri koroner dan perifer.



A. Effects of nitrates



B. Effects of Ca-antagonists



C. Effects of β -blockers

Angina pectoris	
Coronary sclerosis	Coronary spasm
Therapy of attack	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">GTN, ISDN</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">Nifedipine</div>
Anginal prophylaxis	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">Long-acting nitrates</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">β-blocker</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">Ca-antagonists</div>

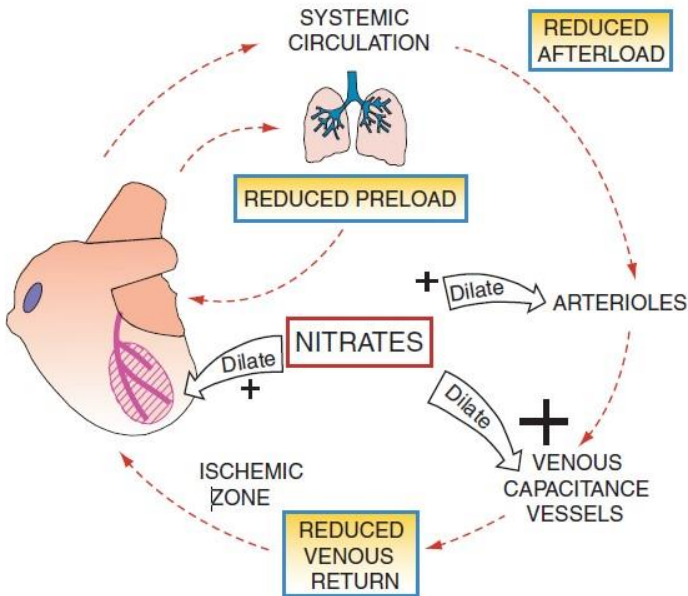
D. Clinical uses of antianginal drugs

Gambar 6: Efek Nitrat dan Penggunaan klinis obat antianginal

a. Nitrat organik

ACTION OF NITRATES ON CIRCULATION

Opie 2012



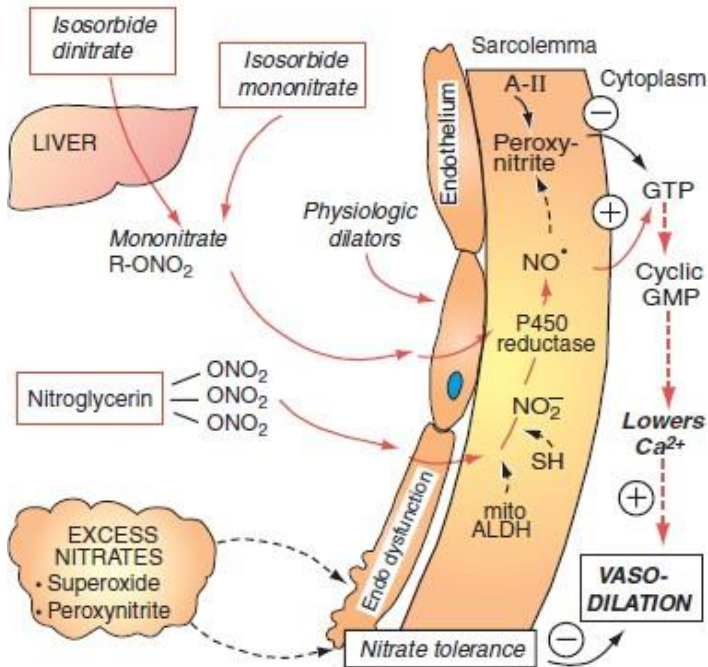
Gambar 7: Mekanisme antianginal yang diusulkan untuk empat kelas utama agen antianginal: nitrat, b-blocker, blocker saluran kalsium, dan agen metabolisme.

Nitrat organik meningkatkan aliran darah dan pasokan O₂, karena tekanan dinding diastolik (preload) menurun karena aliran balik vena ke jantung berkurang. Dengan demikian, nitrat menyebabkan resistensi aliran miokardial berkurang bahkan walaupun disertai dengan sclerosis koroner dengan angina pectoris. Pada angina karena spasme koroner, pelebaran arteri mengatasi vasospasme dan mengembalikan perfusi miokard menjadi normal. Permintaan O₂ turun karena penurunan berikutnya dalam dua variabel yang menentukan tekanan dinding sistolik (afterload): volume pengisian ventrikel

dan tekanan darah aorta.

NITRATE MECHANISMS

Opie 2012



Gambar 8: Efek nitrat dalam menghasilkan nitrat oksida (NO) dan merangsang guanylate cyclase menyebabkan vasodilatasi. Toleransi nitrat adalah multifaktorial asalnya, termasuk efek endotel dari peroksinitrit dan superoksida yang pada akhirnya menghambat konversi guanosine triphosphate (GTP) untuk cyclic guanosine monophosphate (GMP). Perhatikan bahwa bypass mononitrates metabolisme hati dan dehidrogenase aldehida mitokondria-2 (mito ALDH) langkah yang diperlukan untuk bioaktivasi nitrogliserin. Oleh karena itu berkurang atau kekurangan genetik ALDH-2 juga bisa menjadi penyebab toleransi nitrat.

Nitrat menyediakan sumber eksogen vasodilator nitrat oksida (NO), suatu radikal bebas yang berumur pendek, yang dapat menginduksi vasodilatasi koroner bahkan ketika produksi endogen NO terganggu oleh CAD. Jadi nitrat mmilik efek yang berbeda dari kelas antianginals lainnya. Penggunaan nitrat secara kronis menghasilkan toleransi, masalah klinis yang signifikan. Fokus utama dari efek klinis tetap pada strategi untuk meminimalkan atau mencegah perkembangan toleransi, dengan penekanan utama pada efek yang merugikan dari NO yang menghasilkan peroxynitrite yang berbahaya.

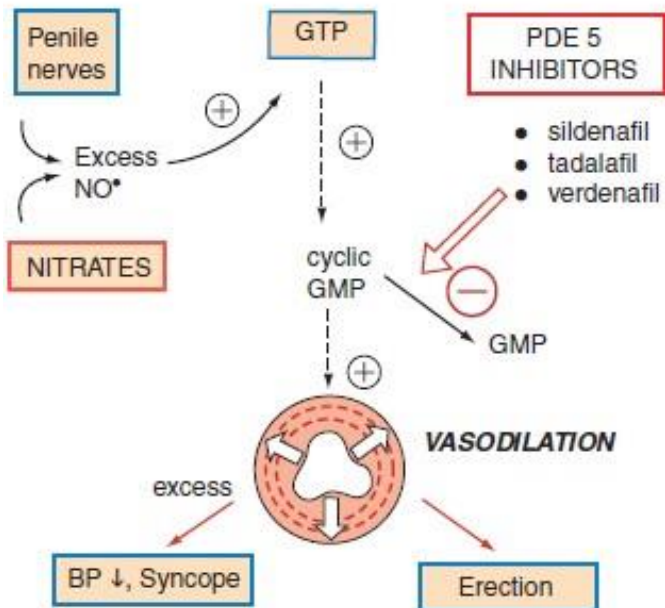
Nitrate Preparations: Doses, Preparations, and Duration of Effects			
Compound	Route	Preparation and Dose	Duration of Effects and Comments
Amyl nitrite	Inhalation	2.5 mg	10 sec-10 min; for diagnosis of LV outflow obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. Peak blood levels at 2 min; 1% approximately 7 min; for acute therapy of effort or rest angina. Keep tightly capped.
Nitroglycerin (trinitrate, GTN)	(a) Sublingual tablets	0.3-0.6 mg up to 1.5 mg	Similar to tablets at same dose.
	(b) Spray	0.4 mg/metered dose	Apply 2x daily; 6h intervals; effect up to 7 h after first dose. No efficacy data for chronic use.
	(c) Ointment	2%; 6 x 6 cm or 15 x 15 cm or 7.5-40 mg	Effects start within minutes and last 3-5 h. No efficacy data for second or third doses during chronic therapy.
	(d) Transdermal patches	0.2-0.8 mg/h patch on for 12 h, patch off for 12 h	4-8 h after first dose; no efficacy data for chronic therapy.
	(e) Oral; sustained release	2.5-3.3 mg 1-2 tablets 3x daily	Effects start within minutes and last 3-5 h. No efficacy data for second or third doses during chronic therapy.
	(f) Buccal	1.3 mg tablets 3x daily	In unstable angina, increasing doses are often needed to overcome tolerance. High-concentration solutions contain propylene glycol; crossreacts with heparin.
	(g) Intravenous infusion (discontinued in US)	5-200 mcg/min (care with PVC); Ticlid 0.5 mg/mL or 5 mg/mL; Nitro bid IV 5 mg/mL	Onset 5-10 min; effect up to 60 min or longer.
Isosorbide dinitrate (isorbide nitrate) (isordil)	(a) Sublingual	2.5-15 mg	Up to 8 h (first dose; then tolerance) with 3x or 4x daily doses; 2x daily 7 h apart may be effective but data inadequate.
	(b) Oral tablets	5-40 mg 2-3x daily	Rapid action 2-3 min.
	(c) Spray	1.25 mg on tongue	Exercise time increased for 2 min-2.5 h.
	(d) Chewable	5 mg as single dose	Up to 8 h (first dose; 2x daily not superior to placebo).
	(e) Oral; slow-release	40 mg once or 2x daily	May need increasing doses for unstable angina at rest.
	(f) Intravenous infusion	1.25-5 mg/h (care with PVC)	Not effective during continuous therapy.
	(g) Ointment	100 mg/24 h	12-14 h after chronic dosing for 2 weeks. Efficacy up to 12 h after 6 weeks.
Isosorbide 5-mononitrate	Oral tablets	20 mg 2x day (7 h apart); 120-240 mg 1x daily (slow release)	
	Sublingual	10 mg as needed	No efficacy data.

GTN, glyceryl trinitrate; IV, intravenous; LV, left ventricular; PVC, polyvinylchloride tubing; RI, half-life. Long acting, available in the United States: Nitroglycerin Extended Release, nitroglycerin transdermal patch. Available in the United States: Extended Release Isosorbide dinitrate, Isosorbide mononitrate.

Interaksi Nitrat dengan obat lain

SERIOUS NITRATE INTERACTION

Opie 2012



Gambar 9: Interaksi obat nitrat yang serius. Mekanisme normal ereksi melibatkan vasodilatasi penis yang dimediasi oleh guanosis trifosfat (GTP) dan cyclic guanosine monophosphate (GMP). The phosphodiesterase-5 inhibitor (PDE 5) seperti sildenafil (Viagra) bertindak dengan menghambat enzimatis pemecahan GMP siklik penis menjadi GMP dengan peningkatan vasodilatasi. Ini adalah tidak terbatas pada penis dan vasodilatasi perifer ditambahkan ke yang disebabkan oleh nitrat, menimbulkan penurunan tekanan darah (BP) berlebih dan kemungkinan sinkop. Oleh karena itu penggunaan inhibitor PDE 5 pada setiap pasien yang memakai nitrat dikontraindikasikan.

Short Acting Nitrat untuk Effort Angina

Nitrogliserin sublingual efektif dalam terapi awal effort angina, namun mungkin tidak efektif, karena pasien belum menerima instruksi yang tepat atau karena sakit kepala parah. Ketika angina terjadi, pasien harus beristirahat dalam posisi duduk (berdiri membentuk sinkop, berbaring meningkatkan aliran balik vena dan kerja jantung) dan gunakan nitrogliserin sublingual (0,3 hingga 0,6 mg) setiap 5 menit sampai rasa sakitnya hilang atau maksimal empat sampai lima tablet telah diambil. Atau cara alternatif yaitu menyemprotkan nitrogliserin agar lebih dapat diterima pasien. Hal tersebut mempercepat vasodilatasi daripada pemakaian tablet oral. Isosorbide dinitrate dapat diberikan secara sublingual (5 mg) untuk menghentikan serangan angina dan kemudian memberikan efek antiangina selama kurang lebih 1 jam. Karena dinitrate membutuhkan konversi hati ke mononitrate, permulaan tindakan antianginal (waktu rata-rata: 3,4 menit) adalah lebih lambat daripada dengan nitrogliserin (waktu rata-rata: 1,9 menit), sehingga dinitrate direkomendasikan diminum secara sublingual. obat ini hanya digunakan jika pasien tidak responsif atau tidak toleran terhadap nitrogliserin sublingual.

Long Acting Nitrat untuk Angina Profilaksi

Interval Therapy for Effort Angina by Eccentric Nitrate Dosage Schedules Designed to Avoid Tolerance

Preparation	Dose	Reference
Isosorbide dinitrate	30 mg at 7 am, 1 pm*	Thadani & Lipicky, 1994 ²³
Isosorbide mononitrate (Robins-Boehringer-Wyeth-Ayerst; Pharma-Schwartz)	20 mg at 8 am and 3 pm	Parker, 1993 ²⁴
Isosorbide mononitrate, Extended-release (Key-Astra)	120-240 mg daily	Chrysant, 1993 ²⁵
Transdermal nitrate patches	7.5-10 mg per 12 h; patches removed after 12 h	DeMots, 1989 ²⁶
Phasic release nitroglycerin patch	15 mg, most released in first 12 h†	Parker, 1989†

*Efficacy of second dose not established; no data for other doses.

†No data for other doses.

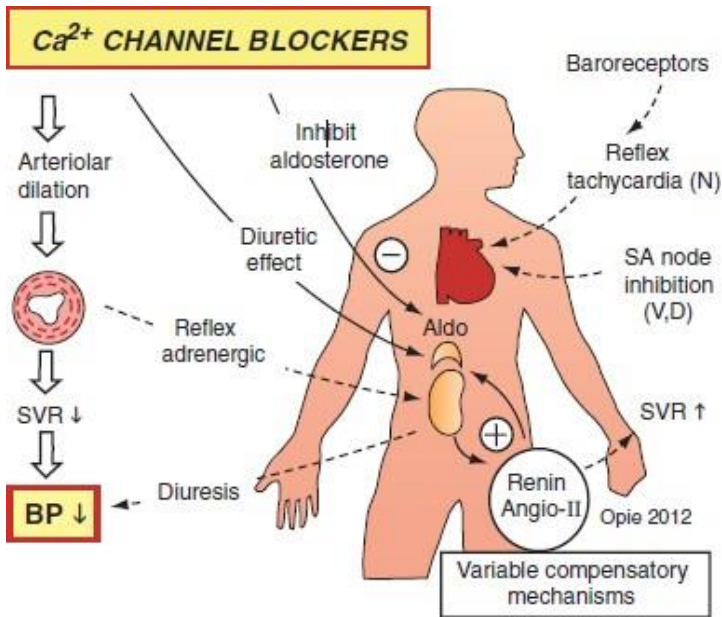
†*Eur Heart J* 1989;10(Suppl. A):43-49.

Nitrat long-acting tidak efektif jika secara terus-menerus digunakan dalam periode yang berkepanjangan, Efek yang terjadi karena pemakaian yang berkepanjangan adalah memburuknya disfungsi endotel. Oleh karena itu penggunaan nitrat long acting pasien dengan angina effort mungkin harus dievaluasi kembali. Isosorbide dinitrate (oral) sering diberikan untuk Angina profilaksis.

Evaluasinya adalah apakah terapi teratur dengan isosorbide dinitrate memberikan perlindungan jangka panjang (3-5 jam) melawan angina. Dalam studi terkontrol plasebo, durasi percobaan meningkat secara signifikan selama 6 hingga 8 jam setelah dosis oral tunggal 15 sampai 120 mg isosorbide dinitrate, tetapi hanya untuk 2 jam ketika dosis yang sama diberikan secara berulang empat kali sehari. Toleransi yang nyata berkembang selama terapi berkelanjutan, meskipun isosorbide dinitrat plasma jauh lebih tinggi konsentrasi selama pemakaian jangka panjang daripada selama terapi akut formulasi extended-release dari isosorbide dinitrate (Tembids), terapi dua kali sehari dengan

dosis 40 mg yang diberikan dalam pagi dan 7 jam kemudian tidak lebih baik daripada plasebo berdasarkan studi. Namun demikian, dosis isosorbide dinitrate masih sering digunakan dalam upaya untuk menghindari toleransi. Mononitrate memiliki dosis dan efek yang serupa dengan isosorbide. Toleransi nitrat dapat dicegah atau diminimalkan dengan sediaan pelepasan cepat yang diberikan dua kali sehari dalam dengan jarak dosis 7 jam. Jika sediaan rilis lambat, digunakan dosis kisaran 30-240 mg sekali. Peningkatan dosis dapat dilakukan pada 120 dan 240 mg setiap hari pada 4 dan 12 jam. Dosis tinggi tercapai dengan titrasi selama 7 hari. Dosis harian 60 mg, masih sering digunakan, tetapi sudah tidak efektif. Patch transdermal nitrogliserin dirancang untuk memungkinkan pelepasan nitrogliserin dalam waktu 24 jam. Pentaerythritol tetranitrate mungkin memiliki keuntungan memperbaiki toleransi nitrat dibandingkan nitrat lainnya. Tetapi obat ini tidak banyak tersedia.

b. Calcium Antagonis

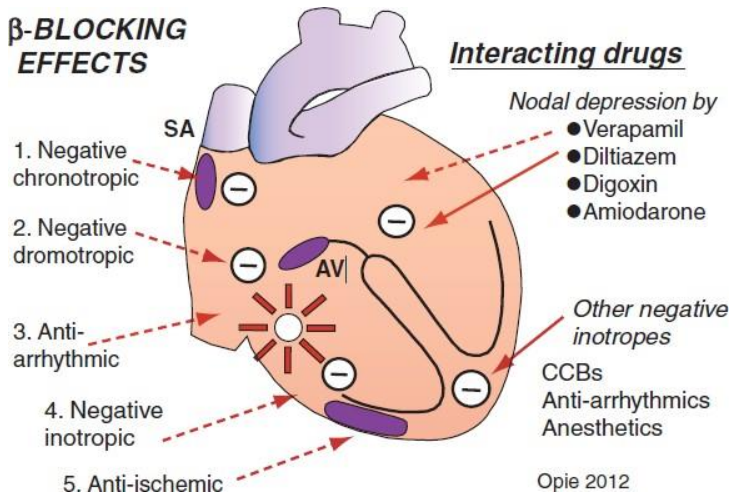


Gambar 10 : Pemblokir saluran kalsium (CCB). CCB sebagian besar bekerja berdasarkan pelebaran arteri, dengan efek diuretik yang lebih rendah, juga membangkitkan kontra regulasi mekanisme yang tergantung pada stimulasi renin dan pembentukan angiotensin, serta pelepasan norepinefrin secara refleks. Adrenergik akut stimulasi dengan nifedipine kerja singkat (N) dapat mengendapkan miokard iskemia dengan adanya penyakit koroner. Saat ini saja CCB jangka panjang digunakan dalam pengobatan hipertensi. Penghambatan pelepasan aldosteron menyingkirkan retensi cairan keseluruhan. Aldo, Aldosterone; BP, tekanan darah; D, diltiazem; SA, sinoatrial; SVR, resistensi vaskular sistemik; V, verapamil.

Antagonis kalsium (B) menurunkan kebutuhan akan O₂ dengan menurunkan tekanan aorta, salah satu komponen yang berkontribusi terhadap afterload.

Dihydropyridine nifedipine tidak memiliki efek kardiodepresan, tetapi dapat meningkatkan refleks takikardia dan peningkatan permintaan O₂ yang terkait. Obat-obatan catamphiphilic, verapamil dan diltiazem bersifat kardiodepresan. Mengurangi frekuensi beat dan kontraktilitas berkontribusi pada penurunan kebutuhan O₂; namun, AV-block dan insufisiensi mekanis dapat membahayakan fungsi jantung. Pada spasme koroner, antagonis kalsium dapat menyebabkan spasmolisis dan meningkatkan aliran darah.

c. β Blocker



Gambar 11: Efek jantung dari obat penghambat b-adrenergik pada level simpul sinoatrial (SA), simpul atrioventrikular (AV), sistem konduksi, dan miokardium.

β -Blockers (C) melindungi jantung terhadap efek pemborosan O₂ simpatik berkendara dengan menghambat dimediasi reseptor β peningkatan laju jantung dan kecepatan kontraksi.

Iskemia miokard yang simtomatik dan berulang sering menandakan adanya effort agina. Tidak adanya

vasodilatasi pembuluh darah koroner menjadi alasan meningkatnya kebutuhan oksigen miokard. Hal ini biasanya dikarenakan adanya takikardi yang disebabkan oleh olah raga berlebihan. Namun, pada banyak pasien, ada juga elemen variabel yang terkait vasokonstriksi koroner (dan mungkin sistemik) yang mungkin menyebabkan gejala presipitasi yang disebabkan oleh olahraga dan dikombinasikan dengan gaya hidup pasien penderita angina. Pilihan agen antianginal profilaksis harus mencerminkan mekanisme adanya iskemia. b-blokade mengurangi kebutuhan oksigen jantung dengan mengurangi dan membatasi peningkatan kontraktilitas yang disebabkan oleh olahraga. Dari jumlah tersebut, yang paling penting dan paling mudah untuk diukur adalah pengurangan detak jantung

Selain itu, aspek yang sering diabaikan adalah peningkatan oksigen permintaan yang dihasilkan dari pelebaran ventrikel kiri (LV), sehingga menyertai kegagalan ventrikel membutuhkan terapi aktif Semua b-blocker berpotensi sama efektifnya dalam angina pektoris. Tetapi sebagian kecil pasien tidak merespons untuk setiap b-blocker karena adanya obstruksi koroner berat pada arteri yang menyebabkan penurunan curah denyut jantung. Atau peningkatan abnormal pada Tekanan LV end-diastolik yang dihasilkan dari inotropik negatif berlebih efek dan penurunan konsekuen dalam aliran darah subendocardial.

Meskipun dosis terapi untuk b-blocker digunakan untuk memperbaiki detak jantung istirahat 55 hingga 60 detak / mnt, pada masing-masing pasien jantung kurang dari 50 denyut / menit. Denyut jantung berkurang mencerminkan peningkatan relatif tonus vagal sebagai stimulasi adrenergik. Manfaat utama adalah peningkatan pada denyut jantung, yang idealnya tidak melebihi 100 denyut / menit pasien dengan

angina.

Golongan	Contoh	Mekanisme	Dosis	Efek Samping
Nitrat Organik	Isosorbit dinitrat	<p>Mekanisme nitrat Organik adalah bersifat endothelium dependent, dimana akibat pemberian obat ini akan dilepaskan prostasiklin, (PGI₂) dari endotelium yang bersifat vasodilator. Efek dilatasi ini tidak tergantung daripada fisik endotel. Atas dasar kedua hal ini maka nitrat organik dapat menimbulkan vasodilatasi dan Mempunyai efek antiagregasi trombosit.</p>	10-60 mg dengan interval 4-6 jam	Pada awal terapi sering ditemukan sakit kepala, flushing karena dilatasi arteri seberal.

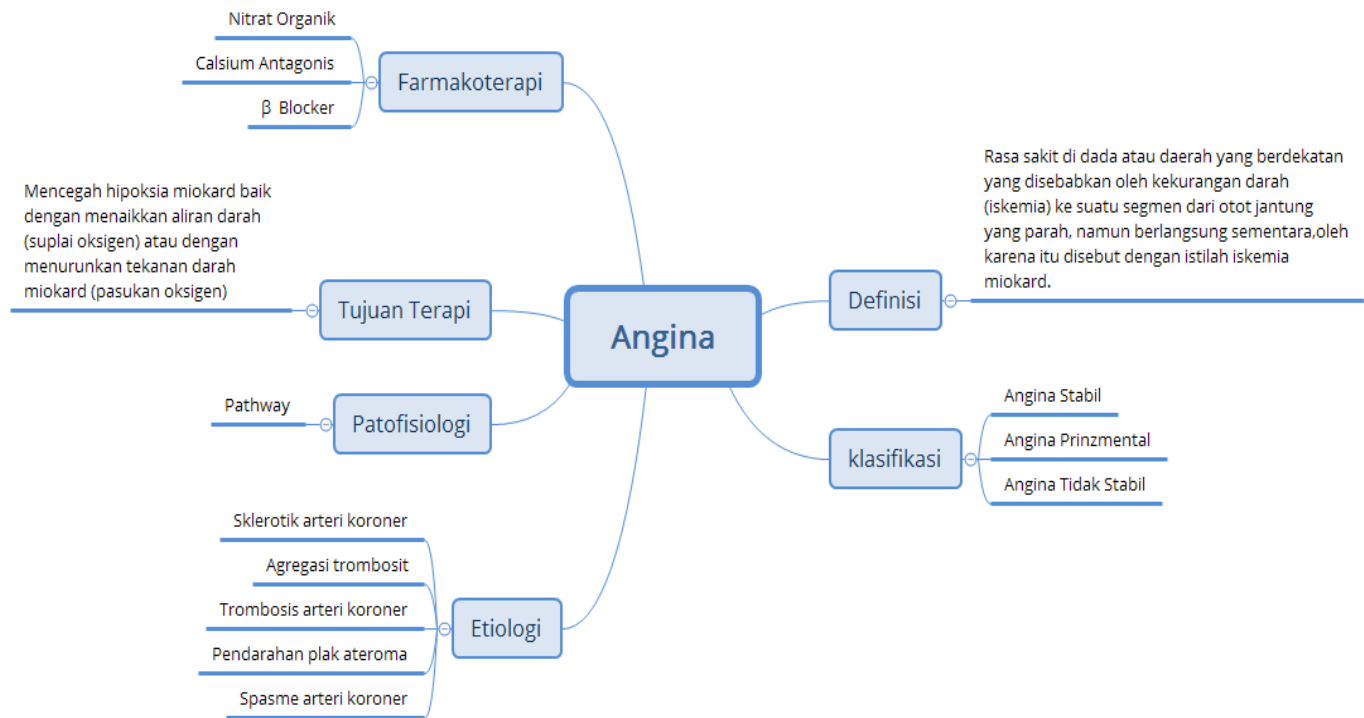
<p>Penghambat Adrenoreseptor beta</p>	<p>Bisoprolol</p>	<p>Mekanisme Aksi: Penghambat selektif reseptor beta1-adrenergik; secara kompetitif memblokir reseptor beta1, dengan sedikit atau tidak ada efek pada reseptor beta2 dengan dosis 20 mg</p>	<p>10-20 mg 1x sehari</p>	<p>Berdasarkan efeknya terhadap sistem saraf otonom, maka β-bloker menurunkan konduksi dan kontraksi jantung. Sehingga terjadi brakikardi dan blok AV.</p>
<p>Penghambat kanal Ca^{++}</p>	<p>Fenilalkilamin</p>	<p>Pada otot jantung dan otot polos vaskular, Ca^{++} terutama berperan dalam peristiwa kontraksi. Meningkatkan kadar Ca^{++} dalam sitosol</p>	<p>240 mg-360 mg</p>	<p>Efek samping penggunaan obat penghambat kanal Ca^{++} terutama golongan dihidropin</p>

		<p>akan meningkat kan kontraksi. Masuknya Ca^{++} dari ruang ekstrasel kedalam ruang intrasel dipacu oleh perbedaan kadar: kadar Ca^{++} ekstra sel 10.000 kali lebih tinggi daripada kadar ekstrasel sewaktu diastole dan karena ruang intrasel bermuatan negatif. Pada otot jantung mamalia, masuknya Ca^{++} meningkat kan kadar Ca^{++} sitosol dan mencetuskan penglepasan Ca^{++} dalam jumlah</p>		<p>disebabkan karena vasodilatasi berlebihan. Gejala yang tampak berupa pusing, sakit kepala, hipotensi, reflex takikardia, flushing, mual, edema perifer, edema paru.</p>
--	--	---	--	--

		<p>cukup banyak dari depot intrasel sehingga aparat kontraktil bekerja. Masuknya Ca^{++} terutama berlangsung lewat slow</p> <p>channel berbeda dengan fast Na channel yang melewatkan ion Na^+ dari ruang ekstrasel menuju ruang intrasel yang dihambat</p> <p>oleh tetradotoks in kanal Ca^{++} tidak dihambat oleh tetradotoks in.</p>		
--	--	--	--	--

Trimetadizin	Trimetadizin	<p>Menurunkan resistensi vaskuler Koroner dan meningkatkan aliran darah koroner. TMZ menekan aktivitas sinus SA, memperpanjang konduksi AV, dan mengurangi kontraksi miokard. Mekanismenya adalah mengurangi oksidasi asam lemak di mitokondria dan menghambat enzim 3-ketoasil koA tiolase dan meningkatkan penggunaan glukosa sebagai sumber ATP. Akibatnya konsumsi oksigen dan produksi ATP menjadi lebih</p>	35 mg	Drug induced parkinsonism Dan tremor pasien dengan gangguan fungsi ginjal yang berat. Gangguan saluran
--------------	--------------	---	-------	--

		efisien.		
--	--	----------	--	--



SYOK

DEFINISI

Syok adalah kondisi sebagai hasil dari perubahan hemodinamik (seperti, hipotensi, takikardia, cardiac output rendah, dan oliguria) disebabkan oleh defisit volume intravascular (syok hipovolemik), gangguan pompa myocardial (syok cardiogenik), atau vasodilatasi perifer (syok septic, anafilaktik, atau neurogenic). Masalah selanjutnya dari syok adalah kurangnya perfusi jaringan karena gangguan sirkulasi darah.



Gambar 1: Klasifikasi Syok

EPIDEMIOLOGI

1. Epidemiologi Syok

a. Syok kardiogenik

Syok kardiogenik terjadi pada 2,9% pasien angina pectoris tak stabil dan 2,1% pasien IMA non STEMI . median waktu perkembangan menjadi syok pada pasien ini adalah 76 jam dan 49 jam, dimana yang tersering setelah 48 jam. Syok lebih sering dijumpai sebagai komplikasi IMA STEMI daripada tipe lain dari sindrom koroner akut. pada studi besar dinegara maju, pasien IMA yang mendapat terap trombolitik tetap ditemukan kejadian syok kardiogenik yang berkisar antara 4,2%- 7,2%. Tingkat mortalitas masih tinggi sampai saat ini berkisar antara 70- 100%.

b. Syok hipovolemik

Kejadian syok pada anak dan remaja sekitar 2% pada rumah sakit di amerika serikat, dimana angka kematian sekitar 20-50% kasus. Hampir seluruh pasien tidak meninggal pada fase hipotensi tapi karena hasil dari satu atau lebih komplikasi akibat syok. Disfungsi multiple organ meningkatkan resiko kematian (1 organ 50% kematian, 2 organ 60% kematian, 3 organ atau lebih >85%) angka kematian syok pada anak menurun sebanding dengan tingkat edukasi yang baik, dimana pengenalan awal syok dan manajemen yang baik dan cepat member kontribusi lebih.

c. Syok anafilaktik

Data yang menjelaskan sejumlah insiden dan prevalensi dari shock dan reaksi anafilaksis saat ini sangat terbatas. Dari beberapa data yang diperoleh di amerika serikat menunjukkan 10 dari 1000 orang mengalami reaksi anafilaksis tiap tahunnya. Penelitian lain menunjukkan bahwa rata-rata reaksi anafilaksis akibat makanan adalah 0,0004%, 0,7-10 untuk penisilin, 0,22-1% untuk mediaradiokontras, dan 0,5-5% untuk gigitan serangga.

Saat ini diperkirakan setiap 1 dari 3000 pasien

rumah sakit di USA mengalami reaksi anafilaksis, dengan resiko mengalami kematian sebesar 1%. Dari 1453 – 1503 kematian tiap tahunnya akibat syok atau reaksi anafilaktik, 100 disebabkan oleh makanan, 400 oleh penisilin, 900 oleh mediaradiokontras, 3 oleh lateks, 40-100 oleh getah. Data yang disebutkan diatas menunjukkan bahwa anafilaksis merupakan masalah serius kesehatan di USA.

Anafilaksis dapat terjadi pada semua ras dunia. Beberapa sumber menyebutkan bahwa anafilaksi lebih sering terjadi pada perempuan, terutama perempuan dewasa muda dengan insiden lebih tinggi sekitar 35% dan mempunyai resiko kira-kira 20 kali lipat lebih tinggi dibandingkan laki-laki. Berdasarkan umur, anafilaksis lebih sering pada anak-anak dan dewasa muda, sedangkan pada orang tua dan bayi anafilaksis jarang terjadi karena system imun pada individu ini belum sepenuhnya mengalami perkembangan yang optimal.

d. Syok septic

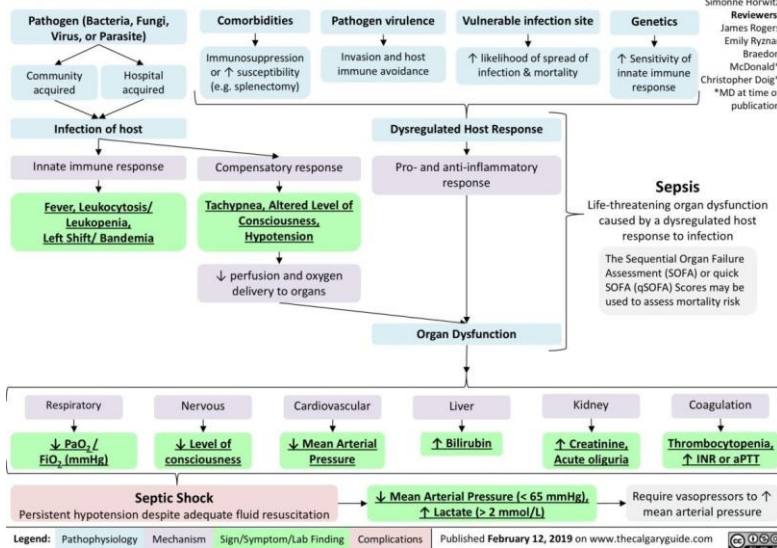
Sepsis merupakan suatu kondisi kerusakan system imun akibat infeksi. Hal ini merupakan masalah kesehatan dunia karena patogenezisnya yang sangat kompleks dan pengobatannya yang sulit serta angka mortalitas yang tinggi meskipun selalu terjadi perkembangan antibiotic yang baru. Sepsis terjadi di beberapa Negara dengan angka kejadian yang tinggi dan kejadiannya masih terus meningkat. Berdasarkan data epidemiologi di amerika utara bahwa sepsis terjadi pada 3 kasus dari 1000 populasi yang diartikan 750 penderita per tahun. Angka mortalitas sepsis syok mencapai 50%. Meskipun selalu terjadi perkembangan antibiotic dan terapi perawatan intensif, sepsis menimbulkan angka kematian yang tinggi di hamper semua ICU. Sindrom sepsis dimulai dari systemic inflammatory response syndrome (SIRS) sampai sepsis yang berat

(disfungsi organ yang akut) dan syok sepsis (syok yang ditambah dengan hipotensi yang tidak membaik dengan resusitasi cairan).

PATOFISIOLOGI

1. Syok adalah kegagalan sistem sirkulasi untuk mengirimkan oksigen yang cukup ke jaringan tubuh, baik pada konsumsi oksigen normal atau berkurang. Mekanisme patofisiologis umum dari berbagai bentuk syok adalah serupa kecuali untuk kejadian yang memicu.
2. Syok hipovolemik dicirikan dengan defisiensi volume intravascular akut karena kehilangan eksternal atau redistribusi internal dari cairan ekstraseluler. Tipe syok ini bisa muncul dari hemorrhage, luka bakar, trauma, obstruksi intestinal, dan dehidrasi dari kehilangan cairan, pemberian loop diuretic yang berlebihan, dan muntah atau diare yang parah. Hipovolemia relatif membawa kepada syok hipovolemik yang terjadi selama vasodilatasi yang signifikan, yang mengikuti syok anafilaksis, septic, dan neurogenic.
3. Dengan tidak melihat penyebabnya, turunnya tekanan darah (blood pressure, BP) dikompensasi dengan peningkatan sympathetic outflow, aktivasi sistem renin-angiotensin, dan faktor humoral lain yang merangsang vasokonstriksi perifer. Vasokonstriksi kompensasi mendistribusikan darah jauh dari kulit, otot rangka, ginjal, dan saluran cerna, menuju organ vital (seperti, jantung, otak) untuk menjaga oksigenasi, nutrisi dan fungsi organ.
4. Asidosis laktat metabolik akut sering terbentuk sekunder setelah iskemi jaringan dan menyebabkan vasodilatasi setempat, yang lebih jauh akan memperparah kondisi gangguan cardiovascular.

Sepsis, and Septic Shock: Pathogenesis and Clinical Findings



Authors:
 Daniel J. Lane
 Simonne Horwitz
 Reviewers:
 James Rogers
 Emily Ryznar
 Braedon
 McDonald*
 Christopher Doig*
 *MD at time of publication

Gambar 2. Patofisiologi Syok

CIRI KLINIK

1. Syok muncul dengan tanda dan simtom yang beragam. Hipotensi, takikardia, tachypnea, confusion, dan oliguria merupakan simtom yang umum. Iskemi myocardial dan cerebral, edema pulmonal (syok cardiogenic), dan kerusakan multi- organ sering mengikuti.
2. Hipotensi signifikan (SBP <90 mmHg) dengan reflek sinus takikardia (>120 denyutan/menit) sering teramati pada pasien hipovolemik. Secara klinik, pasien mengalami ekstremitas dingin dan denyut yang lemah. Jika hipoksia koroner bertahan, cardiac aritma bisa terjadi, yang akhirnya membawa ke kerusakan pompa myocardia ireversibel, edema pulmonal, dan kolaps cardiovascular.
3. Pada pasien dengan kerusakan myocardial yang parah, auscultation (mendengarkan suara organ untuk

diagnosis) pada dada bisa memunculkan suara jantung yang sering terdengar dengan penyakit katup jantung (regurgitasi, outflow obstruction) atau disfungsi ventricular signifikan (S_3). Hasil rontgen dada bisa mendeteksi aneurisme aortic descending (peebaran mediastinum) atau cardiomegaly.

4. Perubahan status mental yang dihubungkan dengan deplesi volume bisa berkisar dari fluktuasi mood sampai hilangnya kesadaran.
5. Alkalosis pernafasan sekunder terhadap hiperventilasi biasanya teramati sekunder setelah stimulasi CNS pada pusat pernafasan sebagai akibat dari trauma, sepsis atau syok. Pada auskultasi paru bisa terdengar rales (edema pulmonal) atau tidak adanya suara nafas (hemothorax, pneumothorax). Hasil rontgen dada bisa memastikan kecurigaan akan kelainan yang tak terdeteksi seperti pneumonia (infiltrasi pulmonal). Gangguan lanjutan pada paru bisa menyebabkan adult respiratory distress syndrom (ARDS).
6. Ginjal bisa sangat sensitif terhadap perubahan tekanan perfusi. Perubahan sedang bisa menimbulkan perubahan signifikan pada laju filtrasi glomerulus (glomerulus filtration rate, GFR). Oliguria, berkembang menjadi anuria, terjadi karena vasokonstriksi arteriol afferen.
7. Kulit sering terasa dingin, pucat, atau cyanide (kebiruan) karena hipoksemi. Berkeringat menyebabkan rasa lembab, lengket, dan dingin.
8. Distribusi aliran darah jauh dari saluran cerna bisa menyebabkan gastritis, iskemi saluran pencernaan, dan, pada beberapa kasus, infark, yang menyebabkan perdarahan saluran cerna.
9. Pengurangan aliran darah hepatic, terutama pada syok vasodilatori, bisa merubah metabolisme senyawa endogen dan obat. Kerusakan liver progresif (syok liver) manifestasinya berupa peningkatan serum liver

transaminase dan unconjugated bilirubin. Gangguan sintesis faktor pembekuan darah bisa meningkatkan prothrombin time (PT), international normalized ratio (INR), dan activated partial thromboplastin time (aPTT).

DIAGNOSIS DAN PENGAWASAN

1. Informasi dari monitoring non-invasif dan invasif (Tabel 12-1) dan evaluasi riwayat medis, tampilan klinik, dan temuan laboratorium adalah komponen kunci untuk mendapatkan diagnosa dan juga untuk menaksir mekanisme yang menyebabkan syok. Apapun penyebabnya, temuan konsisten termasuk hipotensi (SBP <90 mmHg), penurunan cardiac index (CI <2,2 l/menit), takikardi (heart rate, HR, >100 denyutan/menit), dan output urine yang kecil (<20 ml/jam).
2. Penaksiran non-invasif BP menggunakan sphygmomanometer dan stetoskop bisa tidak akurat pada kondisi syok.
3. Kateterisasi arteri pulmonal menggunakan kateter Swan-Ganz sering dilakukan sebagai monitoring invasif untuk banyak parameter cardiac. Kateter ini dimasukkan melalui vena subclavia atau jugular interna melewati vena cava superior, atrium kanan, dan ventrikel, menuju arteri pulmonal. Kateter Swan-Ganz bisa digunakan untuk menentukan central venus pressure (CVP); tekanan arteri pulmonal; cardiac output; dan pulmonary artery occlusive pressure (PAOP), pengukuran kasar pada volume diastolik-akhir ventrikel kiri dan penentuan utama preload ventrikel kiri.
4. Cardiac output (2,5-3 l/menit) dan S_{VO_2} (70-75%) bisa sangat kecil pada pasien dengan kerusakan myocardial yang ekstensif.
5. Alkalosis pernafasan dihubungkan dengan rendahnya tekanan parsial O_2 (Pa_{O_2}) (25- 35 mmHg)

dan pH basa, tapi bikarbonat normal. Dua nilai pertama diukur dengan gas darah arteri, yang juga memberikan tekanan parsial karbon dioksida (P_{aCO_2}) dan Sa_{O_2} . Sa_{O_2} sirkulasi juga bisa diukur dengan oksimeter, yang merupakan metode non-invasif yang cukup akurat dan berguna.

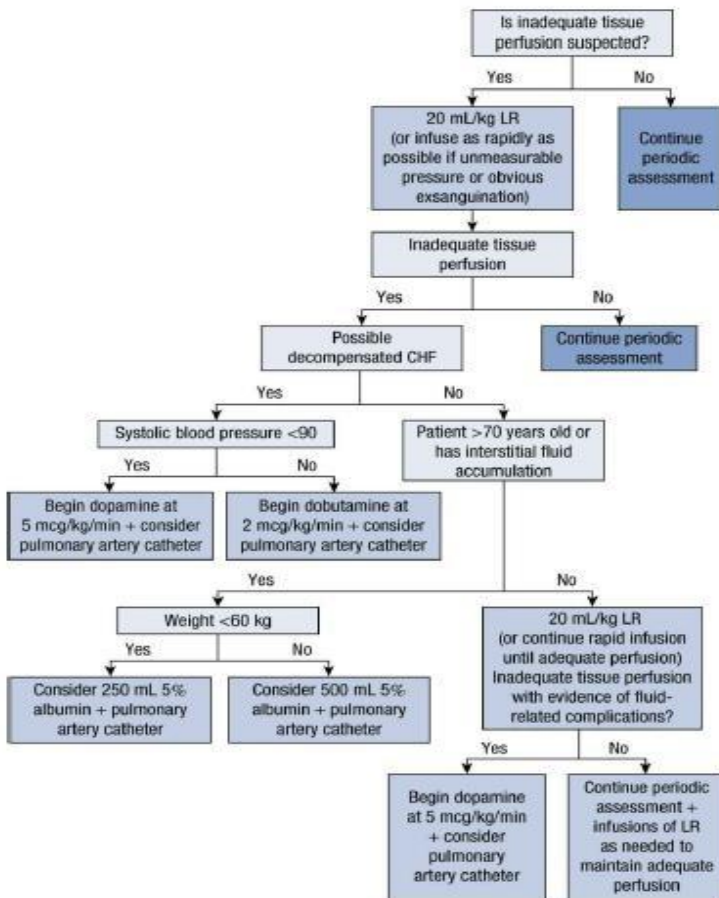
HASIL YANG DIINGINKAN

Tujuan selama resusitasi dari syok adalah untuk mencapai dan pertahankan mean arterial pressure (MAP) secara konsisten di atas 65 mm Hg sambil memastikan perfusi yang memadai untuk organ kritis. Tujuan utamanya adalah mencegah lebih jauh perkembangan penyakit dengan kerusakan organ berikutnya dan untuk membalikkan organ disfungsi yang sudah terjadi.

TERAPI

Terapi non Farmakologi

Terapi nonfarmakologis untuk syok tergantung pada peristiwa penyebab, meskipun langkah-langkah pendukung seperti jalan napas yang aman dengan oksigenasi yang sesuai berlaku untuk semua pasien. Untuk pasien dengan cedera traumatis yang lebih parah, tindakan tambahan akan mencakup operasi, stabilisasi fraktur, kontrol kehilangan darah dengan kompresi fisik atau kontrol bedah, dan hipotermia dapat memperburuk masalah lain seperti perdarahan. Untuk pasien dengan paparan panas, tindakan pendinginan harus dilakukan. Pasien dengan luka cedera termal harus ditutupi dengan pembalut steril yang dingin dan lembab sampai perawatan yang lebih pasti dapat terjadi.



Gambar : Protokol hipovolemia untuk orang dewasa. Protokol hipovolemia untuk orang dewasa. Saline normal (atau lebih rendah kristaloid isotonik yang mengandung klorida) dapat digunakan sebagai pengganti laktasi Solusi dering. Protokol ini tidak dimaksudkan untuk menggantikan atau menunda terapi seperti intervensi bedah atau produk darah untuk memulihkan pembawa oksigen kapasitas atau hemostasis. Untuk resusitasi pasien dengan trauma sebelumnya kontrol perdarahan, biasanya tidak lebih dari 1 L kristaloid harus diberikan awalnya dalam upaya untuk menggunakan jumlah minimal cairan yang diperlukan untuk mempertahankan perfusi dan tidak

memperburuk perdarahan. Jika tersedia, beberapa pengukuran bisa digunakan selain yang tercantum dalam algoritma, seperti arteri rata-rata rekaman kateter arteri tekanan atau pulmonal. Yang terakhir dapat digunakan untuk membantu dalam pilihan obat (misalnya, agen dengan efek pressor primer mungkin diinginkan pada pasien dengan curah jantung normal, sedangkan dopamin atau dobutamin dapat diindikasikan pada pasien dengan curah jantung suboptimal). Seharusnya dosis obat yang lebih rendah dalam algoritme ini seharusnya dipertimbangkan ketika kateterisasi arteri pulmonalis tidak tersedia.

RESUSITASI FLUIDA UNTUK SENGATAN HYPOVOLEMIC

1. Kristaloid: larutan kristaloid isotonik (0,9% sodium klorida atau larutan Ringer laktat) adalah cairan awal pilihan. Pilihan antara larutan normal saline dan Ringer laktat didasarkan pada preferensi dokter dan efek samping yang ditimbulkan. Kristaloid dapat diberikan secara cepat pada sebagian obat dan biaya yang digunakan juga rendah. Namun kerugiannya yaitu kristaloid menyebabkan edema paru karena pengenceran tekanan onkotik yang disebabkan oleh penggunaan volume cairan yang besar. Kristaloid diberikan pada kecepatan 500 hingga 2000 mL / jam, tergantung pada tingkat keparahan defisit, tingkat kehilangan cairan yang sedang berlangsung, dan toleransi terhadap volume infus. Biasanya 2 sampai 4 L kristaloid dapat menormalkan volume intravaskular.
2. Koloid: Albumin, pati hidroksietil, dan dekstran memiliki keuntungan yaitu waktu retensi intravaskular yang lama dibandingkan dengan kristaloid. Namun, koloid mahal dan dapat menyebabkan difungsi ginjal juga pendarahan.

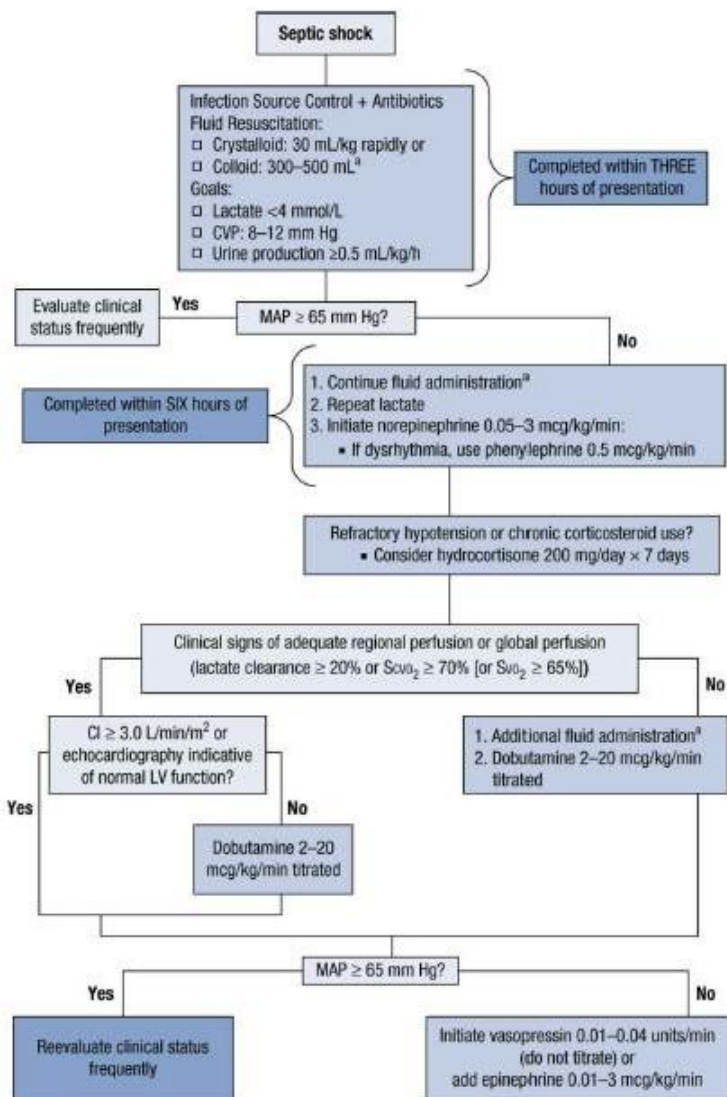
FDA menyimpulkan bahwa solusinya sebaiknya koloid tidak digunakan pada pasien dan menambahkan peringatan pada kotak pelabelan yang menggambarkan risiko kematian dan cedera ginjal parah.

3. Produk darah: Beberapa pasien memerlukan produk darah (darah merah kemasan, sel darah, plasma beku segar, atau trombosit) untuk memastikan kapasitas pembawa O₂, serta faktor pembekuan dan trombosit untuk hemostasis darah. Darah produk dapat dikaitkan dengan reaksi terkait transfusi, penyebaran virus, hipokalsemia akibat penambahan sitrat, meningkatkan viskositas darah peningkatan hematokrit supranormal, dan hipotermia dari kegagalan menjadi tepat solusi hangat sebelum pemberian.

Terapi Farmakologi

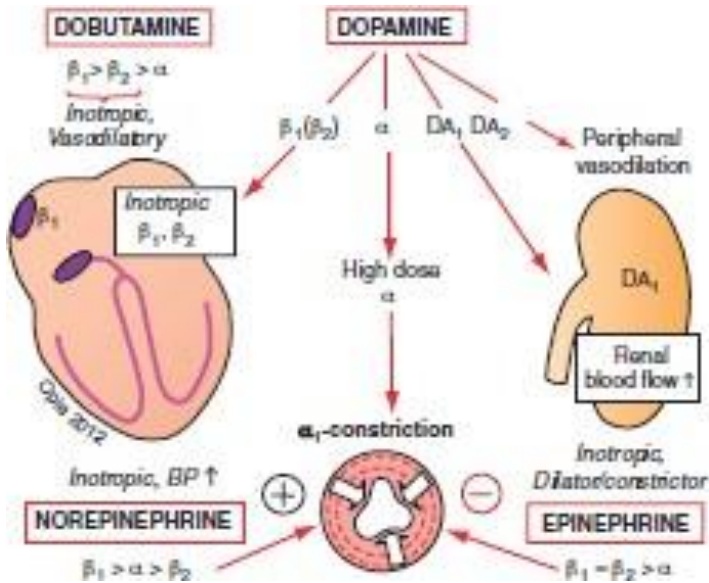
1. Syok hipovolemik: Agen inotropik dan vasopresor umumnya tidak diindikasikan untuk pengobatan awal syok hipovolemik (jika terapi cairan memadai), karena respons kompensasi tubuh adalah untuk meningkatkan CO dan resistensi perifer, mempertahankan tekanan darah. Penggunaan vasopresor sebagai pengganti cairan dapat memperburuk resistensi perifer. Karenanya, agen vasoaktif yang dapat memperbesar pembuluh darah perifer seperti dobutamine lebih disukai jika tekanan darah stabil dan cukup tinggi untuk mentolerir vasodilatasi. Vasopresor hanya digunakan sebagai tindakan sementara atau upaya terakhir ketika tindakan lain gagal mempertahankan perfusi.
2. Syok septik: Terapi hemodinamik awal untuk syok septik adalah pemberian cairan IV (30 mL / kg kristaloid), dengan tujuan agar cairan yang

digunakan bisa sesedikit mungkin, CVP terendah untuk mencapai perfusi organ akhir (tujuan yang disarankan CVP = 8 hingga 12 mm Hg atau 15 mm Hg pada pasien atau pasien yang berventilasi mekanis dengan distensi abdomen atau disfungsi ventrikel yang sudah ada sebelumnya). Lebih dari 30 mL / kg cairan kristaloid mungkin diperlukan untuk mendapatkan MAP, terbalik global hipoperfusi (pembersihan laktat, SCVO₂ ≥70%), atau mencapai indikasi klinis perfusi organ spesifik regional (misalnya, produksi urin). Karena itu, fluida dinamis respons dan penilaian klinis harus sering terjadi setelah setiap tantangan cairan. Rekomendasi saat ini adalah untuk mengukur serum laktat dan memberikan 30 mL / kg kristaloid untuk hipotensi dalam waktu 3 jam presentasi dan dapatkan MAP ≥65 mm Hg dengan vasopresor, menilai kembali status volume, dan mengukur kembali serum laktat jika laktat awal meningkat dalam 6 jam presentasi. Meskipun kristaloid dan koloid dianggap setara untuk resusitasi syok, kristaloid adalah umumnya lebih disukai daripada koloid (karena ketersediaan siap dan biaya lebih rendah) kecuali pasien berisiko mengalami efek samping dari redistribusi cairan IV ke ekstrasvaskular jaringan atau dibatasi cairan.



Gambar : Algoritma Terapi Syok Septik. Algoritma untuk manajemen resusitasi syok septik. Dimaksudkan untuk digunakan bersama dengan penilaian klinis, hemodinamik, parameter pemantauan, tujuan perfusi global dan regional, dan akhir terapi poin.

OBAT ANTI SYOK



Gambar : Efek reseptor-spesifik fisiologis dan farmakologis katekolamin

a. Norepinephrin

Norepinephrin adalah terapi lini pertama untuk syok septik karena secara efektif meningkatkan MAP. Norepinephrin memiliki aktivitas agonis α_1 yang kuat dan efek agonis β_1 yang kurang kuat sehingga dapat mempertahankan efek vasodilatasi yang lemah dari stimulasi reseptor β_2 . Norepinephrin sediaan infus dimulai pada dosis 0,05 hingga 0,1 mcg / kg / menit dan dengan cepat dititrasi untuk tujuan yang telah ditentukan MAP (biasanya setidaknya 65 mm Hg), peningkatan perfusi perifer (untuk mengembalikan produksi urin atau menurunkan laktat darah), dan pencapaian oksigen sementara tidak membahayakan indeks jantung. Norepinephrin 0,01 sampai 2 mcg / kg /

menit meningkatkan parameter hemodinamik hingga nilai "normal" pada kebanyakan pasien dengan syok septik. Seperti vasopresor lainnya, dosis norepinefrin melebihi yang direkomendasikan oleh kebanyakan referensi sering dibutuhkan pada pasien yang kritis dengan syok septik untuk mencapai tujuan yang telah ditentukan.

b. Phenylephrin

Fenilefrin adalah agonis α_1 murni; pada sepsis, phenylephrin meningkatkan MAP dengan meningkatkan indeks jantung melalui peningkatan aliran balik vena ke jantung (peningkatan CVP dan indeks stroke) dan dengan bertindak sebagai inotrop positif. Phenylephrine 0,5 hingga 9 mcg / kg / mnt, digunakan sendiri atau dalam kombinasi dengan dobutamin atau dosis rendah dopamin, meningkatkan tekanan darah dan kinerja miokard dalam resusitasi cairan pasien septik. Efek samping, seperti tachydysrhythmias, jarang terjadi, terutama ketika digunakan sebagai agen tunggal atau pada dosis yang lebih tinggi, karena tidak memiliki aktivitas agonis β_1 -adrenergik. Fenilefrin dapat menjadi alternatif yang bermanfaat di Indonesia yang tidak dapat mentoleransi takikardia atau takikardiritmia dari dopamin atau norepinefrin dan pada pasien yang refrakter terhadap dopamin atau norepinefrin.

c. Epinephrin

Epinefrin menggabungkan efek α - dan β -agonis; epinephrin merupakan pilihan yang dapat diberikan kepada pasien dengan syok septik karena kombinasi vasokonstriktor dan efek inotropik, tetapi dikaitkan dengan tachydysrhythmias dan peningkatan laktat. Oleh karena itu, epinephrin sebagai terapi lini kedua atau sebagai terapi tambahan untuk norepinefrin. Laju infus 0,04 hingga 1 mcg / kg / menit dapat meningkatkan hemodinamik dan oksigen transpor

variabel ke nilai supranormal tanpa efek samping pada pasien septik tanpa penyakit arteri koroner. Dosis besar (0,5–3 mcg / kg / menit) sering diberikan pada pasien. Dosis yang lebih kecil (0,10–0,50 mcg / kg / menit) efektif ketika epinefrin digunakan ditambahkan ke vasopresor dan inotrop lainnya. Pasien yang lebih muda tampak merespons dengan lebih baik ke epinefrin, karena reaktivitas β -adrenergik yang lebih besar. Epinefrin dapat digunakan sebagai vasopresor lini kedua sebagaimana ditambahkan norepinefrin pada pasien dengan syok septik refrakter terhadap pemberian cairan. Meskipun secara efektif meningkatkan CO dan CO₂, dapat memiliki efek buruk pada sirkulasi splanknik.

d. Dopamin

Dopamin umumnya tidak seefektif norepinefrin dan epinefrin dalam mencapai MAP pada pasien dengan syok septik. Dopamin dosis 5 hingga 10 mcg / kg / menit meningkatkan indeks jantung dengan meningkatkan kontraktilitas dan detak jantung, terutama dari efek β_1 -nya. Ini meningkatkan MAP dan SVR karena keduanya meningkat CO dan, pada dosis yang lebih tinggi (> 10 mcg / kg / mnt), efek agonis α_1 nya. Utilitas klinis dopamin terbatas karena dosis besar sering diperlukan untuk mempertahankannya CO dan MAP. Pada dosis melebihi 20 mcg / kg / menit, peningkatan kinerja jantung dan hemodinamik regional terbatas. Penggunaan dopamin sering mengakibatkan takikardia dan takikrisitmia, yang dapat menyebabkan miokard iskemia. Dopamin harus digunakan dengan hati-hati pada pasien dengan peningkatan preload karena itu dapat memperburuk edema paru.

e. Dobutamin

Dobutamine adalah inotrop dengan sifat vasodilatasi (“inodilator”). Itu digunakan untuk

meningkatkan indeks jantung, biasanya sebesar 25% hingga 50%. Dobutamine harus dimulai dengan dosis mulai 2,5 hingga 5 mcg / kg / menit. Meskipun respon dosis dapat dilihat, dosis yang lebih besar dari 5 mcg / kg / menit dapat menyebabkan efek terbatasnya transportasi oksigen dan hemodinamik sehingga dapat meningkatkan efek yang merugikan pada jantung. Jika diberikan kepada pasien yang kehabisan intravaskular, dobutamin akan menyebabkan hipotensi dan takikardia refleksif.

f. Vasopresin

Vasopresin menyebabkan peningkatan parameter hemodinamik yang cepat dan berkelanjutan dengan dosis tidak melebihi 0,04 unit / menit. Dosis di atas 0,04 unit / menit dikaitkan dengan perubahan negatif pada CO dan perfusi mukosa mesenterika. Oleh karena itu, vasopresin harus digunakan dengan sangat hati-hati pada pasien syok septik dengan disfungsi jantung. Efek samping seperti iskemia jantung jarang terjadi jika digunakan dosis yang rendah. Oleh karena itu, penggunaan dosis tinggi pada pasien syok septik dengan disfungsi jantung memerlukan pengawasan yang ekstra. Untuk meminimalkan efek samping dan memaksimalkan efek terapi, gunakan vasopresin sebagai terapi tambahan untuk agen adrenergik katekolamin daripada sebagai lini pertama terapi atau terapi penyelamatan, dan batasi dosis hingga 0,03 hingga 0,04 unit / menit. Vasopresin harus digunakan ketika respons terhadap satu atau dua agen adrenergik tidak memadai atau sebagai metode untuk mengurangi dosis terapi tersebut. Pada jam pertama pemakaian vasopresin harus diperhatikan tekanan darah, di mana pada saat itu dosis agen adrenergik harus dikurangi dengan tetap mempertahankan MAP. Hentikan vasopresin ketika dosis adrenergik telah diminimalkan (dopamin

≤ 5 mcg / kg / mnt, norepinefrin ≤ 0.1 mcg / kg / mnt, fenilefrin ≤ 1 mcg / kg / mnt, epinefrin $\leq 0,15$ mcg / kg / mnt).

g. Kortikosteroid

Kortikosteroid dapat digunakan pada pasien syok septik saat adanya insufisiensi adrenal (misalnya pasien yang menerima terapi kortikosteroid jangka panjang untuk terapi lain namun tidak diindikasikan untuk sebelum timbulnya syok), ketika dosis vasopresor meningkat, atau ketika diberikan terapi vasopresor namun tidak menghasilkan efek. Penilaian fungsi adrenal untuk terapi ini tidak dianjurkan. Efek samping yang ditimbulkan sedikit karena kortikosteroid diberikan untuk waktu yang singkat, biasanya 7 hari. Secara akut, BUN tinggi, jumlah sel darah putih, glukosa, dan natrium dapat terjadi peningkatan. Secara umum, terapi syok septik dengan kortikosteroid meningkatkan variabel hemodinamik dan menurunkan dosis vasopresor katekolamin dengan efek minimal atau tidak merugikan keamanan pasien.

Golongan	Contoh	Mekanisme	Dosis	Efek Samping
	Dopamin	<p>Mekanisme Aksi. Merangsang reseptor adrenergik dan dopaminergik ,dosis rendah terutama merangsang dopaminergik dan menghasilkan vasodilatasi ginjal dan mesenterika, dosis yang lebih tinggi juga merangsang dopaminergik dan beta1-adrenergik dan menghasilkan stimulasi jantung dan vasodilatasi ginjal; dosis besar merangsang reseptor alfa-adrenergik</p>	<p>0,5 sampai 2 mcg / kg /menit KK</p>	<p>Kardiovaskular : Denyut ektopik, takikardia, nyeri angina, palpitasi, hipotensi, vasokonstriksi Sistem saraf pusat:Sakit kepala Gastrointestina l: Mual dan muntah Pernafasan: Dispnea</p>

		Debuta min	Merangsang reseptor beta1-adrenergik, menyebabkan peningkatan kontraktilitas dan detak jantung, dengan sedikit efek pada reseptor beta2 atau alpha	2.5–15 mcg/kg/ min	Kardiovaskular : Peningkatan denyut jantung, peningkatan tekanan darah, peningkatan aktivitas ektopik ventrikel, hipotensi, denyut ventrikel prematur nyeri angina, nyeri dada spesifik, palpitasi Sistem saraf pusat: Demam, sakit kepala, paresthesia Endokrin & metabolisme: Sedikit penurunan kalium serum Gastrointestina l: Mual Hematologi:Tr ombositopenia Lokal: Flebitis, perubahan inflamasi lokal dan nyeri akibat infiltrasi, nekrosis kulit Neuromuskule r & rangka: Kram kaki ringan Pernafasan: Dispnea, kesulitan
--	--	---------------	--	--------------------------	--

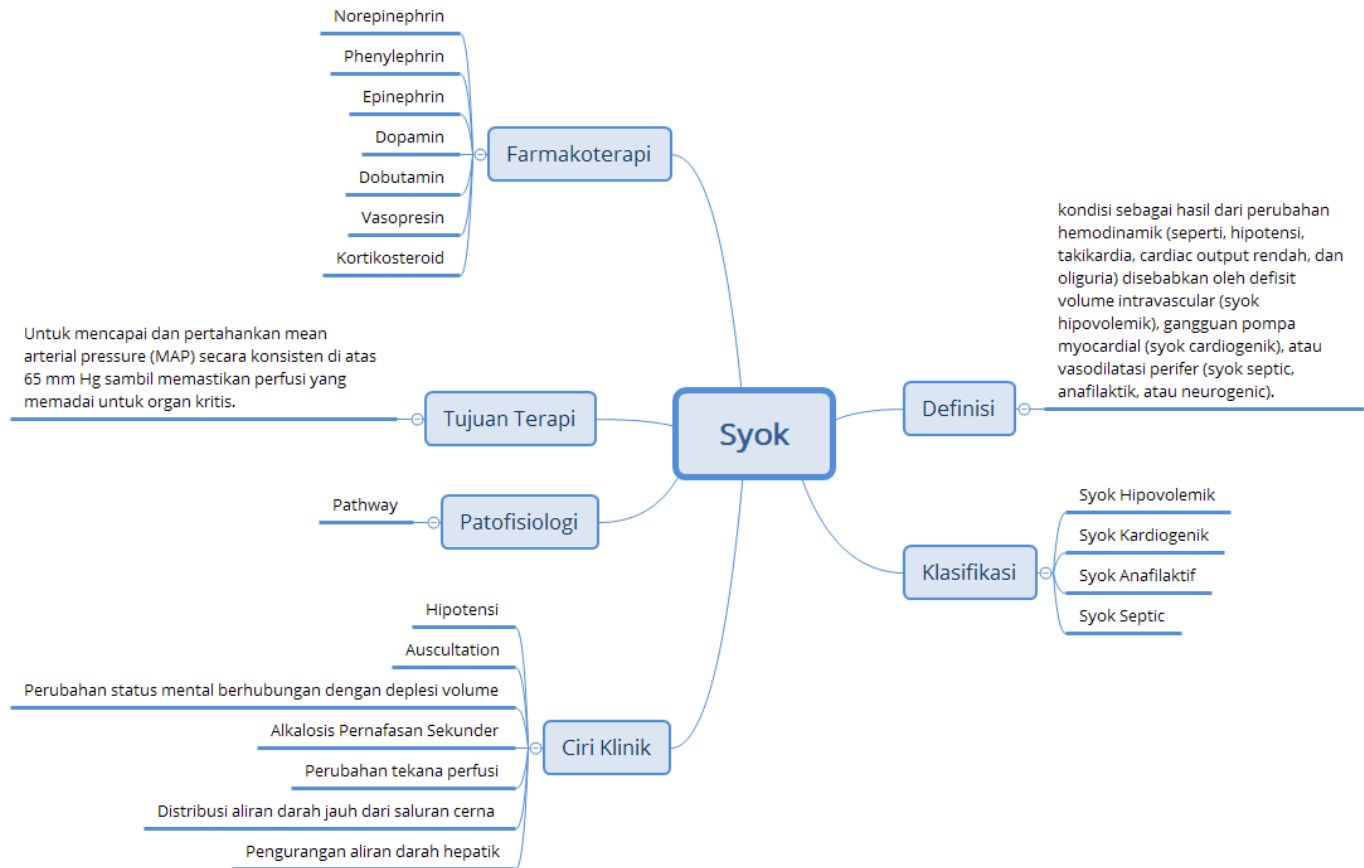
					pernapasan
--	--	--	--	--	------------

EVALUASI

1. Pantau pasien dengan penurunan volume pada tanda-tanda vital, ekskresi urin, status mental, dan pemeriksaan fisik.
2. Pemeriksaan jalur CVP memberikan perkiraan yang berguna (meskipun secara tidak langsung dan tidak sensitif) hubungan antara peningkatan tekanan atrium kanan dan CO.
3. Kateterisasi arteri pulmonalis untuk kasus syok yang rumit menggunakan terapi cairan dan pengobatan konvensional. Komplikasi terkait dengan pemasangan, pemeliharaan, dan pelepasan kateter termasuk kerusakan pada pembuluh dan organ selama pemasangan, aritmia, infeksi, dan kerusakan tromboemboli
4. Tes laboratorium untuk pemantauan syok yang berkelanjutan meliputi elektrolit dan fungsi ginjal tes (BUN dan kreatinin serum); CBC untuk menilai kemungkinan infeksi, pembawa O₂ kapasitas darah, dan perdarahan yang sedang berlangsung; PT dan aPTT untuk menilai kemampuan pembekuan; dan konsentrasi laktat dan defisit basa untuk mendeteksi perfusi jaringan yang tidak adekuat.
5. Pantau parameter kardiovaskular dan pernapasan secara terus-menerus. Perhatikan tren, bukan nomor CVP atau PAOP tertentu, karena interpatient variabilitas dalam respons.
6. Resusitasi cairan yang berhasil harus meningkatkan SBP (> 90 mm Hg), CI (> 2,2 L/ mnt / m²), dan keluaran urin (0,5-1 mL / kg / jam) sambil menurunkan SVR ke kisaran normal. MAP harus lebih besar dari 65 mm Hg untuk memastikan otak yang memadai dan tekanan perfusi koroner.
7. Volume intravaskular yang berlebihan ditandai oleh tekanan pengisian tinggi (CVP > 12–15 mm Hg, PAOP > 20–24 mm Hg) dan penurunan CO (<3,5

L/mnt). Jika volume kelebihan terjadi, berikan furosemide, 20 hingga 40 mg, dengan dorongan IV lambat untuk menghasilkan diuresis yang cepat dari volume intravaskular dan jantung melalui vena pelebaran.

8. Masalah koagulasi terutama terkait dengan rendahnya faktor pembekuan darah, serta faktor pembekuan endogen dan trombosit darah. Akibatnya, periksa panel koagulasi (PT, internasional rasio normalisasi [INR], dan aPTT) pada pasien yang menjalani penggantian 50% menjadi 100% volume darah dalam 12 hingga 24 jam.



DAFTAR PUSTAKA

- Adnyana, I. K., Andrajati, R., Setiadi, A. P., Sigit, J. I., Sukandar, E. Y. 2008. *ISO Farmakoterapi*. PT. ISFI Penerbitan: Jakarta
- Alwi, I., 2009. *Infark Miokard Akut Dengan Elevasi ST*. In: Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jakarta: Internapublishing, pp. 1741-56.
- Dennison-himmelfarb C., Handler J. and Lackland D.T., 2014, 2014 *Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8)*
- Dipiro, Cecily v. Et al. 2017. *Pharmacotherapy Handbook Tenth edition*. McGraw-Hill Education
- Edith A. Nutescu et al. 2016. Pharmacological anticoagulants used in the treatment of venous thromboembolism. *Journal Thromb Trombolisis*. 41:15-31.
- Ganiswara, S.G., 2000, *Farmakologi dan Terapi*, Edisi IV, 800, Bagian Farmakologi FKUI, Jakarta.
- Gersh, Brenard j. Opie, H Lionel. 2013. Drug For Heart 8th edition. *Philadephia*. Elsevier
- Jamie M Finley., and Glen T Schumock. 2013. Guidelines for Acute Decompensated Heart Failure Treatment. *The Annals of Pharmacotherapy*, Vol. 38
- Khan, M Gabrien. 2015. Cardiac Drug Therapy 8th Edition. Ottawa. Humanna Press Lullmann Heinz et all. 2005. Color Atlas Of Pharmacology. New York: Thieme Stuttgart Myers, Jr. 2015. Pathophysiology of venous thrombosis. *Phlebology*. 30 (1S):7-13
- Petr Ostadal. 2012. *Statins as first-line therapy for acute coronary syndrome*. *Clinical radiology*. 17 (4):227-236
- Rashid S, Kazmi and Bashir A, Lwaleed. 2011.

Newanticoagulants:how to deal with treatment failure and bleeding complications. *Journal of clinical pharmacology*. 72 (4) 593-603

Sarrafi, Mohammad and Robert W. 2011. Cardiorenal Syndrome in Acute Heart Failure Syndromes. *International Journal of Nephrolog*.

Apt. Ikhwan Yuda Kusuma, M.Si.



Lahir di Purwokerto, Jawa Tengah pada tanggal 12 Mei 1990. Gelar Sarjana Farmasi diraih pada tahun 2011 dari Jurusan Farmasi Universitas Jenderal Soedirman dan Profesi Apoteker diraih pada tahun 2013 dari Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

Pada tahun 2018 beliau telah menyelesaikan Pendidikan S-2 pada Sekolah Farmasi Institut Teknologi Bandung dengan gelar *Master of Science*. Beliau bekerja sebagai dosen di Program Studi Sarjana Farmasi Universitas Harapan Bangsa pada bagian Farmakologi dan Farmasi Klinik mulai tahun 2015 hingga sekarang dan menjabat sebagai Kaprodi. Selain itu, sebagai Pengurus Bidang Diklitbang Ikatan Apoteker Indonesia Pengurus Cabang Kabupaten Banyumas. Tahun 2019 beliau mendapat penghargaan sebagai delegasi dari Indonesia untuk mengikuti *Retooling Health Education System* di Melbourne, Australia, dan pemakalah oral terbaik nasional pada Pekan Ilmiah Daerah IAI Jawa Tengah pada tahun 2020

Apt. Peppy Octaviani DM, M.H., M.Sc., Apt



Lahir di Semarang, Jawa Tengah pada tanggal 12 Oktober 1984. Gelar Sarjana Farmasi diraih pada tahun 2006 dan Profesi Apoteker pada tahun 2007 dari Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Purwokerto. Pada tahun 2011 menyelesaikan Magister Hukum Kesehatan dari Universitas Jenderal

Soedirman, dan pada tahun 2015 beliau telah menyelesaikan Pendidikan S-2 di Universitas Gadjah Mada dengan gelar *Master of Science*. Beliau sebagai dosen di Program Studi Sarjana Farmasi Universitas Harapan Bangsa pada bagian Farmakologi dan Farmasi Klinik mulai tahun 2016 hingga sekarang. Beliau juga aktif dalam kepengurusan organisasi Ikatan Apoteker Indonesia Cabang Banjarnegara hingga sekarang, terakhir dibidang Advokasi periode 2018-2022.

Apt. Sunarti, S.Farm., M.Sc



Lahir di Klaten, Jawa Tengah pada tanggal 8 Desember 1984. Gelar Sarjana Farmasi diraih pada tahun 2007 dan Profesi Apoteker pada tahun 2008 dari Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta. Pada tahun 2014 beliau telah menyelesaikan Pendidikan S-2 di Universitas Gadjah Mada dengan gelar *Master of Science*. Beliau bekerja sebagai dosen di Program Studi Sarjana Farmasi Universitas Harapan Bangsa pada bagian Farmakologi dan Farmasi Klinik mulai tahun 2019 hingga sekarang. Sebelumnya beliau mengajar di Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta pada tahun 2011-2018 dan beberapa kampus swasta sebagai dosen tidak tetap.

Buku Saku

Farmakoterapi Jantung

Buku ini merupakan kumpulan materi berkaitan dengan farmakoterapi jantung, yang ditulis oleh penulis untuk memudahkan mahasiswa untuk mendapatkan gambaran mengenai penyakit jantung beserta terapinya dan dapat membantu menambah referensi dan bahan bacaan bagi mahasiswa ditengah keterbatasan sumber bacaan tentang farmakoterapi jantung dalam bahasa indonesia.



ISBN 978-602-60566-4-1



UHB Press

Universitas Harapan Bangsa

Jl. Raden Patah No. 100, Ledug, Kecamatan Kembaran Kabupaten
Banyumas, Jawa Tengah

(0281) 6843493 / Fax: (0281) 6843494 Email: lppm@uhb.ac.id