



PENYAKIT KARDIOVASKULAR

R. Rukma Juslim dan Fauna Herawati

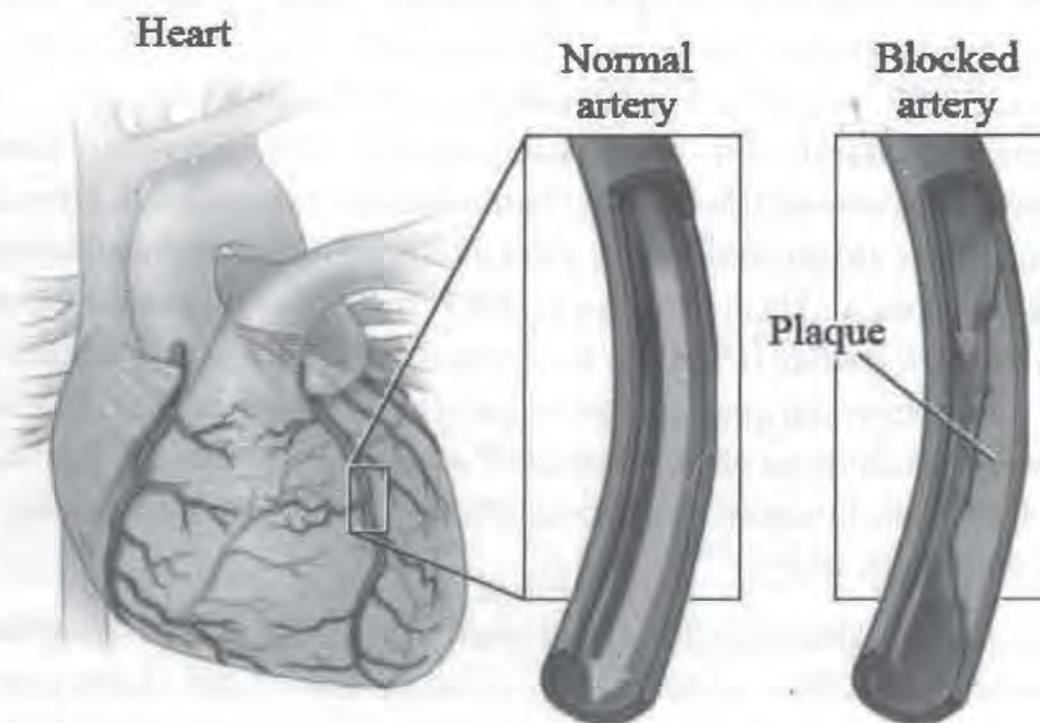
Penyakit kardiovaskular adalah sekelompok penyakit jantung dan pembuluh darah yang meliputi: penyakit jantung koroner (*coronary heart disease*), penyakit serebrovaskular (*cerebro-vascular disease*), penyakit arteri perifer (*peripheral arterial disease*), penyakit jantung rematik (*rheumatic heart disease*), penyakit jantung bawaan (*congenital heart disease*), trombosis vena dalam (*deep vein thrombosis*) dan emboli pulmonal (*pulmonary embolism*).¹ Berdasarkan *International Classification of Diseases (ICD-10)* edisi ke 10 tahun 2007, penyakit kardiovaskular digolongkan sebagai penyakit sistem sirkulasi darah dan termasuk penyakit tidak menular menurut pengelompokan penyakit Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) dan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) yang dilakukan oleh Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Hasil Riskesdas 2007 menyatakan bahwa proporsi penyakit tidak menular (PTM) di Indonesia pada tahun 2007 adalah 60%, dua kali lebih besar daripada proporsi penyakit menular (28%). Prevalensi PTM utama di Indonesia pada tahun 2007 adalah hipertensi 29,8%, diabetes melitus 1,1% (berdasarkan diagnosis tenaga kesehatan dan gejala), dan sindrom metabolik 18,8%.²

Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab utama kematian di dunia. Pada tahun 2004, sekitar 17,1 juta orang meninggal akibat penyakit kardiovaskular, sebanyak 7,2 juta di antaranya meninggal akibat penyakit jantung koroner dan 5,7 juta akibat stroke. Kematian yang disebabkan oleh

penyakit kardiovaskular ini lebih banyak terjadi pada negara-negara dengan penghasilan rendah dan sedang (82%), termasuk Indonesia. Berdasarkan data di Indonesia, penyakit kardiovaskular merupakan penyebab lebih dari 30% kematian pada semua usia dengan proporsi kematian akibat: (i) stroke sebesar 15,4%, (ii) hipertensi sebesar 6,8%, (iii) penyakit jantung koroner sebesar 5,1%, dan (iv) penyakit jantung sebesar 4,6%.² Jika tidak dilakukan tindakan pencegahan terhadap faktor risiko penyakit kardiovaskular, maka pada tahun 2030 jumlah orang yang meninggal akan meningkat sampai 23,6 juta, dan peningkatan jumlah kematian terbanyak akan terjadi di wilayah Asia Tenggara.

1.1 PENYAKIT JANTUNG KORONER

Penyakit jantung koroner seringkali dikaitkan dengan aterosklerosis. Aterosklerosis berasal dari bahasa Yunani, yaitu: *athero* yang berarti sejenis bubur atau pasta dan *sclerosis* yang berarti pengerasan. Aterosklerosis digambarkan sebagai penumpukan bahan lemak dan kolesterol yang berkonsistensi lunak dan/ atau kalsium yang mengeras di sepanjang dinding arteri. Bentuk ini dikenal dengan plak aterosklerosis (gambar 1.1). Plak ini akan menyumbat sebagian atau seluruh lumen arteri.



Gambar 1.1 Plak Aterosklerosis Arteri Jantung

Arteri yang tersumbat biasanya arteri yang berukuran sedang dan/atau besar. Pada dasarnya aterosklerosis adalah proses penyempitan perlahan-lahan lumen arteri akibat penumpukan lemak, proliferasi sel-sel otot polos, pembentukan kolagen yang meningkat, serta kalsifikasi. Pada jaman dahulu proses aterosklerosis dianggap sebagai proses degeneratif. Akan tetapi, saat ini diketahui bahwa progresivitas proses aterosklerosis dapat dikendalikan.

Proses aterosklerosis sudah dimulai sejak dini, ditandai dengan terbentuknya *fatty streak*. *Fatty streak* akan berkembang sejalan dengan usia. Progresivitas *fatty streak* untuk berkembang menjadi aterosklerosis, sangat dipengaruhi oleh ada tidaknya faktor-faktor risiko yang menyertainya. Semakin banyak faktor risiko yang mendasarinya akan menyebabkan semakin beratnya proses aterosklerosis.

Plak aterosklerosis yang kecil, yaitu dengan penyumbatan/stenosis kurang dari 50% dan bersifat stabil (tidak mudah ruptur), tidak menyebabkan gangguan aliran darah koroner sehingga tidak menyebabkan gangguan kebutuhan oksigen otot jantung (miokard). Hal ini dikenal dengan penyakit jantung koroner subklinis. Pada kondisi ini belum terjadi proses iskemia miokard. Plak aterosklerosis yang bertambah besarnya akan membentuk trombus intrakoroner yang berakibat rupturnya plak tersebut. Dengan demikian, akan terjadi gangguan pada aliran darah koroner yang dikenal dengan proses iskemia miokard (penyakit jantung iskemik). Ketidakseimbangan antara kebutuhan oksigen dan pemakaian oksigen miokard akan menimbulkan keluhan angina. Berkurangnya oksigen secara absolut akan menyebabkan keluhan angina saat istirahat (angina pectoris tidak stabil) dan bila disertai dengan nekrosis miokard yang mendadak disebut infark miokard akut (IMA). Sementara itu, berkurangnya pasokan oksigen yang relatif akan mengakibatkan meningkatnya kebutuhan oksigen miokard dan menimbulkan keluhan hanya pada saat beraktivitas (angina pectoris stabil), tanpa disertai nekrosis miokard.

1.1 FAKTOR RISIKO

Faktor risiko penyakit kardiovaskular ada yang tidak dapat dimodifikasi dan ada yang dapat dimodifikasi. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi, antara lain: usia, jenis kelamin, riwayat penyakit keluarga, dan ras. Sedangkan, faktor risiko penyakit kardiovaskular

yang dapat dimodifikasi, antara lain: hipertensi, profil lipid yang buruk, merokok, kurangnya aktivitas fisik, obesitas, diabetes melitus, konsumsi makanan berlemak, dan konsumsi alkohol berlebih. Faktor risiko penyakit kardiovaskular bersifat kumulatif, artinya semakin banyak faktor risiko yang dimiliki, maka risiko untuk menderita penyakit kardiovaskular semakin tinggi.

Berdasarkan pustaka lainnya, faktor risiko penyakit jantung koroner dapat diklasifikasikan menjadi faktor risiko *major-independent*, kondisional, dan pencetus. Faktor-faktor risiko *major-independent* penyakit jantung koroner (PJK) adalah hipertensi, diabetes mellitus (DM), kebiasaan merokok, tingginya kadar kolesterol total dan kolesterol LDL, serta rendahnya kadar kolesterol HDL serum; sedangkan faktor-faktor lainnya yang berhubungan dengan peningkatan risiko PJK adalah faktor risiko kondisional (*conditional risk factors*) dan faktor risiko pencetus (*predisposing risk-factors*).³ Detail ketiga faktor risiko tersebut dapat dilihat pada tabel 1.1.

Faktor-faktor risiko kondisional berhubungan dengan peningkatan risiko PJK, walaupun kontribusinya terhadap faktor risiko PJK belum jelas dibuktikan. Faktor-faktor risiko pencetus adalah faktor-faktor yang jelas memperburuk pengaruh faktor-faktor risiko *major-independent*. Dua di antaranya yaitu: obesitas sentral dan aktifitas fisik yang rendah. Akan tetapi, *American Heart Association* memasukkan obesitas sentral dan aktivitas fisik yang rendah sebagai faktor risiko *major independent*.

Hubungan kuantitatif antara faktor-faktor risiko tersebut diuraikan dengan jelas oleh studi Framingham dan beberapa penelitian lainnya. Berbagai penelitian tersebut menunjukkan bahwa faktor-faktor risiko itu bersifat aditif. Jadi jumlah faktor risiko total seseorang ditentukan oleh keseluruhan faktor risiko yang dimilikinya.

Sebagian faktor risiko di atas telah menjalani evaluasi melalui penelitian klinis sampai diketahui responnya terhadap pengobatan. Beberapa faktor risiko lainnya belum dievaluasi melalui studi klinis sehingga respons terhadap pengobatan hanya dapat diperkirakan dari berbagai studi observasional. Tabel 1.2 menunjukkan tingkat respon terhadap intervensi faktor-faktor risiko.

Tabel 1.1 Faktor Risiko Penyakit Jantung Koroner³

Faktor risiko <i>major independent</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensi • Diabetes melitus • Kebiasaan merokok • Tingginya kadar kolesterol total serum • Tingginya kadar LDL total serum • Rendahnya kadar kolesterol HDL
Faktor risiko kondisional (<i>conditional risk factors</i>)
<ul style="list-style-type: none"> • Tingginya kadar trigliserida serum • Kolesterol LDL partikel kecil-padat • Hiperhomosisteinemia • Tingginya kadar lipoprotein-a [Lp(a)] • Petanda inflamasi (<i>C-reactive protein</i>) • Faktor-faktor trombolitik
Faktor risiko pencetus (<i>predisposing risk factors</i>)
<ul style="list-style-type: none"> • Obesitas • Obesitas abdominal (sentral) • Aktivitas fisik yang rendah • Riwayat keluarga menderita PJK • Karakteristik etnis • Faktor psikososial

Keterangan:

HD = *high density lipoprotein*, LDL = *low density lipoprotein*, PJK = penyakit jantung koroner

Menurut *National Cholesterol Education Program* (NCEP) III, beberapa dari faktor risiko kategori II dan III disebut sebagai *emerging risk factors*. Yang dimaksud dengan *emerging risk factors* adalah belum adanya bukti yang kuat untuk mendukung hubungan antara modifikasi faktor risiko dengan penurunan kejadian PJK sehingga kekuatannya dalam memprediksi kejadian PJK di masa depan masih sangat terbatas.

Secara garis besar, *emerging risk factors* dapat dibagi menjadi 3 kategori, yaitu: faktor risiko lipid, faktor risiko nonlipid, dan penyakit aterosklerosis subklinis. Kategori faktor risiko lipid, antara lain: trigliserida, lipoprotein remnan, Lp(a), LDL partikel kecil-padat, subspecies HDL (HDL2 dan HDL3), ApoB dan ApoA1, serta rasio kolesterol total-HDL. Faktor risiko nonlipid,

meliputi: homosistein, faktor trombogenik, *high-sensitivity C-reactive protein* (hs-CRP), dan *impaired fasting plasma glucose*. Penyakit aterosklerosis subklinis meliputi beberapa pemeriksaan seperti *ankle brachial blood pressure index* (ABPI) untuk mengetahui penyakit pembuluh darah perifer pada ekstremitas bawah, tes iskemia otot jantung (*treadmill*, stres ekokardiografi), tes plak aterosklerosis (sonografi karotis, pengukuran kalsium koroner melalui *electron beam computed tomography*).

Tabel 1.2. Klasifikasi Faktor-Faktor Risiko Berdasarkan Tingkat Respon terhadap Intervensi ⁴

Klasifikasi	Faktor-faktor risiko
Kategori 1 Intervensi terbukti menurunkan risiko	Kebiasaan merokok, LDL, diet tinggi kolesterol, hipertensi, hipertrofi ventrikel kiri
Kategori 2 Intervensi sangat mungkin menurunkan risiko	Diabetes mellitus, HDL, aktifitas fisik yang kurang, trigliserida, LDL partikel kecil-padat, obesitas, pasca menopause
Kategori 3 Modifikasi faktor risiko mungkin menurunkan risiko	Psikososial, lipoprotein-a [Lp(a)], homosistein, stres oksidatif, kebiasaan minum alkohol
Kategori 4 Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi	Usia, jenis kelamin pria, riwayat PJK dini dalam keluarga

Keterangan:

HDL = *high density lipoprotein*, LDL = *low density lipoprotein*, PJK = penyakit jantung koroner

Hasil Riskesdas menunjukkan bahwa makanan merupakan salah satu faktor risiko penyakit kardiovaskular di Indonesia. Mayoritas (93,6%) masyarakat Indonesia berisiko terkena penyakit kardiovaskular karena konsumsi buah dan sayur yang tidak cukup, terutama pada masyarakat berusia lebih dari 10 tahun. Selain itu, konsumsi makanan manis juga berkontribusi terhadap penyakit kardiovaskular.² Detail prevalensi faktor risiko tersebut dapat dilihat pada tabel 1.3.

Tabel 1.3. Prevalensi Nasional Faktor Risiko Penyakit Kardiovaskular di Indonesia pada Tahun 2007 ²

Faktor risiko	Prevalensi (%)
Hipertensi, pada penduduk berusia >18 tahun	29,8%
Konsumsi makanan asin, pada penduduk berusia ≥10 tahun	24,5%
Konsumsi makanan berlemak, pada penduduk berusia ≥10 tahun	12,8%
Merokok setiap hari, pada penduduk berusia >10 tahun	23,7%
Perilaku merokok, pada penduduk berusia >15 tahun	33,4%
Kurang aktivitas fisik, pada penduduk berusia >10 tahun	48,2%
Obesitas umum (berat badan lebih dan obese), pada penduduk berusia ≥15 tahun	19,1%
Obesitas sentral (LP pria >90cm, LP wanita >80cm), pada penduduk berusia ≥15 tahun	18,8%
Konsumsi makanan manis, pada penduduk berusia ≥10 tahun	65,2%
Kurang makan buah dan sayur, pada penduduk berusia >10 tahun	93,6%

Keterangan:

BB = berat badan, LP = lingkar pinggang, individu obes adalah individu yang berat badannya lebih dari 10% berat badan ideal atau BMI >25kg/m².

Penilaian Faktor Risiko Penyakit Jantung Koroner

Banyak penelitian membuktikan bahwa perhitungan perkiraan risiko individu sebaiknya didasarkan pada data epidemiologi risiko dan prevalensi penyakit kardiovaskular di negara tersebut.^{1,5,6} Perhitungan perkiraan risiko tertua adalah *Framingham score* yang didasarkan pada data epidemiologi penduduk kota Framingham, Massachusetts, Amerika Serikat.^{7,8} Penelitian *Framingham Heart Study* yang dilakukan pada tahun 1948 telah mengilhami banyak penelitian tentang epidemiologi/ prevalensi penyakit kardiovaskular dan efektivitas berbagai intervensi faktor risiko untuk tindakan pencegahan, serta model-model perhitungan perkiraan risiko di berbagai negara, misalnya: (i) *QRISK calculator* yang diterbitkan oleh University of Nottingham dan EMIS (*Egton Medical Information Systems*) versi 2 tahun 2010, yang disesuaikan berdasarkan populasi di Inggris baik kaukasian (ras 'kulit putih') maupun beberapa ras minoritas di Inggris,

misalnya Indian, Pakistan, Bangladesh, Chinese, Black Caribbean, Black African dan Irish⁵; (ii) ASSIGN score yang diterbitkan oleh *Dundee University*, pada tahun 2006 di Skotlandia di mana perhitungan ini menambahkan faktor sosial ekonomi (dengan mencantumkan kode pos wilayah) dan riwayat penyakit kardiovaskular anggota keluarga⁹; (iii) *Reynolds Risk Score* yang didanai oleh Donald W. Reynolds Foundation dan *National Heart Lung and Blood Institute* yang menambahkan dua faktor risiko, yaitu: pemeriksaan hsCRP (*high-sensitivity C-reactive protein*) dan riwayat penyakit kardiovaskular anggota keluarga.¹⁰ *World Health Organization* (WHO) juga mengembangkan perhitungan perkiraan risiko untuk berbagai negara, termasuk Indonesia, berdasarkan data epidemiologi di negara masing-masing. Dalam mengembangkan perhitungan perkiraan risiko tersebut, WHO memper-timbangkan keterbatasan pemeriksaan laboratorium di negara-negara berpeng-hasilan rendah (*low income country*).

Penilaian Perkiraan Risiko untuk Populasi Indonesia

Berdasarkan tingkatan angka kematian akibat penyakit kardiovaskular, WHO membagi Asia Tenggara menjadi dua wilayah, yaitu: *subregion B* atau *mortality strata B* (*low child mortality and low adult mortality*) yang tingkatan angka kematiannya rendah dan *subregion D* atau *mortality strata D* (*high child mortality and high adult mortality*) yang tingkatan angka kematiannya tinggi. Indonesia adalah satu dari tiga negara anggota WHO di Asia Tenggara, bersama-sama dengan Sri Lanka dan Thailand, dengan prevalensi kematian akibat penyakit kardiovaskular yang rendah atau negara *subregion B* (menurut *World Health Report 2002*).¹ Distribusi populasi Asia Tenggara *subregion B* pada tiap-tiap kategori risiko dapat dilihat pada tabel 1.4.

Meskipun pada tahun 2002, Indonesia termasuk dalam kelompok Asia Tenggara *subregion B* yang mempunyai angka kematian rendah akibat penyakit kardiovaskular, tetapi hasil Riskesdas tahun 2007 menunjukkan bahwa angka kematian akibat penyakit kardiovaskular di Indonesia (3.190 per 100.000 penduduk) lebih tinggi daripada angka kematian di negara-negara dengan angka kematian tinggi (542-1.894 per 100.000 penduduk) akibat penyakit kardiovaskular dalam *World Health Report 2002*.^{1,2,11} Selain itu, ada peningkatan prevalensi beberapa faktor risiko, misalnya penyakit hipertensi mulai dijumpai pada usia muda 15-17 tahun (8,3%), perilaku

merokok kelompok penduduk berusia >15 tahun cenderung meningkat, dari 32,0% menjadi 33,4%.^{1,2} Dengan demikian, penilaian perkiraan faktor risiko penyakit kardiovaskular yang ada, misalnya *Framingham score*, *QRISK calculator*, *ASSIGN score*, maupun diagram perkiraan risiko WHO untuk Asia Tenggara *subregion B* kurang akurat apabila diterapkan untuk populasi Indonesia. Hal ini dikarenakan penilaian perkiraan faktor risiko yang menggunakan *Framingham score* disusun berdasarkan data epidemiologi ras kaukasian penduduk kota Framingham, sedangkan penilaian perkiraan faktor risiko penyakit kardiovaskular yang diterbitkan oleh WHO untuk Asia Tenggara *subregion B* menggunakan data epidemiologi Indonesia 8 tahun yang lalu.

Tabel 1.4. Distribusi Populasi Asia Tenggara, Subregion B yang Mempunyai Prevelansi Kematian Rendah Akibat Penyakit Kardiovaskular pada tiap-tiap Kategori Risiko¹

Kategori Risiko	Pria				Wanita			
	Usia (tahun)				Usia (tahun)			
	<50	50-59	60-69	>70	<50	50-59	60-69	>70
<10%	97,43%	85,78%	56,81%	32,84%	98,71%	89,35%	67,86%	41,82%
10-19,9%	1,54%	6,60%	22,50%	35,43%	1,06%	6,52%	12,54%	29,34%
20-29,9%	0,65%	3,48%	10,47%	18,20%	0,02%	2,11%	10,28%	15,55%
30-39,9%	0,17%	2,04%	4,68%	5,70%	0,15%	1,35%	4,50%	8,98%
≥40%	0,2%	2,09%	5,55%	7,84%	0,07%	0,67%	4,82%	4,31%

1.3 PENATALAKSANAAN RISIKO PENYAKIT KARDIOVASKULAR

Penilaian perkiraan faktor risiko kardiovaskular digunakan untuk menentukan jenis intervensi awal dan kapan intervensi tersebut diberikan kepada individu yang belum pernah mengalami penyakit kardiovaskular dan belum pernah minum obat apapun. Untuk semua wilayah, WHO mengelompokkan individu berdasarkan perkiraan risiko mengalami kejadian atau kematian akibat penyakit kardiovaskular dalam 10 tahun yang akan datang menjadi empat kategori, yaitu: (i) risiko rendah, dengan probabilitas <10%, (ii) risiko sedang, dengan probabilitas 10 - 20%, (iii) risiko tinggi, dengan probabilitas 20 - 30%, dan (iv) risiko sangat tinggi, dengan

probabilitas >30%. Intervensi diberikan terutama kepada individu yang berisiko tinggi/sangat tinggi mengalami kejadian atau bahkan kematian akibat penyakit kardiovaskular. Untuk individu yang sudah mengalami penyakit jantung koroner, penyakit pembuluh darah serebral dan perifer, intervensi harus diberikan tanpa memperhatikan hasil penilaian perkiraan risiko karena individu tersebut sudah termasuk individu berisiko tinggi karena penyakit yang dideritanya.¹

Awal dari penatalaksanaan faktor-faktor risiko kardiovaskular adalah intervensi terhadap pola hidup yang lebih dikenal dengan istilah *life style modification* (LSM). Yang termasuk dalam perubahan pola hidup adalah: diet, olah raga yang teratur, mempertahankan berat badan (BB) yang ideal, menghindari rokok dan konsumsi alkohol yang berlebihan.

Intervensi diet merupakan elemen yang penting dalam LSM. Intervensi diet yang dimaksud meliputi: mengurangi konsumsi lemak jenuh (hingga <7% dari kebutuhan kalori harian) dan kolesterol (hingga <200mg/hari), meningkatkan konsumsi serat yang dapat larut (*soluble fiber*, 10–25 g/hari), serta mengurangi asupan garam dapur (hingga maksimal 1,5 g/hari). Bila ingin mengonsumsi lemak, jenis yang dipilih adalah asam lemak tak jenuh tunggal (*monounsaturated fatty acid*) yang banyak terdapat pada minyak zaitun maupun minyak kanola. Buah dan sayur-sayuran harus dikonsumsi setiap hari. Konsumsi daging berwarna merah, manisan, maupun makanan atau minuman olahan yang mengandung gula harus dikurangi.

Olahraga yang teratur dapat dicapai dengan melakukan aktifitas fisik selama minimal 30 menit setiap kali latihan, minimal 3 kali dalam seminggu. Berat badan ideal dihitung dengan *body mass index* (BMI, dengan satuan kg/mm²), yang diperoleh melalui rumus BB (dalam kilogram) dibagi kuadrat TB (tinggi badan dalam meter). BMI ideal untuk orang Indonesia adalah 18,5–25 kg/m².

Mempertahankan tekanan darah di bawah 140/90 mmHg dan kadar gula darah dalam batas normal (puasa <126 mg/dL, 2 jam *post prandial* <140 mg/dL) merupakan target penatalaksanaan faktor risiko selanjutnya. Hal ini bisa dicapai melalui intervensi pola hidup dan, bila diperlukan, juga disertai dengan terapi farmakologis.

Khusus untuk kondisi dislipidemia, kolesterol LDL merupakan target utama untuk terapi dislipidemia, dimana penurunan kadar LDL bergantung pada faktor-faktor risiko yang dimiliki seseorang. Sebagai contoh, target penurunan LDL seorang penderita diabetes mellitus akan lebih rendah dibandingkan dengan yang tidak menderita penyakit tersebut. Adapun yang dipakai sebagai patokan untuk pencapaian target LDL kolesterol adalah berdasarkan *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III). Untuk meningkatkan kadar HDL yang rendah harus menggunakan terapi farmakologis berupa kombinasi antara statin dengan golongan niasin

Penatalaksanaan faktor risiko hipertensi harus bersifat komprehensif, tidak hanya sekedar memberikan obat-obat antihipertensi saja. Bila LSM sebagai langkah awal pengelolaan penderita hipertensi gagal, maka langkah selanjutnya adalah pemeriksaan kelainan target organ yang dapat terjadi akibat hipertensi, seperti pemeriksaan laboratorium, radiologis, mata, elektrokardiografi, serta neurologi. Ada tidaknya kelainan target organ sangat mempengaruhi strategi pengobatan. Tekanan darah penderita hipertensi yang mengalami kelainan target organ harus diturunkan hingga mencapai target yang lebih rendah dibandingkan dengan penderita hipertensi yang tidak mengalami kelainan target organ. Selain kelainan target organ, penyakit penyerta seperti diabetes mellitus juga mempengaruhi target penurunan tekanan darah.

Individu yang harus segera mendapat intervensi tanpa memperhatikan nilai perkiraan risiko adalah apabila (i) tekanan darah $\geq 160/100$ mmHg atau tekanan darah $< 160/100$ mmHg yang disertai dengan kerusakan organ target, (ii) kadar kolesterol total dalam darah ≥ 320 mg/dL (8 mmol/L), dan (iii) individu risiko sangat tinggi/tinggi dengan kadar glukosa puasa > 108 mg/dL (6 mmol/L).¹ Intervensi yang harus diberikan pada semua kategori risiko adalah: (i) berhenti merokok, (ii) diet rendah lemak, rendah garam (< 5 g/hari), kaya buah dan sayur (sedikitnya 400 g/hari), (iii) olahraga sedang (misalnya, jalan cepat) selama sedikitnya 30 menit per hari pada waktu senggang, aktif bergerak dalam mengerjakan kegiatan sehari-hari dan bekerja, dan (iv) berusaha untuk menjaga berat badan tetap ideal melalui diet dan aktivitas fisik.¹ Jenis intervensi yang diberikan pada berbagai kategori risiko dapat dilihat pada tabel 1.5.

Tabel 1.5. Jenis Intervensi yang Diberikan pada Berbagai Kategori Risiko ¹

Kategori risiko	Jenis intervensi yang harus diberikan	Jenis intervensi yang mungkin diberikan	Periode evaluasi kategori risiko
>30%	<ul style="list-style-type: none"> • Terapi pengganti nikotin dan/atau nortriptilin (antidepresan trisiklik) atau bupropion (tidak ada di Indonesia) apabila perokok tidak dapat menghentikan kebiasaan merokoknya • Pemberian obat antihipertensi, apabila tekanan darah $\geq 130/80$mmHg.^a • Pemberian diet rendah lemak dan golongan statin.^b • Pemberian metformin apabila kadar glukosa puasa >108mg/dL (6mmol/L). • Pemberian aspirin (antiplatelet) dosis rendah. 		Setiap 3-6 bulan
20-30%	<ul style="list-style-type: none"> • Terapi pengganti nikotin dan/atau nortriptilin (antidepresan trisiklik) atau bupropion (tidak ada di Indonesia) apabila perokok tidak dapat menghentikan kebiasaan merokoknya • Pemberian diet rendah lemak dan golongan statin.^b • Pemberian metformin apabila kadar glukosa puasa >108mg/dL (6mmol/L). 	<ul style="list-style-type: none"> • Pemberian obat antihipertensi apabila dengan perubahan gaya hidup tekanan darah setelah 4-6 bulan tetap $\geq 140/90$mmHg.^a • Pemberian aspirin (antiplatelet) dosis rendah 	Setiap 3-6 bulan
10-20%	<ul style="list-style-type: none"> • Pemberian diet rendah lemak.^b 	<ul style="list-style-type: none"> • Pemberian metformin apabila kadar glukosa puasa >108mg/dL (6mmol/L). 	Setiap 6-12 bulan
<10%			Setiap 2-5 tahun

Keterangan:

^aObat antihipertensi lini pertama yang dapat digunakan: diuretika golongan tiazid, penghambat enzim pengubah angiotensin, golongan antagonis kalsium. ^bTarget kadar kolesterol dalam darah <200 mg/dL (5,0mmol/L) dan LDL <116 mg/dL (3,0mmol/L) atau penurunan 25% kadar LDL darah (pilih nilai yang lebih besar).

1.4 PENILAIAN EFEKTIVITAS BEBERAPA INTERVENSI PADA PENYAKIT KARDIOVASKULAR

Beberapa intervensi yang dapat diberikan pada pasien dengan penyakit kardiovaskular, antara lain: berhenti merokok, pemberian terapi *lipid lowering agent*, pengendalian faktor risiko diabetes mellitus, pemberian terapi hipertensi, dan pemberian aspirin. Intervensi tersebut terbukti bermanfaat bila diberikan pada pasien dengan penyakit kardiovaskular, terutama penyakit jantung koroner. Detail bukti penelitian dapat dilihat pada bagian dibawah ini.

Berhenti Merokok

Beberapa penelitian menyimpulkan bahwa risiko kematian akibat penyakit kardiovaskular pada individu yang telah berhenti merokok selama 10 tahun akan berkurang hingga menjadi sama dengan risiko kematian akibat penyakit kardiovaskular pada individu yang tidak pernah merokok; sedangkan penelitian yang dilakukan oleh dokter di Inggris menunjukkan bahwa angka harapan hidup individu yang berhenti merokok pada usia 35-44 tahun sama dengan angka harapan hidup individu yang tidak pernah merokok.¹

Pemberian Terapi *Lipid Lowering Agent*

Suatu meta analisis menyimpulkan bahwa manfaat terapi *lipid lowering agent* sebagai pencegahan primer tergantung pada nilai perkiraan risiko kardiovaskular awal individu: makin tinggi nilai perkiraan risiko, maka makin besar manfaat yang diperoleh. Sebagai pencegahan sekunder, terapi statin dapat menurunkan 22% nilai total kolesterol, 29% nilai LDL (*low density lipoprotein*), 12% nilai trigliserida, dan meningkatkan 6% nilai HDL (*high density lipoprotein*).¹

Pengendalian Faktor Risiko Diabetes Mellitus

Risiko pasien diabetes terkena penyakit kardiovaskular 2-3 kali lebih tinggi daripada individu tanpa diabetes dan penyakit kardiovaskular adalah 60% penyebab kematian pasien diabetes.¹ Target glikemik yang direkomendasikan oleh *American Diabetes Association* untuk pasien diabetes dewasa yang tidak sedang hamil adalah kadar glukosa darah puasa 70-130mg/dL, kadar

glukosa 2 jam sesudah makan $<180\text{mg/dL}$, dan nilai HbA1C $<7,0\%$.¹² Suatu penelitian kohort selama 10 tahun menunjukkan penurunan kejadian infark miokard sebesar 15% dengan sulfonilurea atau insulin, dan 33% dengan metformin.¹²

Pemberian Terapi Hipertensi

Pemberian obat antihipertensi dapat menurunkan risiko stroke hingga 35-40%, dan menurunkan sedikitnya 16% risiko infark miokard. *The Hypertension Optimal Treatment (HOT) trial* menemukan bahwa manfaat yang maksimal terhadap jantung dan pembuluh darah akan diperoleh apabila tekanan darah diturunkan hingga 139/83mmHg. Hasil suatu meta-analisis menyebutkan bahwa efektivitas antarkelas obat antihipertensi tidak menunjukkan perbedaan. Namun karena aspek ketersediaan dan biayanya yang terjangkau, dipilih antihipertensi golongan tiazid, untuk sebagian besar pasien yang tidak mempunyai indikasi pemakaian obat antihipertensi tertentu.¹

Pemberian Aspirin

Beberapa penelitian dan meta analisis mengindikasikan penggunaan aspirin sebagai pencegahan penyakit kardiovaskular. Dibandingkan dengan plasebo, aspirin menurunkan risiko terkena infark miokard sebesar 32%. Meskipun menurunkan risiko penyakit kardiovaskular, penggunaan aspirin meningkatkan risiko perdarahan gastrointestinal. Oleh karena itu, perlu dipertimbangkan rasio manfaat perlindungan terhadap penyakit kardiovaskular dan risiko efek samping perdarahan lambung pada penggunaan aspirin pada pasien dengan kondisi tertentu.¹

DAFTAR PUSTAKA

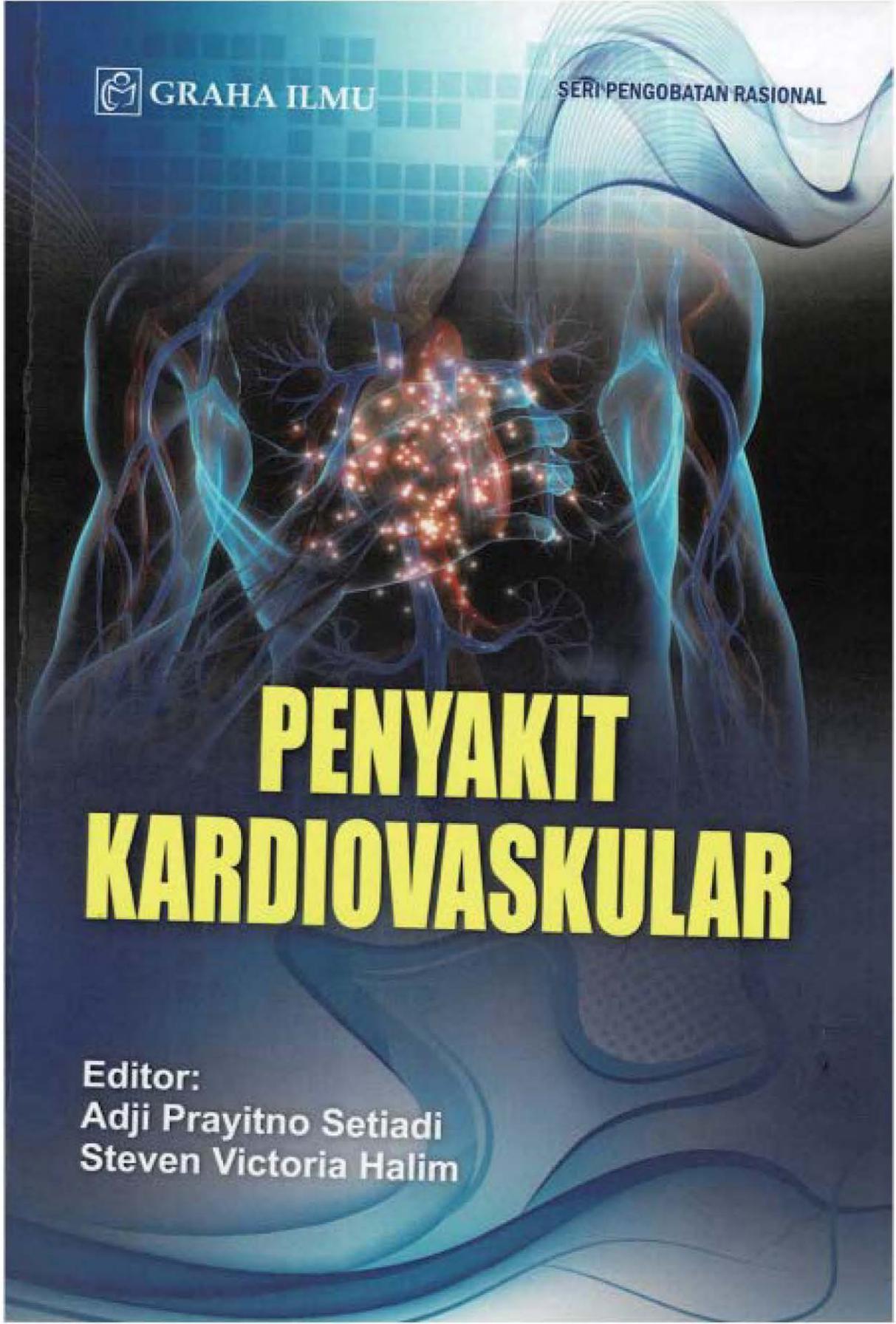
1. Prevention of cardiovascular disease: guidelines for assessment and management of cardiovascular risk. Geneva: World health Organization; 2007.
2. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Laporan hasil riset kesehatan dasar (RISKESDAS) nasional 2007. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2008
3. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk factor assessment equations.

- A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation*. 1999;100:1481-92.
4. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, et al. Marker of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for health care professional from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003;107:499-511.
 5. National Institute of Health and Clinical Excellence. Lipid Modification: Cardiovascular risk assessment and the modifications of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. London: National Collaborating Centre for Primary Care May 2008.
 6. Qrisk.org [homepage on the Internet]. QRISK[®]2-2010 cardiovascular disease risk calculator [updated 2010 Jan 1; cited 2010 April 22]. Available from: <http://www.qrisk.org/index.php/>.
 7. Framinghamheartstudy.org [homepage on the Internet]. Framingham: A Project of The National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) [updated 2010 March 29; cited 2010 April 22]. Available from: <http://www.framinghamheartstudy.org>
 8. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Philip A, Wolf PA, Cobain M, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the framingham heart study. *Circulation*. 2008;117:743-53.
 9. Assign-score.com [homepage on the Internet]. The ASSIGN Score [updated 2009 June; cited 2010 April 22]. Available from: <http://assign-score.com/>.
 10. Reynoldsriskscore.org [homepage on the Internet]. Reynolds risk score: calculating heart and stroke risk for women and man [updated 2008; cited 2010 April 22]. Available from: <http://www.reynoldsriskscore.org/default.aspx/>.
 11. Müller-Nordhorn J, Binting S, Roll S, Willich SN. An update on regional variation in cardiovascular mortality within Europe. *Eur Heart J* 2008
 12. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:S11-61.



GRAHA ILMU

SERI PENGOBATAN RASIONAL



PENYAKIT KARDIOVASKULAR

Editor:
Adji Prayitno Setiadi
Steven Victoria Halim

PENYAKIT KARDIOVASKULAR

SERI PENGOBATAN RASIONAL

PENYAKIT KARDIOVASKULAR

SERI PENGOBATAN RASIONAL

Adji Prayitno Setiadi
Steven Victoria Halim



GRAHA ILMU

PENYAKIT KARDIOVASKULAR; SERI PENGobatan RASIONAL

Penyunting: Adji Prayitno Setiadi; Steven Victoria Halim

Hak Cipta © 2018 pada penulis



GRAHA ILMU

Ruko Jambusari 7A Yogyakarta 55283

Telp: 0274-889398; Fax: 0274-889057; E-mail: info@grahailmu.co.id

Hak Cipta dilindungi undang-undang. Dilarang memperbanyak atau memindahkan sebagian atau seluruh isi buku ini dalam bentuk apa pun, secara elektronis maupun mekanis, termasuk memfotokopi, merekam, atau dengan teknik perekaman lainnya, tanpa izin tertulis dari penerbit.

Tajuk Entri Utama: Judul

PENYAKIT KARDIOVASKULAR; SERI PENGobatan RASIONAL/Penyunting: Adji Prayitno Setiadi; Steven Victoria Halim

- Edisi Pertama. Cet. Ke-1. - Yogyakarta: Graha Ilmu, 2018
xii + 204 hlm.; 24 cm

Bibliografi: 113

ISBN : 978-602-262-869-9

E-ISBN : 978-602-262-870-5

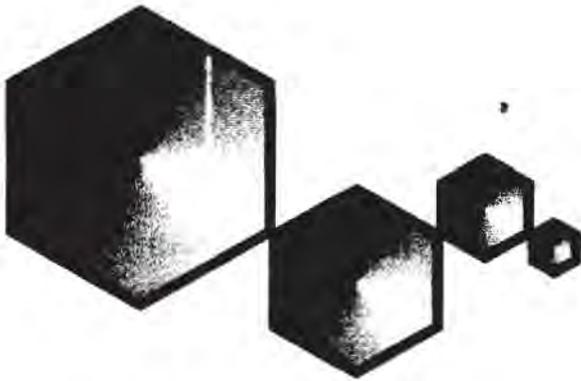
1. Jantung - Abnormalitas

I. Setiadi, Adji Prayitno

III. Judul

II. Halim, Steven Victoria

616.12



KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa karena atas berkat, rahmat dan karuniaNya sehingga buku ini dapat terselesaikan dengan baik. Buku ini diharapkan dapat menjadi media untuk mendukung tenaga kesehatan dalam memberikan pelayanan yang optimal dan mendorong pengobatan yang rasional, terutama pada pasien dengan penyakit kardiovaskular. Terlebih dalam dua dekade terakhir, telah terjadi pergeseran beban penyakit dari penyakit menular ke penyakit tidak menular, dimana penyakit kardiovaskular merupakan penyebab nomor satu kematian di dunia dan di Indonesia.

Buku "Pengobatan Rasional Seri 1: Penyakit Kardiovaskular" ini disusun dari kumpulan artikel Buletin Rasional dan Medikamen yang diterbitkan Pusat Informasi Obat dan Layanan Kefarmasian (PIOLK) - Fakultas Farmasi Universitas Surabaya sejak tahun 2000 sampai dengan tahun 2014. Tulisan yang dimuat dalam buku ini merupakan hasil kolaborasi tenaga kesehatan, yaitu: dokter spesialis jantung dan farmasis sehingga diharapkan dapat memberikan perspektif yang komprehensif. Dokter spesialis jantung berkontribusi dalam memberikan perspektif seputar penyakit kardiovaskular dan didukung oleh farmasis yang memberikan perspektif mengenai terapi penyakit kardiovaskular. Buku ini terdiri dari delapan bab yang terdiri dari penyakit kardiovaskular, hipertensi, dislipidemia, sindroma koroner akut dengan dan tanpa elevasi segmen

ST, stroke, dan atrial fibrilasi. Perkembangan obat kardiovaskular dibahas dalam bagian tersendiri dalam buku ini untuk mendorong pengobatan berbasis bukti (*evidence-based medicine*).

Terselesainya penyusunan buku ini tidak terlepas dari bantuan dan dukungan berbagai pihak. Tim Penyunting menyampaikan terima kasih kepada Dekan Fakultas Farmasi, Rumah Sakit Katholik St. Vincentius A Paulo, Rumah Sakit Angkatan Laut (RSAL) Dr. Ramelan, Rumah Sakit Premier, Rumah Sakit Umum Dr. Soetomo, dan tim apoteker PIOLK. Tim penyunting dengan segala penghargaan dan keterbukaan menerima segala bentuk kritik dan saran bagi kesempurnaan buku ini. Akhir kata, Tim Penyunting berharap buku ini dapat memberikan sumbangan bagi khazanah ilmu pengetahuan, terutama dalam mendukung pengobatan yang rasional pada penyakit kardiovaskular.

Surabaya, Juni 2018

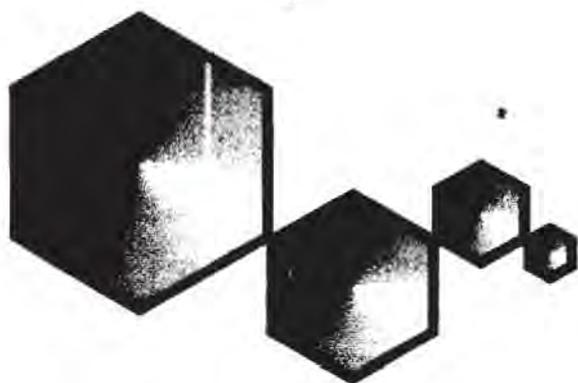
Tim Penyunting

Catatan:

Pengetahuan medis berubah secara terus menerus. Tersedianya informasi baru, dapat menyebabkan perlunya perubahan dalam terapi, prosedur, peralatan dan penggunaan obat. Oleh karena itu, para pembaca sangat dianjurkan untuk mengkonfirmasi informasi yang tersedia dalam buku ini, terutama yang terkait dengan penggunaan obat, agar sesuai dengan aturan dan standar praktek yang terbaru. Hal ini khususnya apabila terdapat perbedaan yang bermakna antar negara dalam hal kebijakan nasional, praktek, pilihan dan ketersediaan obat. Oleh karenanya, farmasis dan praktisi medis di Indonesia harus memastikan bahwa ia mematuhi peraturan yang berlaku di negara ini.

Demikian pula informasi yang terkandung dalam buku ini tidak ditujukan untuk menggantikan pedoman klinis yang berlaku, keputusan klinis, atau pengobatan pasien secara individual.

Para pengguna informasi menanggung sendiri semua tanggung jawab untuk setiap keputusan maupun tindakan yang dilakukan berdasarkan informasi yang terkandung di dalam buku ini. Universitas Surabaya, penerbit, penulis, dan penyunting, menolak semua tuntutan yang berkaitan dengan penggunaan informasi dari dalam buku ini, baik langsung maupun tidak langsung.



DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	vii
BAB 1 PENYAKIT KARDIOVASKULAR	
<i>R. Rukma Juslim dan Fauna Herawati</i>	1
1.1 Penyakit Jantung Koroner	2
1.1 Faktor Risiko	3
1.3 Penatalaksanaan Risiko Penyakit Kardiovaskular	9
1.4 Penilaian Efektivitas Beberapa Intervensi Pada Penyakit Kardiovaskular	13
Daftar Pustaka	14
BAB 2 HIPERTENSI	
<i>Pranawa dan Bobby Presley</i>	17
2.1 Patofisiologi dan Prinsip Terapi Hipertensi	18
2.2 Penatalaksanaan Hipertensi	24
Daftar Pustaka	34
BAB 3 DISLIPIDEMIA	
<i>Markus Tjahjono dan Lyna Irawati</i>	37
3.1 Definisi Dislipidemia	37
3.2 Patofisiologi Dislipidemia	38
3.3 Diagnosis Dislipidemia	39

3.4	Etiologi Dislipidemia	41
3.5	Penatalaksanaan Dislipidemia	45
	Daftar Pustaka	50
BAB	SINDROMA KORONER AKUT TANPA ELEVASI SEGMENT ST	
	<i>Irwan Gondosudijanto dan Sylvi Irawati</i>	53
4.1	Patofisiologi Sindroma Koroner Akut Tanpa Elevasi Segment ST	53
4.2	Aspek Farmakologis UA dan NSTEMI	55
4.3	Penatalaksanaan Jangka Panjang Sindroma Koroner Akut Tanpa Elevasi Segment ST	62
	Daftar Pustaka	67
BAB 5	SINDROMA KORONER AKUT DENGAN ELEVASI SEGMENT ST	
	<i>Irwan Gondosudijanto dan Bobby Presley</i>	69
5.1	Terapi Sindroma Koroner Akut dengan Elevasi Segment ST	69
5.2	Penatalaksanaan Jangka Panjang Sindroma Koroner Akut dengan Elevasi Segment ST	75
	Daftar Pustaka	79
BAB 6	STROKE	
	<i>Gunawan Budiarto, Haryo Pratiknyo, Agus Willyono, Hadi Susanto, Christian Kamallan, Meryana, dan Bobby Presley</i>	81
6.1	Definisi dan Epidemiologi Stroke	82
6.2	Klasifikasi Stroke	82
6.3	Vaskularisasi Serebral dan Manifestasi Klinik Stroke	83
6.4	Faktor Risiko Stroke	84
6.5	Patofisiologi Stroke	85
6.6	Penatalaksanaan Farmakologi Stroke Iskemik Akut	91
	Daftar Pustaka	98
BAB 7	ATRIAL FIBRILASI	
	<i>R. Rukma Juslim dan Sylvi Irawati</i>	103
7.1	Klasifikasi Atrial Fibrilasi (Af)	104
7.2	Penanganan Atrial Fibrilasi (Af)	105

7.3	Farmakoterapi Atrial Fibrilasi	107
	Daftar Pustaka	116
BAB 8	KAJIAN OBAT KARDIOVASKULAR	119
	<i>Bobby Presley, Dewi Primayani H, Eko Setiawan, Ellyana Linden, Sylvi Irawati, dan Yosi Irawati W</i>	119
8.1	<i>Direct Renin Inhibitor, Aliskiren, Sebagai Terapi Hipertensi</i>	119
8.1.1	Sistem Renin-Angiotensin Aldosteron	119
8.1.2	Aspek Farmakologi <i>Direct Renin Inhibitor</i>	121
8.1.3	Efektivitas Aliskiren	122
8.1.4	Keamanan Penggunaan Aliskiren	127
8.2	Apixaban: Antikoagulan Oral Baru-Penghambat Spesifik Faktor Xa	127
8.2.1	Mekanisme Kerja Antikoagulan	128
8.2.2	Mekanisme Kerja Apixaban	128
8.2.3	Farmakokinetika Apixaban Dibandingkan dengan Antikoagulan Oral Lain	129
8.2.4	Perhatian dan Kontraindikasi	129
8.2.5	Indikasi	132
8.2.6	Efektivitas	132
8.2.7	Keamanan	136
8.3	Ivabradin: Penghambat Arus F (If Current) Pertama untuk Terapi Angina Stabil	136
8.3.1	Pendahuluan	136
8.3.2	Mekanisme Kerja	140
8.3.3	Farmakokinetika	141
8.3.4	Interaksi Obat	141
8.3.5	Indikasi	142
8.3.6	Dosis dan Aturan Pakai	142
8.3.8	Efektivitas	143
8.3.9	Keamanan	146
8.3.10	Biaya	146
8.4	Eptifibatide	146
8.4.1	Mekanisme Kerja	147
8.4.2	Farmakokinetik	147
8.4.3	Indikasi	148

8.4.4	Dosis dan Aturan Pakai	148
8.4.5	Perhatian dan Kontraindikasi	148
8.4.6	Efektivitas	149
8.4.7	Keamanan	153
8.4.8	Biaya	154
8.4.9	Posisi Eptifibatide Dalam Terapi Acs	154
8.5	Ticagrelor: Antagonis P2y ₁₂	155
8.5.1	Mekanisme Kerja	156
8.5.2	Farmakokinetik	156
8.5.3	Indikasi	157
8.5.4	Dosis dan Aturan Pakai	157
8.5.5	Perhatian dan Kontraindikasi	157
8.5.6	Efektivitas	158
8.5.7	Keamanan	162
8.5.8	Biaya	162
8.5.9	Posisi Ticagrelor Pada Pedoman Terapi	163
8.6	Alteplase: <i>Tissue Plasminogen Activator</i> Sebagai Terapi Infark Miokard Akut	163
8.6.1	Mekanisme Kerja	164
8.6.2	Indikasi dan Dosis	164
8.6.3	Efikasi	165
8.6.4	Keamanan	167
8.6.5	Biaya	169
8.7	Pitavastatin: Generasi Terbaru Golongan Statin	169
8.7.1	Mekanisme Kerja	170
8.7.2	Farmakokinetik	170
8.7.3	Interaksi Obat	171
8.7.4	Indikasi	171
8.7.5	Dosis dan Aturan Pakai	172
8.7.6	Perhatian dan Kontraindikasi	172
8.7.7	Efektivitas	173
8.7.8	Keamanan	175
8.7.9	Biaya	176
8.7.10	Posisi Pitavastatin Pada Pedoman Terapi	176
8.8	Ezetimibe: Obat <i>Lipid-Regulating</i> Baru	177
8.8.1	Mekanisme Kerja	178

8.8.2	Farmakokinetik	178
8.8.4	Efek Samping	182
8.8.5	Interaksi Obat	183
8.8.6	Biaya	184
Daftar Pustaka		184
KONTRIBUTOR		203

-oo0oo-

PENYAKIT KARDIOVASKULAR

PENYAKIT KARDIOVASKULAR

R. Rukma Juslim dan Fauna Herawati

HIPERTENSI

Pranawa dan Bobby Presley

DISLIPIDEMIA

Markus Tjahjono dan Lyna Irawati

SINDROMA KORONER AKUT TANPA ELEVASI SEGMENT ST

Irwan Gondosudijanto dan Sylvi Irawati

SINDROMA KORONER AKUT DENGAN ELEVASI SEGMENT ST

Irwan Gondosudijanto dan Bobby Presley

STROKE

*Gunawan Budiarto, Haryo Pratiknyo, Agus Willyono,
Hadi Susanto, Christian Kamallan, Meryana, dan Bobby Presley*

ATRIAL FIBRILASI

R. Rukma Juslim dan Sylvi Irawati

KAJIAN OBAT KARDIOVASKULAR

*Bobby Presley, Dewi Primayani H, Eko Setiawan,
Ellyana Linden, Sylvi Irawati, dan Yosi Irawati W*



GRAHA ILMU

ISBN: 978-602-262-869-9



9 786022 628699