

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit jantung koroner (PJK) adalah suatu proses patologis yang ditandai dengan akumulasi plak aterosklerotik pada arteri epikardial, baik obstruktif maupun non-obstruktif (ESC, 2019). Menurut *European Society of Cardiology*, Penyakit jantung koroner (PJK) dapat memiliki periode yang lama dan stabil tetapi juga dapat menjadi tidak stabil setiap saat, biasanya karena peristiwa aterotrombotik akut yang disebabkan oleh ruptur atau erosi plak (ESC, 2019). Pemicu utama penyakit jantung koroner merupakan penumpukan plak di dinding arteri yang memasok darah ke jantung sehingga menyebabkan bagian dalam arteri menyempit dan dapat menghalangi aliran darah (*Centers for Disease Control and Prevention*, 2019).

Penyakit jantung menjadi “*silent killer*” pertama didunia, dan menyebabkan atas 16% dari total kematian dunia. Sejak tahun 2000, peningkatan kematian yang disebabkan oleh penyakit jantung, bertambah lebih dari 2 juta jadi 8,9 juta kematian pada tahun 2019 (WHO, 2020). Di Indonesia prevalensi penyakit jantung koroner berada pada peringkat prevalensi tertinggi berdasarkan diagnosis dokter sekitar 1,5%. Dengan prevalensi tertinggi yaitu pada provinsi Kalimantan Utara 2,2%, DIY 2%, Gorontalo 2%. (RISKESDAS, 2018). Menurut data Riset Kesehatan Dasar pada tahun 2018, didapatkan prevalensi penyakit jantung koroner berdasarkan jenis kelamin menunjukkan bahwa perempuan lebih tinggi prevalensinya daripada laki-laki hal ini dikarenakan semakin bertambahnya usia perempuan akan memasuki masa *menopause* dimana terjadi penurunan hormon esterogen yang selama ini bersifat kardioprotektif dan penduduk

perkotaan lebih banyak menderita penyakit jantung koroner dibanding perdesaan hal ini dikarenakan perubahan hanya hidup karena pola makan yang semula pola makan tradisional yang mengandung banyak karbohidrat, serat, dan sayuran, ke pola makanan masyarakat barat yang komposisinya terlalu banyak mengandung protein, lemak, gula, dan garam tetapi rendah serat. (RISKESDAS, 2018; Lorga *et al.*, 2017; Marniati dkk., 2021).

Patofisiologi penyakit jantung koroner terjadi karena pecahnya plak ateroma pembuluh darah koroner yang pecah akibat perubahan komposisi plak dan penipisan kapsula fibrosa yang menutupi plak tersebut. Peristiwa tersebut diikuti dengan oleh proses agregasi trombosit dan aktivasi jalur koagulasi sehingga terbentuk trombus yang mengandung banyak trombosit (*white thrombus*). Trombus ini akan menyumbat lubang pembuluh darah koroner, baik secara total maupun parsial atau menjadi mikroemboli yang menyumbat pembuluh koroner yang lebih distal (Perki, 2018). Manifestasi klinis terjadinya penyakit jantung koroner yaitu seperti nyeri dada di daerah sternum atau dibawah sternum (substernal) secara tiba-tiba sering digambarkan sebagai sensasi diremas, berat, atau sesak di dada yang dapat menyebar, biasanya ke salah satu atau kedua lengan atau bahu (radiasi ke sisi kiri lebih umum), leher, atau rahang. Dan pada beberapa pasien juga dapat mengalami keringat dingin (*diaphoresis*), mual, muntah, dan sesak napas (DiDomenico *et al.*, 2020).

Penatalaksanaan terapi penyakit jantung koroner adalah anti iskemia (*Beta Blocker*, Nitrat, *Calcium Channel Blockers*), Antiplatelet, Penghambat Reseptor Glikoprotein IIb/IIIa, Antikoagulan, Kombinasi Antiplatelet dan Antikoagulan, Penghambat *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) dan Penghambat Reseptor Angiotensin, Statin (Perki, 2018). Salah satu penatalaksanaan terapi penyakit jantung koroner adalah dengan pemberian antiplatelet, agregasi platelet merupakan faktor patofisiologis

utama dalam perkembangan kejadian iskemik arteri termasuk penyakit arteri koroner. Terapi antiplatelet memainkan peran yang sangat penting dalam mencegah kejadian berulang pada individu yang dipengaruhi oleh kondisi tersebut.

Antiplatelet yang sering digunakan yaitu asetosal, asetosal merupakan golongan obat antiinflamasi nonsteroid (AINS) yang mempunyai efek analgesik, antipiretik, serta antiinflamasi. Asetosal dapat digunakan sebagai anti nyeri (ringan-sedang), antiplatelet pada pengobatan kardiovaskular serta stroke, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, serta gout (Sweetman *et al.*, 2014). Asetosal menghambat secara irreversibel enzim siklooksigenase-1 dan mencegah konversi asam arakidonat menjadi PGH₂ (Prostaglandin H₂) melalui perantara Prostaglandin (PG) yang tidak stabil, yang diubah menjadi Tromboxan A₂ (TxA₂) dan bertindak sebagai vasokonstriktor kuat dan agonis trombosit (Rizvi *et al.*, 2019). Pada pasien dewasa, asetosal diberikan dengan *loading dose* (1x150-300mg) per oral dan dosis pemeliharaan (1x75-100mg) per oral untuk jangka panjang, harus diberikan kepada semua pasien tanpa kontraindikasi (Perki, 2018). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Gang Du *et al.* (2016) didapatkan bahwa asetosal tidak memiliki tingkat efek yang sama pada semua penderita penyakit jantung koroner (PJK), sekitar 5%-60% penderita penyakit jantung koroner (PJK) memiliki efek antiplatelet yang buruk setelah pengobatan asetosal, fenomena tersebut dilaporkan sebagai "resistensi asetosal" dimana secara laboratorium didefinisikan sebagai defisiensi penghambatan Tromboxan A₂ (TxA₂) atau kegagalan pengurangan agregasi trombosit sehingga menghasilkan peningkatan metabolit Tromboxan A₂ (TXA₂) dalam urin dan plasma, sedangkan secara klinis didefinisikan sebagai kegagalan asetosal dalam pencegahan kejadian trombus (Gang Du *et al.*, 2016).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Syamalakumari *et al.* (2016) resistensi asetosal dapat diamati melalui parameter agregasi trombosit yaitu *arachidonic acid (AA)-induced aggregation* dengan nilai $\geq 20\%$ dan *adenosine diphosphate (ADP)-induced aggregation* $\geq 70\%$. Pengujian agregasi trombosit ini menggunakan sampel darah yang diambil setelah pemberian asetosal selama 1-24 jam, sampel agregasi trombosit disimpan pada suhu kamar dan diproses dalam waktu satu jam. Agregasi dilakukan menggunakan ADP pada $10\mu\text{M}$ dan asam arakidonat pada $0,5\text{mg/ml}$ dengan agregometer platelet PACKS-4 (Syamalakumari *et al.*, 2016). Pada penelitian yang dilakukan oleh Kim *et al.* (2018) resistensi asetosal juga dapat diamati melalui parameter *Aspirin Reaction Unit (ARU)* dengan nilai ≥ 550 IU pengujiannya menggunakan sampel darah pasien yang diterapi dengan asetosal dan diamati menggunakan alat *VerifyNow* (Kim *et al.*, 2018).

Mekanisme terjadinya resistensi asetosal yaitu terdapat berbagai faktor klinis, genetik dan biologis. Faktor klinis meliputi dosis yang tidak tepat, kepatuhan pasien yang buruk dan interaksi obat-obat. Faktor genetik termasuk polimorfisme nukleotida tunggal pada gen seperti glikoprotein trombosit IIb/IIIa, glikoprotein trombosit Ia/IIa, glikoprotein trombosit VI, faktor *von Willebrand* dan *cyclooxygenase (COX)*. Secara biologis, faktor-faktor seperti peradangan pembuluh darah dan ketidakpekaan asetosal terhadap biosintesis Tromboxan A2 (TXA2) dapat mengurangi keefektifan asetosal (Guo *et al.*, 2019).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Syamalakumari *et al.* (2016) untuk mengetahui prevalensi resistensi asetosal dan untuk mengetahui prediktor resistensi asetosal ini dilakukan pada 75 partisipan dengan angina pektoris stabil dan usia >21 tahun serta diberikan terapi asetosal dengan dosis ($1 \times 150\text{mg}$) per oral selama 7 hari. Hasil penelitiannya

menunjukkan bahwa dari 75 partisipan didapatkan sebanyak 9,3% partisipan yang berusia antara 55-65 tahun dan yang tidak memiliki penyakit penyerta mengalami resistensi asetosal. Pada penelitian ini juga ditemukan resistensi asetosal terjadi pada 50% partisipan dengan penyakit penyerta diabetes dan pada 45,5% partisipan dengan penyakit penyerta hipertensi. Sebanyak 54,7% partisipan adalah perokok namun merokok tidak menunjukkan hubungan yang signifikan (p value -0,3446) dengan resistensi asetosal dikarenakan merokok dapat meningkatkan stress oksidatif yang menyebabkan peningkatan agregasi trombosit. Kondisi komorbiditas seperti diabetes mellitus, hipertensi, dan dislipidemia dapat berkontribusi terhadap resistensi asetosal, hal ini dikarenakan trombosit dari partisipan tersebut lebih mungkin mengalami pembentukan mikroagregat spontan ketika reseptor ADP (*Adenosine Diphosphate*) terlibat (Syamalakumari *et al.*, 2016).

Adapun penelitian lain yang dilakukan oleh Zhang *et al.* (2017) terkait dengan adanya esistensi asetosal yang mengakibatkan menurunnya efektivitas antiplatelet dilihat pada 275 partisipan dengan usia >60 tahun, yang menerima pengobatan asetosal (1x100mg) po dan menderita angina pektoris stabil. Selanjutnya total partisipan tersebut dibagi menjadi 3 kelompok berdasarkan kuartil *Light transmission assay of AA-induced platelet aggregation (LTA-AA)* yaitu *High on-Aspirin Platelet Reactivity (HAPR)* sebanyak 68 partisipan dengan sisa agregasi platelet 13,93%, *Low on-Aspirin Platelet Reactivity (LAPR)* sebanyak 69 partisipan dengan sisa agregasi platelet 9,54%, dan *Moderate on-Aspirin Platelet Reactivity (MAPR)* sebanyak 138 partisipan dengan sisa agregasi platelet 11,63%. Pada hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa kelompok *High on-Aspirin Platelet Reactivity (HAPR)* cenderung mengalami penurunan fungsi ginjal, kadar Serum *Uric Acid (SUA)* yang lebih tinggi, serta didapatkan

jumlah trombosit, hemoglobin dan hematokrit yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok MAPR dan LAPR. Akibatnya, asetosal gagal untuk mencegah komplikasi trombotik dalam proporsi yang signifikan pada partisipan HAPR berdasarkan parameter dari *arachidonic acid (AA)-induced aggregation* melalui uji transmisi cahaya (Zhang *et al.*, 2017).

Eikelboom *et al.* (2017) melakukan penelitian untuk mengetahui efek samping dari pemberian tiga regimen antiplatelet: 288 partisipan rivaroxaban (2x 2,5mg) per oral ditambah asetosal (1x100mg) per oral, 255 pasien rivaroxaban (2x5mg) per oral, dan 170 pasien asetosal (1x100 mg) peroral pada partisipan dengan penyakit angina pectoris stabil. Kombinasi rivaroxaban ditambah asetosal dibandingkan dengan asetosal saja menghasilkan risiko perdarahan gastrointestinal secara signifikan lebih tinggi dengan nilai $p < 0,001$ (140 partisipan vs 61 partisipan). Asetosal saja tidak menghasilkan risiko perdarahan gastrointestinal yang lebih tinggi daripada rivaroxaban saja, hal ini dapat dilihat perdarahan gastrointestinal terjadi pada 65 partisipan yang diberikan aspirin saja dan 91 partisipan yang diberikan rivaroxaban saja (Eikelboom *et al.*, 2017).

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, maka peneliti maka peneliti akan melakukan kajian pustaka yang bertujuan mengetahui efektivitas (*arachidonic acid (AA)-induced aggregation* dengan nilai $\geq 20\%$, *adenosine diphosphate (ADP)-induced aggregation* $\geq 70\%$, serta *Aspirin Reaction Unit (ARU)* dengan nilai ≥ 550 IU) dan efek samping (kejadian perdarahan *gastrointestinal tract* serta efek samping lainnya yang potensial terjadi) dari penggunaan antiplatelet khususnya asetosal pada penderita penyakit jantung koroner, sehingga diharapkan dapat mengurangi angka kejadian penyakit jantung koroner, angka kematian dan kecacatan. Pada penelitian ini, pencarian literatur dilakukan melalui *database PubMed* dengan menggunakan *MeSH term* dan PICO serta melalui *Google Scholar*

menggunakan kata kunci yang sesuai yang sesuai dengan tujuan penelitian tersebut.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana efektivitas penggunaan asetosal dengan indikator kejadian resistensi asetosal diamati menggunakan parameter *arachidonic acid (AA)-induced aggregation* dengan nilai $\geq 20\%$, *adenosine diphosphate (ADP)-induced aggregation* $\geq 70\%$, serta *Aspirin Reaction Unit (ARU)* dengan nilai ≥ 550 IU pada penderita jantung koroner ?
2. Bagaimana efek samping penggunaan asetosal pada penderita jantung koroner ?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui efektivitas penggunaan asetosal pada penderita jantung koroner dengan dengan indikator kejadian resistensi asetosal diamati menggunakan parameter *arachidonic acid (AA)-induced aggregation* dengan nilai $\geq 20\%$, *adenosine diphosphate (ADP)-induced aggregation* $\geq 70\%$, serta *Aspirin Reaction Unit (ARU)* dengan nilai ≥ 550 IU.
2. Untuk mengetahui efek samping dari penggunaan asetosal pada penderita jantung koroner seperti kejadian perdarahan *gastrointestinal tract* serta efek samping lainnya yang potensial terjadi.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Dapat meningkatkan pengetahuan mengenai efektivitas dan efek samping melalui kajian pustaka penggunaan asetosal pada penderita jantung koroner serta
2. Dapat memberikan pengetahuan kepada penderita jantung koroner mengenai efektivitas dan efek samping dari penggunaan asetosal.