

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Perdarahan Saluran Cerna Bagian Atas

2.1.1 Terminologi dan definisi perdarahan saluran cerna bagian atas

Perdarahan Saluran Cerna Bagian Atas (SCBA) adalah kehilangan darah dalam lumen saluran cerna yang terjadi di sebelah proksimal *ligamentum treitz*, mulai dari *esofagus, gaster, duodenum* sampai pada bagian atas dari *jejunum*.^{6,7}

Mekanisme kehilangan darah dapat berupa perdarahan tersamar intermiten sampai dengan perdarahan masif yang disertai renjatan. Perdarahan yang tersamar (*occult bleeding*) hanya dapat dideteksi adanya darah samar pada feses atau adanya anemia defisiensi besi, sehingga sering tidak tampak secara jelas. Berat ringannya perdarahan dapat dinilai dari manifestasi klinik yang ada, derajat turunnya kadar haemoglobin, serta yang paling penting adalah ada tidaknya manifestasi gangguan hemodinamik.²²

Perdarahan akut dalam jumlah besar melebihi 20% volume intravaskular akan mengakibatkan kondisi hemodinamik tidak stabil, dengan tanda-tanda sebagai berikut²³ :

1. Hipotensi (<90/60 mmHg atau *Mean Arterial Pressure (MAP)*<70 mmHg) dengan frekuensi nadi > 100/menit.
2. Tekanan diastolik ortostatik turun > 10 mmHg atau sistolik turun > 20 mmHg.

3. Frekuensi nadi ortostatik meningkat > 15/menit.
4. Akral dingin.
5. Kesadaran menurun.
6. Anuria atau oliguria (produksi urine < 30ml/ jam).

2.1.2 Epidemiologi perdarahan saluran cerna bagian atas

Perdarahan saluran cerna merupakan salah satu kasus kegawatan di bidang gastroenterologi yang saat ini masih menjadi permasalahan di bidang kesehatan dan perekonomian dunia. Selama empat dekade terakhir ini tidak terdapat perubahan angka kejadian meskipun telah dicapai kemajuan dalam pengelolaan atau terapi.¹ Peningkatan insidensi di sebagian negara berhubungan dengan penggunaan aspirin dan obat antiinflamasi non steroid (OAINS). Selain itu, prevalensi perdarahan SCBA sangat bervariasi berdasarkan umur, jenis kelamin dan beberapa faktor lainnya. Hasil akhir berupa perdarahan ulang dan kematian merupakan akibat dari penatalaksanaan yang kurang adekuat.²⁴

Di Amerika Serikat angka kejadiannya berkisar antara 50-150 per 100.000 penduduk per tahun. Angka kematiannya bervariasi antara 4-14% tergantung pada kondisi pasien dan penanganan yang tepat.^{2,3} Pasien dengan komplikasi atau tanpa komplikasi di Amerika Serikat rata-rata lama rawat inap adalah 4,4 dan 2,7 hari dengan biaya perawatan sebesar 5632 US dollar dan 3402 US dollar.⁴ Umumnya 80% dari kasus dapat berhenti dengan sendirinya. 10% kasus membutuhkan prosedur intervensi untuk mengontrol perdarahan.⁵

2.1.3 Etiologi perdarahan saluran cerna bagian atas

Terdapat perbedaan distribusi penyebab perdarahan saluran cerna bagian atas (SCBA) di Indonesia dengan laporan pustaka Barat.²² Penyebab terbanyak di Indonesia adalah perdarahan varises karena sirosis hati (65%), sedangkan di negara Eropa dan Amerika adalah perdarahan *non variceal* karena ulkus peptikum (60%).⁸ Penyebab lain yang jarang meliputi, *Malory Weiss tears*, *duodenitis erosive*, *ulkus dielafoy* (salah satu tipe malformasi vaskuler), neoplasma, *aortoenteric fistula*, GAVE (*gastric antral vascular ectasia*) dan *gastropathy prolapse*.¹²

Tabel 2. Penyebab Perdarahan Saluran Cerna Bagian Atas

Sering (common)	Kurang sering (less common)	Jarang
Ulkus gaster	Erosi/ gastropati gaster	Ulkus esophagus
Ulkus duodenum	Esofagitis	<i>Duodenitis erosive</i>
Varises esophagus	Lesi <i>Dielafoy</i>	Fistula Aortoenterik
<i>Mallory Weiss tear</i>	Telangiectasis	Hemobilia
	Gastropati hipertensi portal	Penyakit Pankreas
	GAVE (<i>Gastric Antral Vascular Ectasia</i>) = <i>watermelon stomach</i>	Penyakit Crhon's
	Varises gaster	
	Neoplasma	

Dikutip dari Green BT.²⁵

2.1.4 Faktor risiko perdarahan saluran cerna bagian atas

Terdapat beberapa faktor risiko yang dianggap berperan dalam patogenesis perdarahan SCBA. Faktor risiko yang telah di ketahui adalah usia, jenis kelamin, penggunaan OAINS, penggunaan obat antiplatelet, merokok, mengkonsumsi alkohol, riwayat ulkus, diabetes mellitus dan infeksi bakteri *Helicobacter pylori*.^{10,11}

1. Usia

Perdarahan SCBA sering terjadi pada orang dewasa dan risiko meningkat pada usia >60 tahun. Penelitian pada tahun 2001-2005 dengan studi retrospektif di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo terhadap 837 pasien yang memenuhi kriteria perdarahan SCBA menunjukkan rata-rata usia pasien laki-laki adalah $52,7 \pm 15,82$ tahun dan rata-rata usia pasien wanita adalah $54,46 \pm 17,6$.²⁶ Usia ≥ 70 tahun dianggap sebagai faktor risiko karena terjadi peningkatan frekuensi pemakaian OAINS dan interaksi penyakit komorbid yang menyebabkan terjadinya berbagai macam komplikasi.²⁷

2. Jenis kelamin

Kasus perdarahan SCBA lebih sering dialami oleh laki-laki. Penelitian di Amerika Serikat menunjukkan bahwa sekitar 51,4% yang mengalami perdarahan SCBA berjenis kelamin laki-laki.¹¹ Dari penelitian yang sudah dilakukan mayoritas menggunakan pendekatan epidemiologi dan belum ada penelitian yang secara spesifik menjelaskan hubungan perdarahan SCBA dengan jenis kelamin.

3. Penggunaan obat antiinflamasi non steroid (OAINS)

Peningkatan risiko komplikasi ulkus (rawat inap, operasi, kematian) terjadi pada orang tua yang mengkonsumsi OAINS. Studi *cross sectional* terhadap individu yang mengkonsumsi OAINS pada dosis maksimal dalam jangka waktu lama 35% hasil endoskopi adalah normal, 50% menunjukkan adanya erosi atau *petechiae*, dan 5%-30% menunjukkan

adanya ulkus.²⁷ Jenis-jenis OAINS yang sering dikonsumsi adalah ibuprofen, naproxen, indomethacin, piroxicam, asam mefenamat, diklofenak.

4. Penggunaan obat-obat antiplatelet

Penggunaan aspirin dosis rendah (75 mg per hari) dapat menyebabkan faktor perdarahan naik menjadi dua kali lipat, bahkan dosis subterapi 10 mg per hari masih dapat menghambat *siklooksigenase*.¹⁹ Aspirin dapat menyebabkan ulkus lambung, ulkus duodenum, komplikasi perdarahan dan perforasi pada perut dan lambung. Obat antiplatelet seperti clopidogrel berisiko tinggi apabila dikonsumsi oleh pasien dengan komplikasi saluran cerna.²⁷

5. Merokok

Dari hasil penelitian menunjukkan merokok meningkatkan risiko terjadinya ulkus duodenum, ulkus gaster maupun keduanya. Merokok menghambat proses penyembuhan ulkus, memicu kekambuhan, dan meningkatkan risiko komplikasi.²⁷

6. Alkohol

Mengonsumsi alkohol konsentrasi tinggi dapat merusak pertahanan mukosa lambung terhadap ion hidrogen dan menyebabkan lesi akut mukosa gaster yang ditandai dengan perdarahan pada mukosa.²⁷

7. Riwayat Gastritis

Riwayat Gastritis memiliki dampak besar terhadap terjadinya ulkus. Pada kelompok ini diprediksi risiko terjadi bukan karena sekresi asam

tetapi oleh adanya gangguan dalam mekanisme pertahanan mukosa dan proses penyembuhan.²⁷

8. Diabetes mellitus (DM)

Beberapa penelitian menyatakan bahwa DM merupakan penyakit komorbid yang sering ditemui dan menjadi faktor risiko untuk terjadinya perdarahan.¹¹ Namun, belum ada penelitian yang menjelaskan mekanisme pasti yang terjadi pada perdarahan SCBA yang disebabkan oleh diabetes mellitus.

9. Infeksi bakteri *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori merupakan bakteri gram negatif berbentuk spiral yang hidup dibagian dalam lapisan mukosa yang melapisi dinding lambung. Beberapa penelitian di Amerika Serikat menunjukkan tingkat infeksi *H.pylori* <75% pada pasien ulkus *duodenum*. Dari hasil penelitian di New York 61% dari ulkus *duodenum* dan 63% dari ulkus *gaster* disebabkan oleh infeksi *H.pylori*.²⁷

10. *Chronic Kidney Disease*

Patogenesis perdarahan saluran cerna pada chronic kidney disease masih belum jelas, diduga faktor yang berperan antara lain efek uremia terhadap mukosa saluran cerna, disfungsi trombosit akibat uremia, hipergastrinemia, penggunaan antiplatelet dan antikoagulan, serta heparinisasi pada saat dialysis.^{11,28-30}

11. Hipertensi

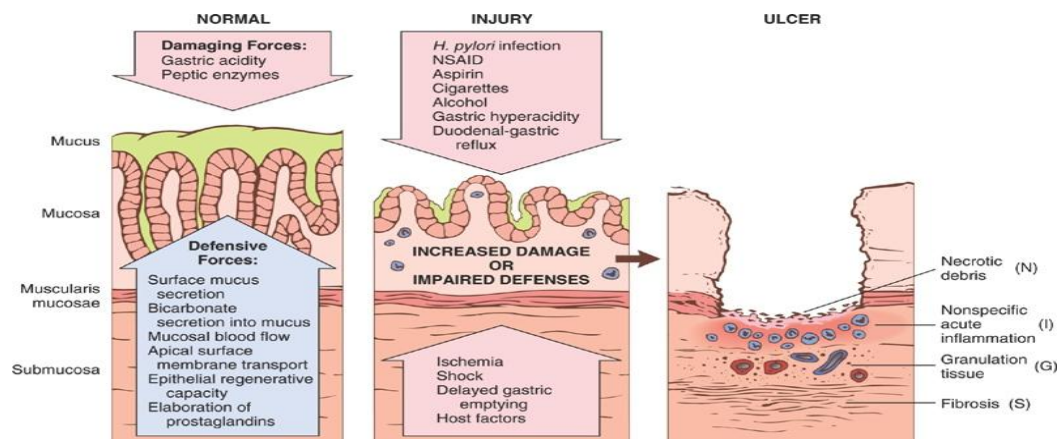
Hipertensi menyebabkan disfungsi endotel sehingga mudah terkena jejas. Selain itu hipertensi memperparah arteriosklerosis karena plak mudah melekat sehingga pada penderita hipertensi dianjurkan untuk mengkonsumsi obat-obat antiplatelet.³¹

12. *Chronic Heart Failure*

Penelitian yang ada mengatakan bahwa chronic heart failure dapat meningkatkan faktor risiko perdarahan SCBA sebanyak 2 kali lipat.³²

2.1.5 Patogenesis perdarahan SCBA

Lumen *gaster* memiliki pH yang asam. Kondisi ini berkontribusi dalam proses pencernaan tetapi juga berpotensi merusak mukosa *gaster*. Beberapa mekanisme telah terlibat untuk melindungi mukosa *gaster*. Musin yang disekresi sel-sel *foveola gastrica* membentuk suatu lapisan tipis yang mencegah partikel makanan besar menempel secara langsung pada lapisan epitel. Lapisan mukosa juga mendasari pembentukan lapisan musin stabil pada permukaan epitel yang melindungi mukosa dari paparan langsung asam lambung, selain itu memiliki pH netral sebagai hasil sekresi ion bikarbonat sel-sel epitel permukaan. Suplai vaskular ke mukosa *gaster* selain mengantarkan oksigen, bikarbonat, dan nutrisi juga berfungsi untuk melunturkan asam yang berdifusi ke lamina propria. Gastritis akut atau kronik dapat terjadi dengan adanya dekstruksi mekanisme-mekanisme protektif tersebut.³³



Gambar 1. Patogenesis Perdarahan Saluran Cerna bagian Atas.
Dikutip dari Turner J.R.³³

Pada orang yang sudah lanjut usia pembentukan musin berkurang sehingga rentan terkena gastritis dan perdarahan saluran cerna.³³ OAINS dan obat antiplatelet dapat mempengaruhi proteksi sel (sitoproteksi) yang umumnya dibentuk oleh prostaglandin atau mengurangi sekresi bikarbonat yang menyebabkan meningkatnya perlukaan mukosa gaster.²⁷ Infeksi *Helicobacter pylori* yang predominan di antrum akan meningkatkan sekresi asam lambung dengan konsekuensi terjadinya tukak duodenum. Inflamasi pada antrum akan menstimulasi sekresi gastrin yang merangsang sel parietal untuk meningkatkan sekresi lambung.³⁴ Perlukaan sel secara langsung juga dapat disebabkan konsumsi alkohol yang berlebih. Alkohol merangsang sekresi asam dan isi minuman beralkohol selain alkohol juga merangsang sekresi asam sehingga menyebabkan perlukaan mukosa saluran cerna.²⁷ Penggunaan zat-zat penghambat mitosis pada terapi radiasi dan kemoterapi menyebabkan kerusakan mukosa menyeluruh karena hilangnya kemampuan regenerasi sel.³³ Beberapa penelitian menunjukkan bahwa diabetes mellitus merupakan salah satu penyakit komorbid pada perdarahan SCBA dan menjadi faktor risiko perdarahan SCBA. Pada pasien DM terjadi

perubahan mikrovaskuler salah satunya adalah penurunan prostasiklin yang berfungsi mempertahankan mukosa lambung sehingga mudah terjadi perdarahan.³⁴

Gastritis kronik dapat berlanjut menjadi ulkus peptikum. Merokok merupakan salah satu faktor penyebab terjadinya ulkus peptikum. Merokok memicu kekambuhan, menghambat proses penyembuhan dan respon terapi sehingga memperparah komplikasi ulkus kearah perforasi.²⁷

2.1.6 Manifestasi klinik perdarahan SCBA

Manifestasi klinik yang sering terjadi adalah adanya *hematemesis* (muntah darah segar dan atau disertai hematin/ hitam) yang kemudian dilanjutkan dengan timbulnya *melena*. Hal ini terutama pada kasus dengan sumber perdarahan di *esofagus* dan *gaster*. Sumber perdarahan di duodenum relatif lebih sering bermanifestasi dalam bentuk melena atau tidak jarang dalam bentuk *hematochezia*.²²

Hal ini banyak dipengaruhi oleh jumlah darah yang keluar persatuan waktu dan fungsi *pilorus*. Berkumpulnya darah dalam volume banyak dalam waktu singkat akan menimbulkan refleks muntah sebelum komponen darah tersebut bercampur dengan asam lambung (sehingga muntah darah segar). Hal ini berbeda dengan perdarahan yang memberi kesempatan darah yang keluar terpapar lengklap dengan asam lambung sehingga membentuk hematin hitam. Perdarahan yang masif, terutama yang berasal dari duodenum, kadang tidak terpapar asam lambung dan keluar per anum dalam bentuk darah segar (*hematochezia*) atau merah hati (*maroon stool*).²²

2.1.7 Diagnosis perdarahan SCBA

Diagnosis perdarahan SCBA dibuat berdasarkan dari anamnesis, pemeriksaan fisik, inspeksi dengan pemasangan *nasogastric tube* (NGT), pemeriksaan laboratorium, pemeriksaan endoskopi, *radionuclide scanning*, radiografi barium kontras.²²

2.1.7.1 Anamnesis

Dalam anamnesis yang perlu ditekankan adalah waktu terjadinya perdarahan, perkiraan darah yang keluar, riwayat perdarahan sebelumnya, riwayat perdarahan dalam keluarga, ada tidaknya perdarahan di bagian tubuh lain, penggunaan obat-obatan terutama anti inflamasi non steroid, penggunaan obat antiplatelet, kebiasaan minum alkohol, kemungkinan adanya penyakit hati kronik, diabetes mellitus, demam tifoid, gagal ginjal, hipertensi dan riwayat transfusi sebelumnya.²³

2.1.7.2 Pemeriksaan fisik

Pemeriksaan tekanan darah sederhana dapat memperkirakan seberapa banyak pasien kehilangan darah. Kenaikan nadi >20 kali permenit dan tekanan sistolik turun >10 mmHg menandakan telah banyak kehilangan darah.²²

2.1.7.3 Inspeksi dengan nasogastric tube (NGT)

Pemasangan NGT dan inspeksi aspirat dapat digunakan pada penilaian awal kasus. Aspirat warna merah terang, pasien memerlukan pemeriksaan endoskopi segera baik untuk evaluasi maupun perawatan intensif. Jika cairan aspirat berwarna seperti kopi, maka diperlukan rawat inap dan pemeriksaan endoskopi

dalam 24 jam pertama.^{35,36} Meskipun demikian aspirat normal tidak dapat menyingkirkan perdarahan SCBA. Studi melaporkan 15% kasus perdarahan SCBA pemeriksaan NGT normal tetapi terdapat lesi dengan risiko tinggi perdarahan (terlihat/ tidak terlihat pembuluh darah dengan perdarahan) pada endoskopi.³⁷

2.1.7.4 Pemeriksaan laboratorium

Pemeriksaan laboratorium penunjang awal ditujukan untuk menilai kadar hemoglobin, fungsi hemostasis, fungsi hati dan kimia dasar yang berhubungan dengan status haemodinamik. Pemeriksaan kadar haemoglobin dan hematokrit dilakukan secara serial (setiap 6-8 jam) agar dapat dilakukan antisipasi transfusi secara lebih tepat serta untuk memantau lajunya proses perdarahan.²²

2.1.7.5 Endoskopi diagnostik

Endoskopi merupakan pemeriksaan pilihan utama untuk diagnosis, dengan akurasi diagnosis > 90%.¹² Waktu yang paling tepat untuk pemeriksaan endoskopi tergantung pada derajat berat dan dugaan sumber perdarahan. Dalam 24 jam pertama pemeriksaan endoskopi merupakan standar perawatan yang direkomendasikan. Pasien dengan perdarahan yang terus berlangsung, gagal dihentikan dengan terapi suportif membutuhkan pemeriksaan endoskopi dini (*urgent endoscopy*) untuk diagnosis dan terapi melalui teknik endoskopi.^{38,39}

Tujuan pemeriksaan endoskopi selain menemukan penyebab serta asal perdarahan, juga untuk menentukan aktivitas perdarahan. Forest membuat

klasifikasi perdarahan ulkus peptikum atas dasar penemuan endoskopi yang bermanfaat untuk menentukan tindakan selanjutnya.²³

Tabel 3. Klasifikasi Aktivitas Perdarahan Ulkus Peptikum Menurut Forest

Aktivitas perdarahan	Kriteria endoskopi
Forest Ia Perdarahan aktif	- Perdarahan arteri menyembur
Forest Ib Perdarahan aktif	- Perdarahan merembes
Forest II Perdarahan berhenti dan masih terdapat sisa perdarahan	- Gumpalan darah pada dasar tukak atau terlihat pembuluh darah
Forest III Perdarahan berhenti tanpa sisa perdarahan	- Lesi tanpa tanda sisa perdarahan

Dikutip dari Adi P.²³

Endoscopic Stigmata of Bleeding Peptic Ulcer, Classified as High Risk or Low Risk



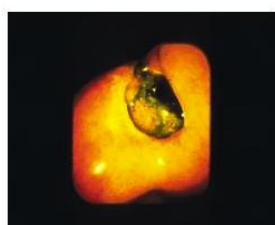
Spurt blood (grade IA)



Ooze blood (grade IB)



Nonbleeding visible vessel (grade IIA)



Adherent clot (grade IIB)



Flat, pigmented spot (grade IIC)



Clean base (grade III)

Gambar 2. Gambaran Endoskopi Aktivitas Perdarahan Ulkus peptikum Menurut Forest. Dikutip dari Galneck⁴⁰

2.1.7.6 Radionuclide Scanning

Labeling sel darah merah pasien dengan menggunakan zat radioaktif yang kemudian dimasukkan lagi dalam sistem sirkulasi pasien dapat menentukan lokasi sumber perdarahan walaupun laju perdarahan relative sedikit (0,1 mililiter/menit),

tapi kurang spesifik untuk menentukan tempat perdarahan dibandingkan teknik arteriografi.²²

2.1.7.7 Arteriografi selektif

Arteriografi selektif melalui aksis seliak, arteri mesenterika superior, arteri mesenterika inferior dan cabangnya dapat digunakan untuk diagnosis, sekaligus dapat untuk terapeutik. Pemeriksaan ini membutuhkan laju perdarahan minimal 0,5-1,0 mililiter permenit.²²

2.1.7.8 Radiografi barium kontras

Teknik pemeriksaan ini kurang direkomendasikan. Selain sulit untuk menentukan sumber perdarahan, juga adanya zat kontras akan mempersulit pemeriksaan endoskopi maupun arteriografi.²²

2.1.8 Tatalaksana perdarahan SCBA

Tujuan utama pengelolaan perdarahan SCBA adalah stabilisasi hemodinamik, menghentikan perdarahan, mencegah perdarahan ulang dan menurunkan mortalitas.

2.1.8.1 Resusitasi

Bila sudah dalam keadaan hemodinamik tidak stabil atau dalam keadaan renjatan, maka proses resusitasi cairan (cairan kristaloid atau koloid) harus segera dimulai tanpa menunggu data pendukung lainnya. Pilihan akses, jenis cairan resusitasi, kebutuhan transfuse darah, tergantung derajat perdarahan dan kondisi klinis pasien. Cairan kristaloid dengan akses perifer dapat diberikan pada perdarahan ringan sampai sedang tanpa gangguan hemodinamik.¹²

Cairan koloid diberikan jika terjadi perdarahan yang berat sebelum transfuse darah bisa diberikan. Pada keadaan syok dan perlu monitoring ketat pemberian cairan, diperlukan akses sentral. Target resusitasi adalah hemodinamik stabil, produksi urin cukup (>30 cc/jam), tekanan vena sentral 5-10 cm H₂O, kadar Hb tercapai (8-10 gr%).¹²

2.1.8.2 Stratifikasi risiko dan penatalaksanaan preendoskopi

Untuk memprediksi risiko perdarahan ulang dan kematian dapat digunakan sistem skoring Rockall.⁴⁰

Tabel 4. Skor Rockall

	Skor			
	0	1	2	3
Usia (tahun)	<60	60-79	>80	-
Syok	Tidak ada	HR > 100 bpm (takikardi)	SBP < 100 mmhg (hipotensi)	-
Komorbid	Tidak ada	Tidak ada	Gagal jantung	Gagal ginjal Penyakit Hepar Metastasis Kanker
Diagnosis	Robekan M- W Tidak ada lesi Tidak ada SRH	Diagnosis lain	Keganasan SCBA	-
SRH mayor	Tidak ada/titik hitam	-	Darah SCBA, bekuan melekat, <i>visible vessel or spurting vessel</i>	-

Dikutip dari Gralnek I.M.⁴⁰

Sistem skoring lain yang hanya menggunakan variable dari klinik dan laboratorium tanpa pemeriksaan endoskopi, yaitu blatchord scoring system.³⁷

Tabel 5. Skor Blatchford

Variable	Skor
<u>Kadar Urea Darah(mmol/L)</u>	
≥ 6,5 – 7,9	2
8-9,9	3
10-24.9	4
≥25	6
<u>Hemoglobin Laki-laki (g/dl)</u>	
≥12-13	1
10-11,9	3
<10	6
<u>Haemoglobin Perempuan (g/dl)</u>	
≥10-12	1
<10	6
<u>Tekanan Darah Sistolik(mmHg)</u>	
100-109	1
90-99	2
<90	3
<u>Tanda-tanda lain</u>	
Denyut ≥100/ menit	1
Melena	1
Sinkop	2
Penyakit Hepar	2
Gagal jantung	2

Dikutip dari Gralnek I.M.⁴⁰

2.1.8.3 Terapi obat

PPI (*Proton Pump inhibitor*) merupakan pilihan utama dalam pengobatan perdarahan SCBA non variseal. Beberapa studi melaporkan efektifitas PPI dalam menghentikan perdarahan karena ulkus peptikum dan mencegah perdarahan berulang. PPI memiliki dua mekanisme kerja yaitu menghambat $H^+/K^+ATPase$ dan enzim karbonik anhidrase mukosa lambung manusia. Hambatan pada $H^+/K^+ATPase$ menyebabkan sekresi asam lambung dihambat dan pH lambung meningkat. Hambatan pada enzim karbonik anhidrase terjadi perbaikan vaskuler, peningkatan mikrosirkulasi lambung, dan meningkatkan aliran darah

mukosa lambung. PPI yang tersedia di Indonesia antara lain omeprazol, lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole, dan esomeprazole. PPI intravena mampu mensupresi asam lebih kuat dan lama tanpa mempunyai efek samping toleransi. Studi *Randomized Controlled Trial* (RCT) menunjukkan PPI efektif jika diberikan dengan dosis tinggi intravena selama 72 jam setelah terapi endoskopi pada perdarahan pada ulkus dengan stigmata endoskopi risiko tinggi misalnya, lesi tampak pembuluh darah dengan atau tanpa perdarahan akut.¹²

Dosis rekomendasi omeprazol untuk stigmata resiko tinggi pada pemeriksaan endoskopi adalah 80 mg bolus diikuti dengan 8 mg/jam infuse selama 72 jam dilanjutkan dengan terapi oral. Pada pasien dengan stigmata endoskopi risiko rendah PPI oral dosis tinggi direkomendasikan. PPI oral diberikan selama 6-8 minggu setelah pemberian intravena, atau bisa lebih lama diberikan jika ada infeksi *Helicobacter pylori* atau penggunaan regular aspirin, OAINS dan obat antiplatelet.¹²

2.2 Penyakit Jantung Koroner

Data dari WHO 2012 menunjukkan angka kematian akibat penyakit jantung di Indonesia pada tahun 2008 mencapai 324 per 100.000 penduduk. 65% kematian diakibatkan oleh penyakit jantung koroner.⁴¹ Pada tahun 2006 penyakit jantung merupakan penyebab kematian utama di Amerika Serikat. Menurut penelitian 68% dari 631.636 kematian di sebabkan oleh penyakit jantung koroner.⁴²

Penyakit jantung koroner adalah penyakit jantung pembuluh darah yang disebabkan karena penyempitan arteri koroner. Penyempitan pembuluh darah terjadi karena proses aterosklerosis atau spasme atau kombinasi keduanya.¹⁴ Pada abad ke-19 ada dua hipotesis utama untuk menjelaskan patogenesis aterosklerosis yaitu, hipotesis pengerasan dan hipotesis lipid.⁴³ Hipotesis pengerasan dari von Rokitansky di usulkan pada tahun 1852 dan dimodifikasi oleh Duguid,⁴⁴ menyatakan bahwa penebalan tunika intima pembuluh darah dihasilkan dari deposit fibrin yang di bentuk oleh fibroblast dan akumulasi dari lemak sekunder. Hipotesis lipid diusulkan oleh Virchow pada tahun 1856, menunjukkan bahwa lipid dalam dinding arteri mewakili transduksi lipid dalam darah yang kemudian membentuk kompleks dengan asam mucopolysaccharides sehingga lipid terakumulasi dalam dinding arteri.⁴⁵ Dua hipotesis ini kemudian di integrasikan ke dalam respon yang lebih kompleks untuk hipotesis “respon pada cedera” yang dikembangkan oleh Ross yang mewakili pandangan umum dari inisiasi aterosklerosis.⁴⁶

Pada perkembangannya teori terbentuknya aterosklerotik melibatkan komponen seluler dan molekuler dari sistem vaskuler. Aterosklerotik sendiri

merupakan radang kronis dengan proses fibroproliferatif. Inflamasi merupakan dasar proses aterosklerotik dinding vaskuler.¹⁵ Karakteristik inflamasi adalah adanya interaksi di antara trombosit, leukosit dan matriks ekstraseluler.⁴⁷ Interaksi ini memacu aktivasi leukosit ke dinding pembuluh darah. Trombosit menginduksi inflamasi kronik dinding vaskuler yang menyebabkan terjadinya lesi aterosklerotik. Kerusakan vaskuler dan pembentukan trombus berpengaruh terhadap patogenesis dari sindrom koroner akut.⁴⁵

Sindroma koroner akut meliputi angina pectoris tak stabil, IMA tanpa elevasi ST dan IMA dengan elevasi ST.⁴⁸ Sindrom koroner akut biasanya berupa nyeri seperti tertekan benda berat, rasa tercekik, ditinju, ditikam, diremas, atau rasa seperti terbakar pada dada. Umumnya rasa nyeri dirasakan dibelakang tulang dada (*sternum*) disebelah kiri yang menyebar ke seluruh dada.⁴⁹ Faktor risiko dari penyakit jantung koroner adalah hipertensi, tinggi kadar kolesterol, merokok, obesitas, dan riwayat keluarga. Sebagian besar faktor risiko dapat di modifikasi oleh gaya hidup sehat maupun obat-obatan.⁵⁰ Penanganan awal pada kejadian PJK adalah dengan pemberian obat antiplatelet. Antiplatelet memiliki peranan penting dalam mencegah interaksi sel yang mengakibatkan terjadinya inflamasi, trombosis dan aterogenesis. Pada kasus PJK selain digunakan sebagai terapi awal, obat antiplatelet digunakan untuk pencegahan sekunder kejadian kardiovaskuler. Aspirin dosis rendah merupakan terapi yang paling banyak digunakan.¹⁷ Terapi yang dapat diberikan selain aspirin adalah Clopidogrel.¹⁸ Kedua obat tersebut memiliki mekanisme kerja dengan menghambat aktivasi platelet

2.3 Antiplatelet

2.3.1 Terminologi dan definisi antiplatelet

Antiplatelet adalah obat yang dapat menghambat agregasi trombosit sehingga menyebabkan terhambatnya pembentukan trombus yang terutama sering ditemukan pada sistem arteri.⁵¹ Obat antiplatelet bekerja dengan menghambat fungsi trombosit. Fungsi trombosit diatur oleh tiga kategori zat. Kelompok pertama terdiri atas zat yang dilepas di luar trombosis yang berinteraksi dengan reseptor membran trombosit, misalnya katekolamin, kolagen, trombin, dan prostasiklin. Kelompok kedua terdiri dari dari zat yang dilepas dari dalam trombosit yang berinteraksi dengan reseptor membran, seperti *adenosine diphosphate* (ADP), *prostaglandin D2* (PGD2), *prostaglandin E2* (PGE2), dan serotonin. Kelompok ketiga terdiri atas zat yang dilepas dari dalam trombosit yang bekerja untuk trombosit sendiri, seperti prostaglandin endoperoksida dan *tromboksan A2* (TXA2), siklik nukleotida *cyclic adenosine monophosphate* (cAMP) dan *cyclic guanosine monophosphate* (cGMP), dan ion kalsium.⁵²

2.3.2 Mekanisme kerja obat antiplatelet

2.3.2.1 Aspirin

Asam asetilsalisilat atau aspirin diperkenalkan pada akhir 1890. Namun, sebelum tahun 1950 efek antitrombotik dari aspirin telah ditemukan.⁵³ Aspirin mencegah sintesis TXA2 di dalam trombosit dan *prostasiklin* (PGI2) dipembuluh darah dengan menghambat secara ireversibel enzim siklooksigenase akan tetapi siklooksigenase dapat dibentuk kembali oleh sel endotel. Penghambatan enzim siklooksigenase terjadi karena aspirin mengasetilasi enzim tersebut. Aspirin dosis

kecil hanya dapat menekan pembentukan TXA₂ sehingga terjadi pengurangan agregasi trombosit. Dosis efektif sebagai antiplatelet adalah 80-320 mg/hari dan dianjurkan untuk dikonsumsi setelah makan. Dosis lebih tinggi selain meningkatkan toksisitas (terutama perdarahan) dapat menjadi kurang efektif karena selain menghambat TXA₂ juga menghambat pembentukan prostasiklin.⁵¹

Pada pasien penyakit jantung koroner dosis terapi aspirin 162-325 mg per hari. Dosis lanjutan untuk mencegah kejadian berulang sekitar 75-162 mg per hari.⁵⁴ Dari uji prospektif acak berskala besar terhadap orang Amerika aspirin terbukti efektif sebagai profilaksis primer dari kematian akibat penyakit jantung koroner. Penelitian di Inggris menyetujui bukti selanjutnya bahwa pada dosis 500 mg/hari, aspirin akan meningkatkan insiden penyakit ulkus peptikum dan perdarahan gastrointestinal. FDA (Food and Drug Administration) menyetujui pemakaian 325 mg/ hari untuk profilaksis primer infark miokard tetapi dilarang keras pemakaian aspirin terhadap populasi umum, kecuali jika ada penatalaksanaan faktor dengan menghentikan merokok serta penurunan kolesterol dan tekanan darah.⁵²

2.3.2.2 Clopidogrel

Clopidogrel merupakan derivat *thienopyridin* yang mencegah agregasi platelet dengan cara menghambat ikatan ADP dengan reseptornya P₂Y₁₂ yang terletak yang terletak dipermukaan trombosit dan juga protein G yang mengikat Ca intraselular dan aktivasi glikoprotein IIB/IIIA untuk mencegah kejadian trombotik.¹⁶ Selain mencegah agregasi trombosit, clopidogrel juga menunjukkan anti inflamasi yaitu dengan menurunkan ekspresi *P-selectin* yang mengurangi adhesi leukosit⁵⁰ dan mengurangi ekspresi *CD40 ligand* (CD40L).⁵⁶

Clopidogrel merupakan prodrug dengan mula kerja lambat. Dosis umumnya 75 mg/hari.⁵² Pada penyakit jantung koroner dosis terapi clopidogrel yang digunakan adalah 300-600 mg per hari dengan dosis lanjutan 75 mg per hari.⁵⁴

2.3.3 Mekanisme kerja antiplatelet terhadap perdarahan SCBA

Mukosa lambung dipertahankan strukturnya secara fisiologis oleh PGE₂ dan PGI₂.⁵⁷ Keduanya dapat melindungi mukosa lambung dari kerusakan dengan cara menstimulasi sekresi musin, menaikkan suplai darah (*blood flow*) ke mukosa, mengurangi produksi asam lambung dan mensekresi bikarbonas.⁵⁸ Dua faktor utama penyebab ulkus lambung atau gastritis adalah faktor lokal yang merusak mukosa lambung (*effect topical*) dan hambatan terhadap produksi prostaglandin melalui COX-1. Kelebihan asam lambung, penurunan sekresi pepsin, disertai faktor enzim pankreas atau faktor asam empedu di usus halus ikut memegang peran untuk terjadinya kerusakan mukosa saluran cerna.^{57,58}

Aspirin bekerja dengan menghambat enzim COX-1 (*Cyclooxygenase-I*) dalam memproduksi prostaglandin yang berfungsi mempertahankan struktur mukosa lambung dari kerusakan,¹⁹ sedangkan Clopidogrel pada reseptor ADP (*Adenosine diphosphate*) yang penting untuk aktivasi trombosit.¹⁶ Sehingga mengakibatkan terganggunya fungsi aktivasi trombosit dalam proses pembekuan darah dan juga integritas mukosa saluran cerna bagian atas yang dapat menyebabkan terjadinya perdarahan.^{16,19}

Aspirin memiliki nilai pKa 3,5.pKa yang rendah dapat menyebabkan kerusakan lokal pada mukosa lambung, mengaktifkan enzim proteolitik (*pepsin*) dan menaikkan absorpsi obat tersebut. Hal ini mengakibatkan respon inflamasi

terhambat yang cenderung merusak struktur mukosa lambung sehingga menyebabkan ulkus lambung atau perdarahan saluran cerna.⁵⁹