

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Gagal Jantung**

##### **2.1.1 Definisi**

Definisi gagal jantung yang diketahui secara luas adalah “kondisi patofisiologis dimana abnormalitas fungsi jantung bertanggung jawab terhadap gagalnya jantung memompa darah untuk memenuhi kebutuhan metabolisme jaringan.”<sup>22</sup> Definisi ini menitikberatkan pada fisiologi sirkulasi. Definisi yang lebih baru sudah lebih mengalami pendekatan yang pragmatis (praktis) dan bermanfaat secara klinis meskipun sebenarnya definisi gagal jantung masih kontroversi hingga hari ini.<sup>23</sup>

Salah satu definisi dari Amerika adalah “sindroma klinis kompleks sebagai akibat dari kelainan jantung secara struktural maupun fungsional, di mana terjadi gangguan ventrikel untuk terisi ataupun memompa darah.”<sup>23</sup>

Sebuah definisi baru dari Eropa juga mirip: “gagal jantung adalah sindroma kompleks sebagai akibat dari kelainan jantung secara struktural maupun fungsional yang mengganggu kemampuan jantung sebagai pompa untuk mendukung sirkulasi fisiologis. Sindroma dari gagal jantung dicirikan oleh gejala-gejala seperti sesak nafas dan mudah lelah, dan tanda-tanda seperti retensi cairan.”<sup>24</sup>

### 2.1.2 Etiologi

Penyebab gagal jantung diklasifikasikan ke dalam enam kategori utama; yaitu abnormalitas miokardium, misalnya pada kehilangan miosit (infark miokard), gangguan kontraksi (misal pada blok *bundle branch* kiri), lemahnya kontraksi (kardiomiopati, kardiotoksisitas), disorientasi sel (misalnya hipertrofi); kegagalan terkait beban kerja jantung yang berlebihan (misalnya hipertensi); abnormalitas katup; gangguan ritme jantung (takiaritmia); abnormalitas perikardium / efusi perikardium (tamponade jantung); dan kelainan kongenital jantung. Dikarenakan bentuk penyakit jantung apapun dapat mengakibatkan gagal jantung, maka tidak ada mekanisme tunggal yang menyebabkan gagal jantung itu sendiri.<sup>3</sup>

Seperti yang ditunjukkan pada Tabel 1, setiap kondisi yang menyebabkan perubahan pada struktur atau fungsi ventrikel kiri dapat menjadi faktor predisposisi seorang pasien menderita gagal jantung. Meskipun penyebab dari gagal jantung pasien dengan fraksi ejeksi (FE) yang tidak mengalami penurunan berbeda dengan pasien dengan FE mengalami penurunan, ada pertimbangan bahwa penyebab kedua kondisi ini tumpang tindih. Di negara-negara industri, penyakit jantung koroner (PJK) menjadi penyebab predominan gagal jantung baik pada pria maupun wanita, dan bertanggung jawab untuk 60-75% kasus. Hipertensi berkontribusi sebagai penyebab gagal jantung pada 75% pasien, termasuk sebagian besar pasien PJK. PJK dan hipertensi saling berinteraksi meningkatkan resiko gagal jantung, begitu juga dengan diabetes mellitus.<sup>4</sup>

**Tabel 2 Etiologi Gagal Jantung**<sup>4</sup>

<b>FE Menurun (&lt;40%)</b>	
Penyakit jantung koroner	Kardiomiopati iskemik terdilatasi
Infark miokard *	Kelainan genetik
Iskemia miokard *	Kelainan infiltratif *
<i>Chronic pressure overload</i>	Kerusakan diinduksi obat/racun
Hipertensi *	Penyakit metabolik *
Penyakit katup obstruksi *	virus
<i>Chronic volume overload</i>	Penyakit Chagas
Penyakit katup regurgitasi	Kelainan denyut dan ritme jantung
Pirau kiri ke kanan intrakardiak	Bradiaritmia kronik
Pirau ekstrakardiak	Takiaritmia kronik
<b>FE Tidak Menurun (&gt;40-50%)</b>	
Hipertrofi patologis	Kardiomiopati restriktif
Primer (kardiomiopati hipertrofi)	Kelainan infiltratif (amyloidosis, sarcoidosis)
Sekunder (hipertensi)	Penyakit simpanan (hemochromatosis)
Penuaan	fibrosis
	Kelainan endomiokard
<b>Penyakit Jantung Paru</b>	
Cor pulmonale	
Kelainan vaskuler paru	
<b>Status High-Output</b>	
Kelainan metabolik	Kebutuhan aliran darah berlebih
Tirotoksikosis	Pirau arteri-vena sistemik
Malnutrisi (beri-beri)	Anemia kronis

catatan : \* Mengindikasikan kondisi yang juga bisa menyebabkan gagal jantung dengan EF normal.

Pada 20-30% kasus gagal jantung dengan FE menurun, dasar penyebab yang pasti belum diketahui. Pasien-pasien ini merujuk kepada riwayat kardiomiopati non-iskemik, terdilatasi, atau idiopatik jika penyebabnya tidak diketahui. Infeksi virus awal atau paparan toksin (kemoterapi atau alkohol) juga menyebabkan kardiomiopati terdilatasi. Lebih jauh lagi, semakin dipahami dengan jelas bahwa sejumlah besar kasus kardiomiopati terdilatasi merupakan kelainan sekunder defek genetik, terutama di sitoskeleton. Kelainan genetik tersebut diturunkan secara autosomal dominan. Mutasi gen-gen yang mengkode

protein sitoskeletal (desmin, kardiak miosin, vinculin) dan protein membran nukleus (laminin) sudah teridentifikasi sejauh ini. Kardiomiopati terdilatasi juga terasosiasi dengan Duchenne's, Becker's, dan *limb-girdle muscular dystrophy*. Kondisi-kondisi yang menyebabkan *cardiac output* yang tinggi (fistula arteriovenosus, anemia) jarang menyebabkan gagal jantung pada jantung yang normal, namun pada jantung dengan kelainan struktural jelas dapat menyebabkan gagal jantung.<sup>4</sup>

Infeksi dapat memperberat keadaan gagal jantung karena pada infeksi terdapat demam, takikardia, dan hipoksemia yang kemudian akan meningkatkan kebutuhan metabolik sehingga memperburuk keadaan gagal jantung. Lebih jauh lagi, aritmia adalah salah satu faktor presipitat yang sering memperburuk fungsi pompa jantung. Mekanisme yang terjadi antara lain melalui penurunan waktu untuk pengisian ventrikel sehingga menyebabkan disfungsi miokardium iskemik, peningkatan tekanan atrium, gangguan sinkronisasi pompa jantung, serta penurunan *cardiac output* akibat penurunan kontraksi jantung.<sup>25</sup>

Emboli paru juga dapat menyebabkan gagal jantung karena meningkatkan tekanan arteri pulmonalis. Anemia dapat memperburuk gagal jantung dikarenakan pada keadaan ini jantung gagal untuk mengkompensasi kebutuhan oksigen jaringan tubuh dengan jalan meningkatkan *cardiac output*. Peningkatan cepat tekanan arterial seperti terlihat pada pasien hipertensi malignan, dapat menyebabkan dekompensasi. Penyakit jantung reumatik dan miokarditis dapat menyebabkan infeksi dan inflamasi pada otot jantung, yang kemudian dapat menyebabkan atau memperburuk gagal jantung.<sup>26</sup>

### 2.1.3 Patofisiologi

Seperti pada tingkat organ dan seluler, tidak ada mekanisme tunggal yang mendukung terjadinya malfungsi otot jantung meskipun identifikasi dari mekanisme dasar tersebut masih menjadi hal yang aktif diinvestigasi. Berbagai macam perubahan pada fisiologi organ dan sel berkontribusi terhadap sindroma gagal jantung, di bawah keadaan yang bervariasi dan waktu yang berbeda-beda, seperti ditunjukkan tabel 3. Sebagai contoh, kegagalan fungsi miokard menyebabkan terjadinya dilatasi ventrikel untuk mempertahankan *stroke volume* (efek Starling), dilatasi ini dapat menyebabkan katup mitral gagal menutup sempurna sehingga terjadi regurgitasi mitral. Hal ini tentunya menambah beban kerja sekunder terhadap ventrikel kiri yang sudah melemah.<sup>3</sup>

**Tabel 3 Mekanisme-Mekanisme Pada Gagal Miokard<sup>3</sup>**

---

Hilangnya miosit
Hipertrofi miosit yang tersisa
Produksi dan penggunaan energi
Pasokan energi dan oksigen
Penggunaan substrat dan penyimpanan energi
Fungsi dan massa mitochondria yang tidak adekuat
<i>Remodeling</i> ventrikel
Protein kontraktil
Miofibril atau miosin ATPase abnormal
Protein miokardium abnormal
Defek pada sintesis protein
Kontraksi dan fungsi yang tidak uniform
Aktivasi elemen kontraktil
Defek membran Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> -ATPase
Fungsi retikulum sarkoplasma yang abnormal
Pelepasan Ca <sup>2+</sup> abnormal
Ambilan Ca <sup>2+</sup> abnormal
Fungsi reseptor miokard abnormal
<i>Downregulation</i> reseptor β adrenal
Penurunan reseptor β <sub>1</sub>
Penurunan protein Gs
Peningkatan protein G1
Sistem saraf otonom

---

---

**Tabel 3 Mekanisme-Mekanisme Pada Gagal Miokard<sup>3</sup> (lanjutan)**


---

Fungsi norepinephrin miokard yang abnormal  
 Fungsi baroreseptor yang abnormal  
 Peningkatan pertumbuhan fibroblast miokardium dan sintesis kolagen  
 Perubahan penuaan, presbikardia  
 Takikardia terus-menerus  
 Lain-lain

---

Proses-proses adaptif di perifer yang terjadi, seperti dijelaskan dalam hipotesis neurohumoral, dapat mempengaruhi miokardium, ginjal, otot rangka, otot polos, endotel, pembuluh darah perifer, dan mekanisme kontrol bermacam-macam refleks; menambah kompleksitas sindroma, seperti ditunjukkan tabel 4.<sup>3</sup>

---

**Tabel 4 Mekanisme Kompensasi Pada Gagal Jantung<sup>3</sup>**


---

Sistem saraf otonom

Jantung

*Heart rate* meningkat

Meningkatnya stimuli kontraksi miokardium

Meningkatnya laju relaksasi

Sirkulasi perifer

Vasokonstriksi arteri (*afterload* meningkat)

Vasokonstriksi vena (*preload* meningkat)

Ginjal (renin-angiotensin-aldosteron)

Vasokonstriksi arteri (*afterload* meningkat)

Vasokonstriksi vena (*preload* meningkat)

Retensi air dan natrium (meningkatkan *preload* dan *afterload*)

Meningkatnya stimuli kontraksi miokardium

Endothelin-1 (meningkatkan *preload* dan *afterload*)

Vasopressin arginine (meningkatkan *preload* dan *afterload*)

*Atrial natriuretic peptide* arteri dan otak (menurunkan *afterload*)

Prostaglandin

Peptida

Hukum Frank-Starling jantung

Meningkatkan tekanan, volume, dan panjang serabut *end-diastolic*

Hipertrofi

Pematangan *stem cell* menggantikan miokardium yang hilang

Pengantaran oksigen perifer

Redistribusi *cardiac output*

Perubahan disosiasi oksigen-hemoglobin

Peningkatan ekstraksi oksigen oleh jaringan

Metabolisme anaerob

---

Walaupun adaptasi tersebut dirancang untuk meningkatkan *cardiac output*, mekanisme-mekanisme itu juga dapat merugikan. Takikardia dan peningkatan kontraktilitas dapat mempercepat iskemia pada pasien penyakit jantung koroner (PJK). Peningkatan *preload* dapat memperburuk kongesti paru. Aktivasi sistem saraf simpatis juga meningkatkan resistensi pembuluh darah perifer, adaptasi ini dirancang untuk mengatur perfusi ke organ-organ vital, namun jika berlebihan dapat mengurangi aliran darah ginjal dan jaringan lain. Resistensi perifer juga merupakan faktor penentu mayor dari *afterload* ventrikel kiri sehingga aktivitas simpatis yang berlebihan dapat memperburuk fungsi jantung. Sementara itu, pelepasan *atrial natriuretic peptide* bertambah pada gagal jantung karena naiknya tekanan atrium, ada bukti tentang resistensi efek vasodilatasi dan natriuretik.<sup>27</sup>

Kanal ion jantung dapat mengalami perubahan pada gagal jantung, terutama kanal natrium<sup>28</sup>, juga kanal kalium<sup>29</sup>. Oleh karena itu, aritmia dan *sudden death* lazim dijumpai pada gagal jantung dan terjadi dalam kedua bentuk bradikardia dan takikardia. Meskipun banyak mekanisme, termasuk katekolamin yang berlebihan, jaringan paru, dan abnormalitas elektrolit yang berkontribusi terhadap *sudden death* pada gagal jantung, hal ini masuk akal bahwa gangguan-gangguan pada kanal ion dan mekanisme pertukaran ion merupakan bagian dari penyebab aritmia.<sup>3</sup>

Sitokin-sitokin proinflamasi seperti *tumor necrosis factor* (TNF) dan IL-1 juga terbukti menyebabkan *cardiac remodeling* progresif sehingga memperburuk gagal jantung. Awalnya diduga sitokin-sitokin tersebut diproduksi oleh sistem imun, namun sekarang disadari bahwa molekul-molekul ini diproduksi lokal oleh

miosit kardiak, sebagai respon terhadap berbagai kerusakan jantung. Meskipun molekul-molekul tersebut awalnya berfungsi untuk memperbaiki miokardium yang rusak, ketika diekspresikan dalam jumlah tinggi atau dalam jangka waktu yang lama, akan cukup untuk menyimpulkan secara nyata semua aspek dari keluaran gagal jantung dengan cara memprovokasi perubahan-perubahan yang merusak miosit kardiak dan non-miosit seiring dengan perubahan pada matriks ekstraseluler miokard seperti ditunjukkan pada tabel 5. Sementara itu, perubahan-perubahan yang terjadi pada *remodeling* ventrikel kiri ditunjukkan pada tabel 6.<sup>30</sup>

**Tabel 5 Efek Mediator Proinflamasi Pada *Remodeling* Ventrikel Kiri<sup>30</sup>**

---

**Perubahan Pada Miosit**

Hipertrofi miosit  
 Ekspresi gen fetal  
 Efek inotropik negatif  
 Peningkatan stres oksidatif

**Perubahan Pada Non-Miosit**

Konversi fibroblast menjadi miofibroblast  
*Upregulation* dari reseptor AT<sub>1</sub> pada fibroblast  
 Peningkatan sekresi MMP oleh fibroblast

**Perubahan Matriks Ekstraseluler**

Degradasi matriks  
 Fibrosis miokard

**Kehilangan Miosit Progresif**

Nekrosis  
 Apoptosis

---

**Tabel 6 Gambaran *Remodeling* Ventrikel Kiri<sup>30</sup>**

---

**Perubahan Pada Miosit**

*Excitation-contraction coupling*  
 Ekspresi gen *Myosin Heavy Chain* (fetal)  
 Desensitisasi beta adrenergik  
 Hipertrofi  
 Miositolisis  
 Protein sitoskeletal

---



**Tabel 6 Gambaran *Remodeling* Ventrikel Kiri<sup>30</sup> (lanjutan)****Perubahan Miokardium**

Hilangnya miosit  
 nekrosis  
 apoptosis  
 autofagi  
 perubahan matriks ekstraseluler  
 degradasi matriks  
 fibrosis miokard

**Perubahan Pada Geometri Ruang Ventrikel Kiri**

Dilatasi ventrikel kiri  
 Peningkatan spherisitas ventrikel kiri  
 Penipisan dinding ventrikel kiri  
 Inkompetensi katup mitral

Proses *remodeling* yang terjadi tersebut akan meningkatkan penggunaan energi oleh miokardium. Kemudian akan memicu regangan / *stretch* miokard, yang merupakan proses maladaptif hipertrofi. Proses-proses tersebut akan menyebabkan kekurangan energi (*energy starvation*) yang berujung pada nekrosis. Regangan miokard juga memacu *growth factor* yang akan menginduksi apoptosis miosit. Jika progresivitas semua hal tersebut berlanjut, tentunya akan berujung kepada kematian.<sup>31</sup>

**2.1.4 Kriteria Diagnosis**

Kriteria yang biasanya digunakan untuk mendiagnosis gagal jantung kongestif adalah kriteria Framingham, seperti ditunjukkan pada tabel 7.<sup>32</sup>

**Tabel 7 Kriteria Framingham Diagnosis Gagal Jantung<sup>32</sup>****Kriteria mayor :**

1. *paroxysmal nocturnal dyspnea*
2. distensi vena leher
3. ronchi paru
4. kardiomegali
5. edema paru akut
6. suara Gallop S3

**Tabel 7 Kriteria Framingham Diagnosis Gagal Jantung<sup>32</sup> (lanjutan)**

- 
7. peningkatan tekanan vena jugularis > 16 cmH<sub>2</sub>O
  8. refluks hepatojugular
  9. waktu sirkulasi > 25 detik

**Kriteria minor :**

1. edema ekstremitas
  2. batuk malam hari
  3. *dispneu d'effort*
  4. hepatomegali
  5. efusi pleura
  6. penurunan kapasitas vital 1/3 dari normal
  7. takikardia (>120/menit)
- 

Kriteria mayor ataupun minor : kehilangan berat badan >4,5 kg dalam 5 hari sebagai respon terhadap pengobatan<sup>32</sup>

Diagnosis pasti gagal jantung apabila memenuhi dua kriteria mayor, atau satu kriteria mayor dan dua kriteria minor.<sup>33</sup>

**2.1.5 Jenis dan Klasifikasi**

Ada beberapa jenis gagal jantung yang telah disepakati hingga kini.

Pembagiannya ditunjukkan pada tabel 8.<sup>3</sup>

**Tabel 8 Jenis-Jenis Gagal Jantung<sup>3</sup>****Berdasarkan Onset**

- gagal jantung akut
- gagal jantung kronik / kongestif

**Berdasarkan Lokasi**

- gagal jantung kanan
- gagal jantung kiri

**Berdasarkan Fungsi dan *Timing***

- gagal jantung sistolik
  - gagal jantung diastolik
- 

Gagal jantung akut atau disebut juga gagal jantung akut dekompensasi adalah suatu perubahan cepat jangka pendek di mana muncul tanda dan gejala

gagal jantung yang membutuhkan penanganan segera. Gejala dapat muncul cepat dan progresif dalam hitungan jam, hari, atau minggu, kadang disertai kejadian iskemia regional akut atau infark miokard, fibrilasi atrium, aritmia, atau kerusakan fungsi katup yang disebabkan oleh rupturnya m. Papillaris atau chordae tendinea. Gagal jantung akut dibedakan dengan gagal jantung kronik di mana pada gagal jantung kronik kondisinya lebih stabil namun terdapat gejala-gejala gagal jantung atau disebut juga gagal jantung terkompensasi. Faktor-faktor spesifik yang terlibat pada perubahan status terkompensasi menjadi dekompensasi pada tiap-tiap pasien gagal jantung dapat bervariasi, tidak sepenuhnya dipahami, dan dapat memakan waktu harian hingga mingguan. Pada gagal jantung kronik dapat terjadi kelelahan karena menurunnya *cardiac output* dan sinyal neurologis yang berasal dari otot-otot skelet yang rusak karena kurang mendapat suplai darah. Selain itu, akumulasi cairan juga dapat terjadi yang berujung pada kongesti paru dan edema perifer yang disebut gagal jantung kongestif.<sup>3</sup>

Gagal jantung kanan dan gagal jantung kiri dibedakan menurut lokasi kelainan secara anatomis yang juga bermanifestasi klinis berbeda. Sisi kiri dan kanan jantung merupakan satu rangkaian sirkulasi. Gejala dan tanda dari gagal jantung kiri meliputi peningkatan tekanan dan kongesti pada vena pulmonalis dan kapiler. Sedangkan gagal jantung kanan bermanifestasi sebagai peningkatan tekanan dan kongesti vena-vena sistemik yang dapat diperiksa pada pembesaran vena jugularis serta kongesti hepar.<sup>3</sup>

Gagal jantung sistolik dideskripsikan sebagai gagal jantung dengan kelainan dinding ventrikel berupa dilatasi, pembesaran, dan hipertrofi, di mana

*output* terbatas karena ejeksi yang terganggu selama sistol. Sementara itu, gagal jantung diastolik merujuk kepada dinding ventrikel yang menebal, ruang ventrikel mengecil, di mana pengisian selama diastol terganggu.<sup>3</sup>

**Tabel 9 Differential Diagnosis Gagal Jantung Sistolik dan Gagal Jantung Diastolik<sup>3</sup>**

Gagal Jantung Sistolik	Gagal Jantung Diastolik
Ruang ventrikel kiri besar, jantung terdilatasi	Ruang ventrikel kiri kecil, hipertrofi ventrikel kiri konsentris
Tekanan darah normal atau rendah	Hipertensi sistemik
Cakupan kelompok usia luas, lebih umum pada pria	Lebih umum pada wanita lanjut usia
Fraksi ejeksi rendah	Fraksi ejeksi normal atau meningkat
S <sub>3</sub> gallop	S <sub>4</sub> gallop
Kelemahan sistolik dan diastolik pada pemeriksaan echo	Kelemahan diastolik pada ukuran echo yang bervariasi
Pengobatan cukup memadai	Pengobatan belum memadai
Prognosis buruk	Prognosis lebih baik
Peran iskemia miokard cukup penting pada kasus-kasus tertentu	Iskemia miokard lebih umum

Sedangkan untuk klasifikasi, ada dua macam klasifikasi gagal jantung. Pertama berdasarkan abnormalitas struktur jantung yang disusun oleh *American Heart Association / American College of Cardiology Foundation* (AHA/ACCF) dan yang kedua berdasarkan gejala terkait dengan kapasitas fungsional jantung yang disusun oleh *New York Heart Association* (NYHA).<sup>34</sup>

**Tabel 10 Klasifikasi Gagal Jantung Menurut ACCF/AHA**<sup>34</sup>

<b>Stadium A</b>	Memiliki resiko tinggi untuk berkembang menjadi gagal jantung. Tidak terdapat gangguan struktural atau fungsional jantung, tidak terdapat tanda atau gejala.
<b>Stadium B</b>	Didapatkan penyakit struktur jantung yang berhubungan dengan perkembangan gagal jantung, tidak terdapat tanda dan gejala.
<b>Stadium C</b>	Gagal jantung yang simptomatis berhubungan dengan penyakit struktural jantung yang mendasari.
<b>Stadium D</b>	Penyakit struktural jantung yang lanjut serta gejala gagal jantung yang sangat bermakna saat istirahat walaupun sudah mendapat terapi medis maksimal.

**Tabel 11 Klasifikasi Gagal Jantung Menurut NYHA**<sup>34</sup>

<b>Kelas I</b>	Pasien dengan penyakit jantung. Tidak terdapat batasan dalam melakukan aktivitas fisik. Aktivitas fisik sehari-hari tidak menimbulkan kelelahan, palpitasi, atau sesak.
<b>Kelas II</b>	Pasien dengan penyakit jantung. Terdapat batasan aktivitas ringan. Tidak terdapat keluhan saat istirahat, namun aktivitas fisik biasa sehari-hari menimbulkan kelelahan, palpitasi, atau sesak nafas.
<b>Kelas III</b>	Pasien dengan penyakit jantung. Terdapat batasan aktivitas bermakna. Tidak terdapat keluhan saat istirahat, tetapi aktivitas fisik yang lebih ringan sehari-hari menimbulkan kelelahan, palpitasi, atau sesak nafas.
<b>Kelas IV</b>	Pasien dengan penyakit jantung. Tidak dapat melakukan aktivitas fisik tanpa keluhan. Gejala dapat muncul saat istirahat. Keluhan meningkat saat beraktivitas.

## 2.2 Pedoman Tatalaksana Gagal Jantung

Pedoman pengobatan gagal jantung disusun sebagai panduan dan saran untuk para dokter dan tenaga kesehatan profesional dalam merawat pasien gagal jantung.<sup>35</sup>

Pada kesempatan ini, penulis memilih pedoman/*guideline* yang disusun oleh *European Society of Cardiology* (ESC) sebagai acuan penelitian. Pedoman

yang disusun oleh ESC bukanlah sebagai substitusi, namun sebagai pelengkap untuk buku-buku teks dan topik sentral kurikulum ESC.<sup>36</sup>

ESC telah menyusun pedoman pengobatan gagal jantung dalam berbagai tingkat rekomendasi (*class*) dan tingkat kepercayaan (*evidence*).<sup>37</sup> Tingkatan kepercayaan dan kekuatan rekomendasi dari pilihan-pilihan pengobatan yang ada, dipertimbangkan dan disusun menurut *pre-defined scales*, seperti pada tabel 8 dan tabel 9.<sup>36</sup>

**Tabel 12 Tingkatan Rekomendasi**<sup>36</sup>

<b>Tingkatan Rekomendasi</b>	<b>Definisi</b>	<b>Saran Penggunaan</b>
Kelas I	Kepercayaan dan atau persetujuan umum bahwa pengobatan/prosedur yang diberikan adalah bermanfaat, menguntungkan, dan efektif.	Diindikasikan / direkomendasikan
Kelas II	Terdapat pertentangan kepercayaan dan atau opini yang berbeda-beda tentang manfaat dan efikasi pengobatan /prosedur yang diberikan.	
Kelas IIa	Bobot dari kepercayaan/opini masih cukup bermanfaat dan efektif.	Seharusnya dipertimbangkan
Kelas IIb	Manfaat/efikasi kurang mapan secara kepercayaan/opini.	Dapat dipertimbangkan
Kelas III	Kepercayaan dan atau persetujuan umum bahwa pengobatan/prosedur yang diberikan tidak bermanfaat/efektif, bahkan pada beberapa kasus dapat berbahaya.	Tidak direkomendasikan

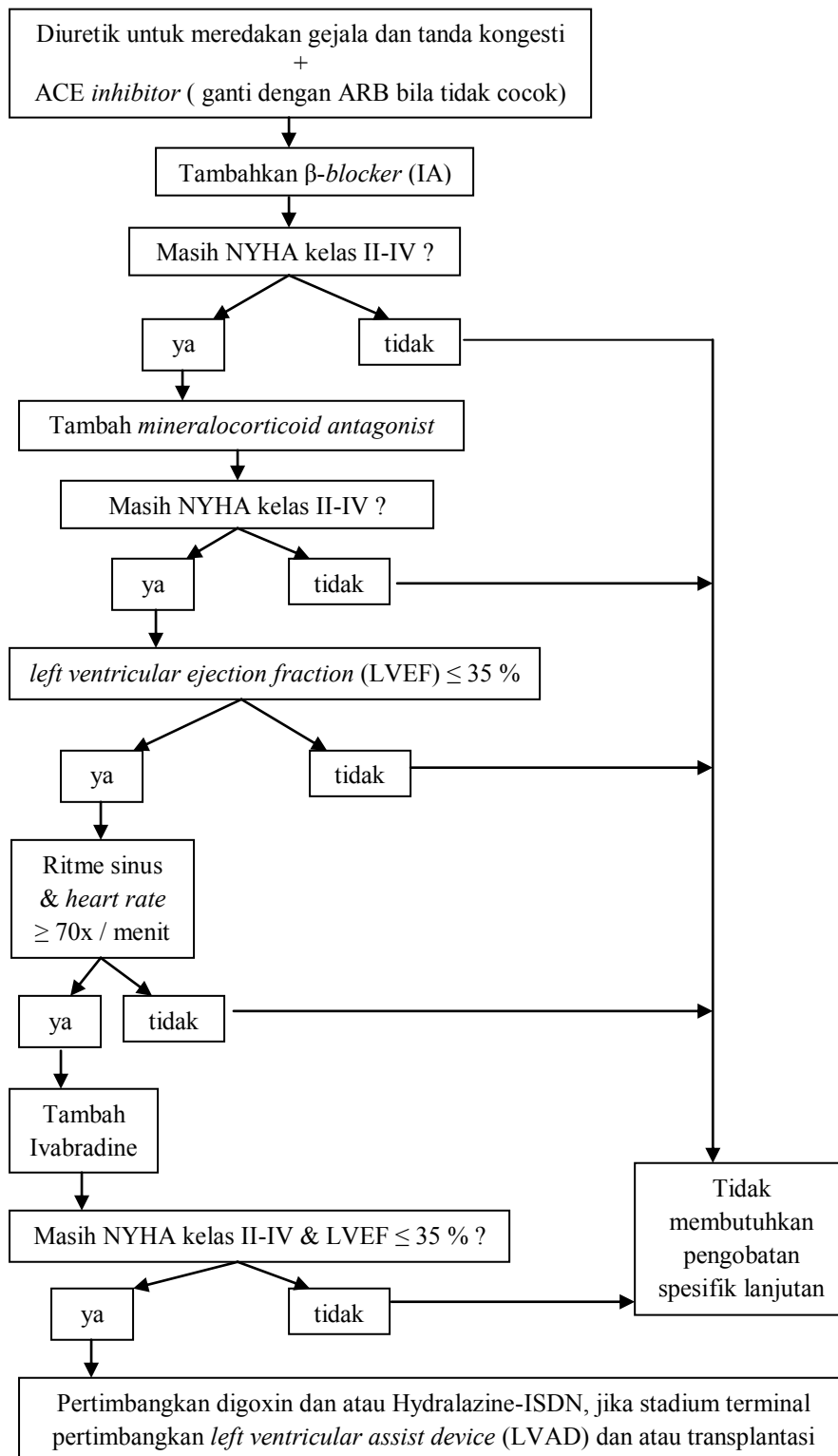
**Tabel 13 Tingkatan Kepercayaan**<sup>36</sup>

Level A	Data berasal dari uji random multipel atau metaanalisis.
Level B	Data berasal dari satu uji random klinik.
Level C	Konsensus, pendapat para pakar, uji klinik kecil, studi retrospektif atau registrasi.

Diagnosis gagal jantung dapat ditetapkan berdasarkan anamnesis untuk mencari riwayat dan gejala, pemeriksaan fisik untuk mencari tanda, elektrokardiografi (EKG), ekokardiografi, foto polos thorax, pemeriksaan *natriuretic peptide* darah, dan tes laboratorium rutin. Pemeriksaan tambahan lainnya meliputi kateterisasi jantung dan biopsi endomiokard.<sup>38</sup>

Pengobatan untuk pasien gagal jantung secara garis besar dibagi menjadi terapi farmakologik dan terapi non-farmakologik. Terapi farmakologik meliputi obat-obatan diuretik, *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors* (ACEIs), *beta blocker*, *aldosterone/mineralocorticoid antagonist*, *Angiotensin Receptor Blocker* (ARB), ivabradine untuk memperlambat *heart rate*, digoksin, serta kombinasi hydralazine dan *isosorbide dinitrate* (ISDN). Sedangkan untuk terapi non-farmakologik meliputi pemasangan *Implantable Cardioverter Defibrillator* (ICD) pada gagal jantung simptomatis NYHA kelas II-III dengan FE  $\leq 35\%$  meskipun mendapat terapi farmakologi optimal selama  $\geq 3$  bulan, untuk mencegah kematian mendadak; dan *Cardiac Resynchronization Therapy* (CRT) bila didapatkan pemanjangan gelombang QRS  $\geq 150$  ms.<sup>39</sup>

Untuk *beta blocker* sendiri, menurut panduan ESC 2012 termasuk dalam rekomendasi kelas I dan tingkat kepercayaan level A, dengan nilai *reference* sebesar 92-98. *Beta blocker* sebagai tambahan pada *ACE inhibitor* / ARB untuk semua pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi  $\leq 40\%$  untuk mengurangi resiko opname dan resiko kematian dini.<sup>39</sup>



Gambar 1. Algoritma Pengobatan Pasien Gagal Jantung Simptomatis dan Fraksi Ejeksi yang Berkurang<sup>39</sup>



**Tabel 14 Dosis Obat *Evidence-Based* Pada *Randomized Trial* Pada Gagal Jantung<sup>39</sup>**

<i>beta blocker</i>	dosis awal (mg)	dosis target (mg)
bisoprolol	1,25 o.d.	10 o.d.
carvedilol	3,125 b.i.d.	25-50 b.i.d.
metoprolol succinate (CR/XL)	12,5/25 o.d.	200 o.d.
nebivolol	1,25 o.d.	10 o.d.

### 2.3 *Beta Blocker*

*Beta blocker* dikenal juga dengan nama antagonis reseptor  $\beta$  adrenergik, adalah golongan obat yang bekerja dengan menghambat interaksi epinefrin, norepinefrin, dan obat-obatan simpatomimetik dengan reseptor  $\beta$  (beta).<sup>40</sup> Ada tiga sub tipe reseptor  $\beta$ , yaitu  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ , dan  $\beta_3$ .<sup>41</sup> Oleh karena itu, *beta blocker* dapat dibedakan berdasarkan spesifisitasnya terhadap ketiga sub tipe reseptor  $\beta$  tersebut.<sup>40</sup>

*Beta blocker* non-selektif, umumnya memblok reseptor  $\beta_1$  dan  $\beta_2$ , misalnya propranolol, nadolol, timolol, dan pindolol. *Beta blocker* selektif menghambat reseptor adrenergik  $\beta_1$  selektif, contoh metoprolol, atenolol, esmolol, asebutolol, dan bisoprolol. Satu golongan lagi yaitu *beta blocker* generasi ketiga memiliki tambahan kerja vasodilatasi yang dihasilkan melalui berbagai mekanisme. Contoh obat-obatan generasi ketiga adalah labetalol, karvedilol, busindolol, seliprolol, dan nebivolol.<sup>4</sup>

#### 2.3.1 Farmakodinamik

Efek terapeutik utama *beta blocker* adalah pada sistem kardiovaskuler. Katekolamin mempunyai kerja kronotropik dan inotropik positif, oleh karena itu *beta blocker* memperlambat denyut jantung dan mengurangi kontraktilitas

miokardium. Pemberian *beta blocker* jangka pendek menurunkan curah jantung sehingga resistensi perifer meningkat untuk mempertahankan tekanan darah sebagai akibat blokade reseptor  $\beta_2$  vaskular dan reflek kompensasi, seperti peningkatan aktivitas sistem saraf simpatik, sehingga menyebabkan aktivasi reseptor  $\beta$  vaskuler. Pada penggunaan jangka panjang, resistensi perifer total kembali ke nilai awal atau berkurang pada pasien hipertensi. Pada *beta blocker* yang memblok reseptor  $\beta_1$ , curah jantung dipertahankan dengan penurunan resistensi perifer yang lebih besar. *Beta blocker* juga memiliki efek yang signifikan pada ritme jantung dan otomatisitas yang kemungkinan dipengaruhi oleh blokade reseptor  $\beta_1$  dan  $\beta_2$ . Reseptor  $\beta_3$  terdapat pada miokardium normal, tempat reseptor ini berkopel dengan  $G_1$  dan menghambat kontraksi dan relaksasi jantung. Peran fisiologis  $\beta_3$  masih belum dapat dipastikan. *Beta blocker* menurunkan denyut sinus dan denyut spontan depolarisasi pacu jantung ektopik, memperlambat konduksi di atrium dan nodus AV, serta memperpanjang periode refrakter nodus AV.<sup>40</sup>

Pada kasus gagal jantung kongestif, respon reflek saraf simpatis terhadap kondisi gagal jantung dapat membebani kondisi gagal jantung serta mempercepat perkembangan penyakit. Oleh karena itu, *beta blocker* merupakan penanganan yang sangat efektif untuk segala tingkat keparahan gagal jantung yang disebabkan oleh disfungsi sistolik ventrikular. Obat-obatan ini meningkatkan fungsi miokardium dan kualitas hidup, serta memperpanjang harapan hidup. Oleh sebab itu, *beta blocker* tidak lagi dikontraindikasikan dan kini menjadi standar penanganan dalam berbagai kasus gagal jantung.<sup>43</sup>

## **2.3.2 Farmakokinetik**

### **2.3.2.1 *Half-Life* Plasma**

*Half-life* tiap jenis obat golongan *beta blocker* berbeda-beda. Esmolol yang diberikan secara intravena memiliki *half-life* terpendek dari semua jenis *beta blocker*, yaitu 9 menit. Sedangkan untuk propranolol, *half-life* hanya 3 jam, tapi peresepan berlanjut dapat menjenuhkan proses *clearance* oleh hepar sehingga terbentuklah metabolit aktif yaitu 4-hidroksipropranolol dan *half-life* efektif dalam plasma dapat diperpanjang. Lebih jelasnya, semakin tinggi dosis *beta blocker* yang diresepkan, semakin panjang efek biologisnya.<sup>44</sup>

### **2.3.2.2 *Protein Binding***

Propranolol, pindolol, labetalol, dan bisoprolol sangat terikat dengan protein plasma. Pada kondisi hipoproteinemia, agen-agen tersebut harus diresepkan dengan dosis yang lebih kecil.<sup>44</sup>

### **2.3.2.3 Metabolisme Hepar Tahap Pertama**

Metabolisme jenis ini terutama berlaku bagi agen-agen yang sangat larut lemak, seperti propranolol, labetalol, dan oxprenolol. Pada penyakit hepar atau kondisi-kondisi yang *low output*, dosis agen-agen tersebut harus dikurangi. Metabolisme tahap pertama memproduksi metabolit aktif, dan khusus untuk propranolol mempunyai sifat yang berbeda dengan senyawa induknya.<sup>44</sup>

#### 2.3.2.4 *Ideal Kinetics*

Agen *beta blocker* yang tidak larut lemak dan hidrofilik seperti atenolol, sotalol, dan nadolol, diekskresi hanya oleh ginjal dan mempunyai penetrasi yang lemah ke otak. Pada pasien dengan gangguan fungsi hepar atau ginjal, pola farmakokinetik yang lebih sederhana dari agen yang tidak larut lemak membuat penentuan dosis menjadi lebih mudah. Agen-agen tersebut juga mempunyai *protein binding* yang rendah.<sup>44</sup>

#### 2.3.3 **Indikasi**

Indikasi penggunaan *beta blocker* adalah sebagai berikut :<sup>45</sup>

1. Hipertensi. Efektif dan ditoleransi cukup baik. Seringkali dikombinasi dengan diuretik atau vasodilator. Labetalol, antagonis reseptor  $\alpha$  dan  $\beta$ , efektif digunakan pada pasien hipertensi.
2. Penyakit jantung iskemik. *Beta blocker* mengurangi frekuensi episode angina / nyeri dada dan meningkatkan toleransi aktivitas fisik. Aksi ini terkait blokade reseptor  $\beta$  sehingga berefek pada penurunan beban kerja jantung dan kebutuhan oksigen.
3. Aritmia. *Beta blocker* terbukti efektif mengobati aritmia ventrikuler maupun supraventrikuler. Dengan cara memperpanjang periode refrakter nodus AV, *beta blocker* memperlambat respon ventrikel pada fibrilasi dan atrium yang berdebar, selain itu juga menghilangkan denyut ektopik.
4. Gagal jantung kongestif. *Beta blocker* terbukti menurunkan angka kematian pada gagal jantung kronik. Pada kasus gagal jantung akut

mungkin dapat memperburuk kondisi, namun penggunaan jangka panjang dengan peningkatan dosis bertahap dapat memperpanjang harapan hidup.

5. Penyakit kardiovaskuler lain, seperti obstruktif hipertrofi kardiomiopati (memperlambat ejeksi ventrikel dan mengurangi resistensi *outflow*), *dissecting aortic aneurysm* dengan jalan menurunkan perkembangan tekanan sistolik, dll.
6. Glaukoma. *Beta blocker* terbukti menurunkan produksi *aqueous humor* oleh *corpus ciliaris* sehingga menurunkan tekanan intraokuler.
7. Hipertiroidisme. Manfaatnya terkait dengan blokade aktivasi katekolamin.
8. Penyakit neurologik. *Beta blocker* dapat mengurangi intensitas dan frekuensi migraine, serta dapat mengurangi gejala tremor karena memblok aktivasi saraf simpatis terhadap otot skelet.
9. Lain-lain, seperti mengurangi hipertensi portal pada pasien sirosis hepatis.

#### 2.3.4 Kontraindikasi

Berikut merupakan daftar kontraindikasi *beta blocker* :<sup>46</sup>

1. Jantung; KI absolut : bradikardia berat, blok jantung derajat tinggi, syok kardiogenik, gagal ventrikel kiri yang tidak terobati; KI relatif : angina Prinzmetal, pemakaian dosis tinggi agen yang mendepresi nodus SA atau AV. Hindari penghentian pemakaian mendadak pada kasus angina.
2. Paru-paru; KI absolut : asma berat / bronkospasme; KI relatif : asma ringan / bronkospasme ringan / penyakit saluran nafas kronik.

3. Sistem saraf pusat; KI absolut : depresi berat (hindari propranolol); KI relatif : mimpi malam hari, halusinasi visual, penggunaan obat psikotropik.
4. Pembuluh darah perifer, fenomena Raynaud; KI absolut : gangren, nekrosis kulit, klaudikasio berat / memburuk, nyeri saat istirahat; KI relatif : ekstremitas dingin, nadi tak teraba, fenomena Raynaud.
5. Diabetes mellitus; KI relatif : diabetes tergantung insulin.
6. Sindroma metabolik. Dalam hal ini, *beta blocker* menyebabkan efek metabolik negatif, seperti memperburuk kontrol glikemik, sensitivitas insulin, dislipidemia, dan efek menutupi (*masking*) terhadap hipoglikemia.<sup>58-59</sup> Secara teori, *beta blocker* dapat meningkatkan resiko hipoglikemia berat dengan cara menutupi gejala peringatan hipoglikemia adrenergik, seperti kelemahan, gemetar, berkeringat, pucat, dan palpitasi.<sup>60</sup>
7. Gagal ginjal; KI relatif : seiring dengan menurunnya aliran darah ginjal, kurangi agen yang diekskresi melalui ginjal.
8. Penyakit hepar; KI relatif : hindari agen yang *clearance*-nya tinggi melalui hepar, seperti propranolol, carvedilol, timolol, acebutolol, metoprolol. Gunakan agen yang *clearance*-nya rendah seperti atenolol, nadolol, sotalol. Jika protein plasma rendah, kurangi dosis agen yang terikat protein tersebut, seperti propranolol, pindolol, dan bisoprolol.
9. Hipertensi dalam kehamilan, karena dapat menurunkan tanda vital janin dan menyebabkan vasokonstriksi intrauterine.
10. Prosedur bedah, penggunaan *beta blocker* perioperatif hanya diindikasikan bagi pasien yang akan menjalani operasi vaskuler dengan resiko operasi

tinggi hingga sedang, dan resiko jantung tinggi menurut *guideline* ACCF-AHA 2009. Sedangkan menurut ESC 2009 cakupan penggunaannya lebih luas, tidak terbatas pada jenis operasi, derajat resiko jantung, dan direkomendasikan untuk pasien operasi resiko tinggi hingga rendah.<sup>61</sup>

11. Usia lanjut, harus diperhatikan farmakokinetik dan efek sampingnya.
12. Kebiasaan merokok, *beta blocker* menjadi kurang efektif jika digunakan pada perokok.
13. Hiperlipidemia, *beta blocker* yang non-selektif mempunyai efek kurang baik terhadap profil lipid darah karena dapat meningkatkan trigliserida dan menurunkan kadar kolesterol HDL.

### **2.3.5 Efek Samping**

Beberapa efek merugikan *beta blocker* :<sup>47</sup>

1. Sistem kardiovaskuler. Blokade reseptor  $\beta$  dapat menyebabkan kondisi gagal jantung memburuk pada pasien dengan gagal jantung terkompensasi, *acute myocardial infarction* (AMI), atau kardiomegali.
2. Fungsi pulmonal. Efek merugikan utamanya adalah bronkokonstriksi yang disebabkan oleh blokade reseptor  $\beta_2$  di bronkus.
3. Sistem saraf pusat. Efek merugikannya mencakup kelelahan, insomnia, mimpi buruk, serta depresi.
4. Metabolisme. Blokade reseptor  $\beta$  dapat melemahkan pengenalan hipoglikemia dan menunda pemulihan dari hipoglikemia terinduksi insulin.

5. Lain-lain. Disfungsi seksual pada pria penderita hipertensi.
6. Overdosis (efek toksik) *beta blocker* dapat menyebabkan hipotensi, bradikardi, konduksi AV memanjang, dan pelebaran kompleks QRS. *Seizure* dan depresi dapat terjadi.

### 2.3.6 Interaksi Obat

Interaksi obat pada *beta blocker* : <sup>43</sup>

1. Garam aluminium, kolestiramin, dan kolestipol dapat mengurangi absorpsi *beta blocker*.
2. Fenitoin, rifampisin, dan fenobarbital serta kebiasaan merokok, menginduksi enzim hepar sehingga dapat menurunkan konsentrasi *beta blocker* dalam plasma yang dimetabolisme secara ekstensif, misalnya propranolol.
3. Cimetidin dan hydralazine dapat meningkatkan bioavailabilitas propranolol dan metoprolol dengan mempengaruhi aliran darah hepatic.
4. *Beta blocker* dapat mengganggu *clearance* lidokain.
5. *Beta blocker* dan *calcium channel blocker* (CCB) memiliki efek aditif pada sistem konduksi jantung.
6. Efek antihipertensi *beta blocker* dapat berkurang dengan indometasin dan obat OAINS lainnya.



### 2.3.7 *Beta Blocker* Pada Gagal Jantung

Mekanisme kerja *beta blocker* pada gagal jantung kongestif adalah sebagai berikut :<sup>48</sup>

1. Hipotesis hiperfosforilasi. Stimulasi adrenergik yang berlebihan menyebabkan overfosforilasi kanal kalsium (juga dikenal sebagai reseptor ryanodine) pada retikulum sarkoplasma (RS). Fungsi kanal akan rusak sehingga terjadi kebocoran RS dan akumulasi kalsium di dalam sitosol. Karena pompa kalsium yang berfungsi memompa ion kalsium ke dalam RS mengalami *down regulation*, pola peningkatan dan penurunan kadar ion kalsium sitosol menjadi tidak seimbang sehingga kontraksi otot jantung menjadi buruk dan relaksasinya tertunda. Abnormalitas ini dapat dikoreksi dengan *beta blocker* yang bekerja menormalkan kembali kanal kalsium.
2. Meningkatkan sinyal  $\beta$ -adrenergik. Pada gagal jantung stadium lanjut, terjadi proses *downregulation* dari reseptor adrenergik  $\beta_1$  dan jalur sinyalnya disertai dengan *upregulation* relatif dari reseptor  $\beta_2$  dan  $\beta_3$ . Stimulasi berlebihan dalam jangka waktu lama terhadap reseptor  $\beta_1$  menyebabkan peningkatan aktivitas dari  $\beta$ ARK<sub>1</sub> sehingga terjadi fosforilasi dan penghambatan reseptor  $\beta_1$  sehingga menurunkan aktivitas kontraksi. Eksperimen penghambatan terhadap reseptor  $\beta_1$  menurunkan ekspresi  $\beta$ ARK<sub>1</sub> dan meningkatkan aktivitas *adenylyl cyclase* sehingga meningkatkan kekuatan kontraksi. Proses *upregulation* relatif reseptor  $\beta_2$  mungkin punya efek campuran termasuk proses pembentukan RS

terfosforilasi yang berlanjut. Sedangkan *upregulation* relatif reseptor  $\beta_3$  menyebabkan efek inotropik negatif dengan peningkatan pembentukan *nitric oxide* penghambat di dalam RS. Spekulasi muncul bahwa agen non-selektif seperti carvedilol membatasi aktivitas reseptor  $\beta_3$  yang berlebihan yang dapat menyebabkan efek inotropik secara tak langsung.

3. Memberi perlindungan terhadap toksisitas miosit katekolamin. Kadar norepinephrine yang beredar dalam sirkulasi darah pada pasien gagal jantung berat, cukup tinggi untuk berefek toksik terhadap miokardium, merusak membran sel dan memicu penghancuran subseluler. Beraksi paling tidak melalui *overload* ion kalsium dalam sitosol.
4. Efek antiaritmia. Pada percobaan, aritmia ventrikular terjadi karena peningkatan pembentukan *cyclic AMP* dan *afterpotentials* yang diperantarai kalsium.
5. Bradikardia. *Beta blocker* dapat menurunkan *heart rate*. Metoprolol dan carvedilol menurunkan sebesar 8-10 detak per menit. Dengan terjadinya bradikardia, aliran darah koroner meningkat dan kebutuhan oksigen miokard menurun. Setelah diteliti lebih lanjut, pengurangan *heart rate* jangka panjang dapat mengurangi kolagen matriks ekstraseluler sehingga meningkatkan fraksi ejeksi ventrikel kiri.
6. Antiapoptosis. Pertautan antara reseptor  $\beta_2$  dengan protein G penghambat,  $G_i$ , dapat berefek antiapoptosis.
7. Penghambatan renin-angiotensin. Saat ditambahkan sebagai terapi sebelum *ACE inhibitor* atau ARB, *beta blocker* seperti metoprolol

mengurangi kadar renin dan angiotensin II yang beredar di sirkulasi sehingga meningkatkan penghambatan terhadap RAAS.