

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit Jantung Koroner (PJK) merupakan proses patologis yang ditandai dengan akumulasi plak aterosklerotik di arteri epikardial, baik obstruktif maupun non-obstruktif (ESC, 2019). Manifestasi klinis penyakit jantung koroner akibat pecahnya plak aterosklerotik dan pembentukan trombus intrakoroner mengakibatkan penurunan aliran darah koroner maka terjadi iskemia miokard dan, jika tidak diobati dapat menyebabkan infark miokard (MI) (DiDomenico, 2020). Penyakit jantung koroner ini 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).

Menurut *World Health Organization* pada tahun 2021, Penyakit jantung koroner menjadi salah satu permasalahan kesehatan dalam sistem kardiovaskular diperkirakan 17,9 juta orang meninggal karena kardiovaskular pada 2019, mewakili 32% dari semua kematian global (WHO, 2021). Prevalensi terjadinya penyakit jantung dengan diagnosis dokter di Indonesia yakni sebesar 1,5%, Berdasarkan jenis kelamin, prevalensi PJK lebih tinggi pada perempuan yaitu sebesar 1,6% dibandingkan pada laki-laki sebesar 1,3%. Menurut data riset kesehatan dasar pada tahun 2018 prevalensi penyakit jantung koroner berdasarkan jenis kelamin perempuan lebih tinggi dibandingkan pada laki-laki dikarenakan terjadi penurunan hormon esterogen yang selama ini berfungsi melindungi pembuluh darah dari kerusakan saat pasca menopause, sehingga risiko penyakit jantung pada perempuan meningkat dua kali lipat. Penurunan hormon estrogen ini juga menambah kadar lemak dalam darah

sehingga menimbulkan penebalan pembuluh darah yang dapat menyebabkan PJK (Risksedas, 2018).

Patofisiologi terjadinya penyakit jantung koroner disebabkan karena aterosklerosis yang ditandai dengan adanya perubahan dinding arteri yang disebabkan oleh adanya akumulasi lipid ekstra sel, rekrutmen dan migrasi monosit, pembentukan sel busa, serta deposit matriks ekstraseluler (Sakakura K *et al*, 2013). Terjadinya penyempitan pembuluh darah koroner oleh plak lemak. Plak lemak pada pembuluh darah koroner dapat koyak atau pecah. Hal ini berkaitan dengan adanya perubahan komposisi plak dan terjadi penipisan pada kapsula fibrosa yang menutupi plak tersebut. Kejadian ini akan diikuti oleh proses agregasi trombosit dan aktivasi jalur koagulasi sehingga terbentuk trombus yang kaya trombosit. Trombus tersebut akan menyumbat pembuluh darah koroner, baik secara total maupun parsial atau dapat menjadi mikroemboli yang menyumbat pembuluh koroner (Perki, 2018). Penyakit jantung koroner dapat disebabkan oleh beberapa faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi termasuk usia pasien, jenis kelamin, dan riwayat keluarga penyakit kardiovaskular aterosklerotik prematur (ASCVD). Dan juga dapat disebabkan oleh beberapa faktor risiko yang dapat dimodifikasi termasuk hipertensi, diabetes militus, dislipidemia, kurangnya aktifitas fisik, obesitas, stres, dan kebiasaan merokok (DiDomenico, 2020). Penatalaksanaan terapi penyakit jantung koroner yaitu dengan Anti Iskemia (Beta Blocker, Nitrat, Calcium Channel Blockers), Antiplatelet, Antikoagulan, Penghambat Angiotensin Converting Enzyme (ACE) dan Penghambat Reseptor Angiotensin, serta Statin (PERKI, 2018). Statin merupakan salah satu penatalaksanaan terapi penyakit jantung koroner yang dapat mengurangi mortalitas dan morbiditas *cardiacvascular*, infark miokard, dan juga stroke.

Statin merupakan inhibitor kompetitif dari 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-CoA) reduktase, yang mengkatalisis langkah awal yang membatasi laju dalam biosintesis kolesterol (Brunton *et al.*, 2007). Pada pasien penyakit jantung koroner statin memberikan efek menguntungkan lain pada tubuh yang disebut efek pleiotropik. Efek pleiotropik penurun non-lipid termasuk anti dislipidemia, anti-inflamasi, Interleukin 6 (IL-6), dan anti platelet. Statin menunjukkan efek pleiotropik yang bergantung atau tidak bergantung pada aktivitas penurun lipidnya. Statin mengurangi produksi mevalonat, zat antara dalam biosintesis kolesterol, dan menurunkan produksi kolesterol serta isoprenilasi beberapa protein yang terlibat dalam pensinyalan intraseluler (Shimokawa, H. *et al.*, 2005).

Menurut penelitian Campolongo G *et al.* (2016), untuk mengetahui penurunan LDL dan efek samping statin dilakukan pada 64 pasien dibagi menjadi 2 perlakuan yaitu grup A sebanyak 32 pasien menggunakan simvastatin (1x40mg) peroral, dan grup B sebanyak 32 pasien menggunakan simvastatin (1x20mg) po ditambah dengan 2 tablet nutraceutical yang terdiri dari bergamot, pitosterol, artichoke, vitamin C. Penelitian dilakukan selama 3 bulan dan didapatkan hasil yang signifikan pada kedua grup. Total kolesterol grup A dari 177 ± 17 mg/dl menjadi 162 ± 13 mg/dl grup B dari 172 ± 21 mg/dl menjadi 151 ± 16 mg/dl. LDL-C grup A dari 107 ± 9 mg/dl menjadi 92 ± 5 mg/dl grup B dari 103 ± 7 mg/dl menjadi 85 ± 5 mg/dl. HDL-C grup A dari 44 ± 5 mg/dl menjadi 46 ± 3 mg/dl grup B dari 41 ± 4 mg/dl menjadi 43 ± 3 mg/dl. Tryglicerides grup A dari 131 ± 10 mg/dl menjadi 118 ± 8 mg/dl grup B dari 139 ± 13 mg/dl menjadi 122 ± 9 mg/dl. Pada pengukuran total kolesterol, LDL-C, dan trigliserida terdapat penurunan yang signifikan dan pada pengukuran HDL-C didapatkan peningkatan yang signifikan. Namun, pada grup A

terdapat adanya efek samping dari terapi statin pada dosis tinggi yaitu dengan penggunaan simvastatin (1x40mg) peroral seperti miopati dan mialgia 4 pasien melaporkan mialgia (9,7%) dengan peningkatan keratin fosfokinase, sedangkan pada grup B tidak ada efek samping yang terjadi (Campolongo G *et al.*, 2016).

Statin menurunkan sel inflamasi dengan mengurangi jumlah partikel LDL yang mengakibatkan penurunan tingkat partikel LDL teroksidasi yang sangat aterogenik, maka statin menurunkan pembentukan mediator inflamasi oleh plak aterosklerotik yang merangsang produksi CRP (Ridker, P.M, 2001). Menurut penelitian yang dilakukan oleh Aydin *et al.*, pada tahun 2015 untuk melihat efek anti inflamasi pada statin yang diamati dengan penurunan CRP, dilakukan pada 120 partisipan dengan STEMI diberikan atorvastatin dengan dosis (1 x 80 mg) per oral dan rosuvastatin dengan dosis (1 x 20 mg) per oral selama 4 minggu. Hasil penelitiannya menunjukkan bahwa dibandingkan dengan nilai awal, kadar hs-CRP menunjukkan penurunan setelah pengobatan 4 minggu pada kelompok atorvastatin dan rosuvastatin masing-masing -63,4% dan -60,4%, dan penurunan penanda inflamasi lainnya termasuk TNF-R1, TNF-R2, dan (Interleukin-6) IL-6 juga signifikan secara statistik (Aydin *et al.*, 2015).

Statin juga mengurangi aktivasi trombosit dan pembentukan trombus yang dimediasi oleh penurunan prenilasi Rho-GTPase dan peningkatan ekspresi eNOS. Serta mengurangi produksi tromboksan A2 (TXA2) pada selaput trombosit dan selaput eritrosit, yang menghasilkan penurunan agregasi platelet. Penurunan agregasi platelet menggunakan parameter dengan menginduksi Asam Arakidonat (AA), dan Adenosine-6-diphosphate (ADP). (Pignatelli P *et al*, 2012). Menurut penelitian yang dilakukan oleh Matetzky *et al.*, (2011) untuk mengetahui efek statin pada antiplatelet yang dilakukan pada 120 partisipan dengan STEMI, dari 120

pasien yang terdaftar, 80 partisipan menerima statin sejak hari pertama, sedangkan 40 partisipan lainnya tidak menerima statin sampai keluar dari rumah sakit. Partisipan yang menerima statin, sebanyak 53 partisipan diobati dengan lipofilik (atorvastatin 1 x 40 mg atau simvastatin 1 x 40 mg) per oral dan 27 partisipan menerima statin hidrofilik (pravastatin 1 x 40 mg) per oral. Pasien yang diobati dan tidak diobati dengan statin memiliki agregasi trombosit yang serupa saat masuk sebagai respons terhadap ADP dan AA. Pada hari keempat, pasien yang diobati dengan statin dibandingkan dengan saat awal masuk, menunjukkan penurunan agregasi trombosit yang diinduksi ADP dari 80 ± 10 menjadi 56 ± 18 , sedangkan agregasi trombosit yang diinduksi AA mengalami penurunan dari 55 ± 24 menjadi 42 ± 31 . Pasien yang diobati dengan statin dan yang tidak diobati (baik pada saat masuk dan pada hari keempat), ada kecenderungan penurunan agregasi trombosit yang diinduksi ADP dan AA.

Dari latar belakang tersebut maka dilakukan kajian pustaka untuk mengetahui efek pleiotropik seperti efek dislipidemia (penurunan kadar LDL), anti inflamasi (penurunan kadar hs-CRP dan Interleukin), anti platelet (induksi ADP dan AA), dan efek samping (Myalgia serta efek samping lainnya yang potensial terjadi) selama penggunaan golongan statin pada pasien penyakit jantung koroner, sehingga dapat mengurangi angka kematian dari penyakit jantung koroner melalui kajian pustaka. Kajian pustaka ini dilakukan dengan mencari informasi yang relevan dengan topik terkait dengan penelitian. Pada penelitian ini, pencarian dilakukan melalui *database PubMed* dengan menggunakan *MeSH term* dan PICO serta melalui *Google Scholar* menggunakan kata kunci yang sesuai.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana efek pleiotropik golongan statin pada pasien penyakit jantung koroner ?
2. Bagaimana efek samping penggunaan golongan statin pada pasien penyakit jantung koroner?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui efek pleiotropik golongan statin seperti efek anti dislipidemia dengan menggunakan parameter penurunan kadar LDL, efek anti inflamasi dengan menggunakan parameter penurunan kadar CRP dan interleukin-6, dan efek anti platelet dengan menggunakan induksi ADP dan AA.
2. Untuk mengetahui efek samping penggunaan golongan statin pada pasien penyakit jantung koroner seperti myalgia serta efek samping lainnya yang potensial terjadi selama menggunakan terapi statin.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Pada penelitian ini diharapkan dapat memberikan pengetahuan mengenai efek pleiotropik dan efek samping golongan statin pada pasien penyakit jantung koroner.
2. Diharapkan dapat menjadi pertimbangan dalam pemberian terapi statin dan dapat meningkatkan kualitas asuhan kefarmasian kepada pasien.