

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Gagal jantung merupakan suatu kondisi yang terjadi ketika jantung tidak mampu memberikan aliran darah yang cukup untuk memenuhi kebutuhan metabolisme tubuh. Merupakan sindrom klinis yang diidentifikasi oleh kombinasi gejala khas (seperti sesak napas, pembengkakan pergelangan kaki dan kelelahan) serta tanda-tanda klinis (termasuk peningkatan tekanan vena jugularis, ronki paru dan edema perifer) (ESC Guidelines, 2021). Data di dunia menurut *World Health Organization* (WHO, 2016) prevalensi penyakit jantung di Amerika Serikat pada tahun 2012 adalah 136 per 100.000 orang, di negara Eropa seperti Italia terdapat 106 per 100.000 orang, Perancis sebanyak 86 per 100.000 dan di Asia sebanyak 300 per 100.000 orang, Jepang 82 per 100.000. Data lain ditemukan Sekitar 4,7 juta orang, menderita gagal jantung di Amerika (1,5-2% dari total populasi), dengan angka kejadian 550.000 kasus per-tahun (Imizarifka, 2011). Data dari Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Kementerian Kesehatan Indonesia pada tahun 2018, prevalensi penyakit gagal jantung di Indonesia berdasarkan diagnosis dokter diPerkirakan sebesar 1,5% atau diPerkirakan sekitar 29.550 orang. Paling banyak terdapat di provinsi kaltara yaitu 29.340 orang atau sekitar 2,2% sedangkan yang paling sedikit penderitanya adalah pada provinsi Maluku Utara yaitu sebanyak 144 orang atau sekitar 0,3% (Riskesdas, 2018).

Patofisiologi gagal jantung terjadi karena disfungsi sistolik (penurunan kontraktilitas) yaitu berkurangnya massa otot, kardiomiopati dilatasi, dan hipertrofi ventrikel. Hipertrofi ventrikel dapat disebabkan oleh kelebihan tekanan (sistemik atau hipertensi pulmonal dan stenosis katup aorta atau pulmonal) atau kelebihan volume (misalnya, regurgitasi katup, shunt, dan keadaan keluaran tinggi). Penyebab disfungsi diastolik (pembatasan pengisian ventrikel) meningkatnya kekakuan ventrikel, hipertrofi ventrikel, penyakit miokard infiltratif, iskemia miokard dan infark miokard, stenosis katup mitral atau trikuspid, dan perikardial penyakit (misalnya, perikarditis dan tamponade perikardial) Penyebab utama gagal jantung yakni, penyakit arteri koroner dan hipertensi (Fagan *et al.*, 2017).

Faktor resiko pada gagal jantung adanya riwayat hipertensi, obesitas, dan anemia, gagal jantung dengan fraksi ejeksi yang dipertahankan. Perbedaan jenis kelamin ini cenderung meningkat karena usia yang lebih tua dan tingkat komorbiditas yang meningkat lebih cepat pada wanita dengan onset gagal jantung, Serangan jantung juga merupakan faktor resiko dari gagal jantung pasien yang telah mengalami serangan jantung pasti memiliki luka pada area otot jantung. Akibatnya, kekuatan jantung untuk berkontraksi menjadi berkurang. Diabetes juga merupakan faktor resiko dari gagal jantung yang dapat meningkatkan risiko hipertensi dan penyakit arteri koroner. Akibat *sleep apnea* oksigen dalam darah menjadi berkurang sehingga ritme jantung bisa menjadi tidak normal. Kondisi ini dapat menjadi penyebab gagal jantung. (Leopold *et al.*, 2021).

Manifestasi klinis gagal jantung, berupa toleransi terhadap latihan fisik yang semakin menurun, gejala gagal jantung akan muncul lebih awal dengan aktivitas yang ringan. Gejala awal yang umumnya terjadi pada penderita gagal jantung yakni *dyspnea* (sesak napas), mudah lelah dan adanya retensi cairan. *Paroxysmal Nocturnal Dyspnea* (PND) yaitu kondisi mendadak bangun karena *dyspnea* yang dipicu oleh timbulnya edema paru interstisial (Perki, 2020).

Tatalaksana terapi Gagal Jantung stage A( pasien Gagal Jantung yang memiliki risiko tinggi untuk berkembang menjadi gagal jantung. Tidak terdapat gangguan struktural atau fungsional jantung, tidak tampak tanda atau gejala) :pemberian penghambat enzim pengubah angiotensin ( ACE inhibitor dengan dosis 2 kali sehari 100mg per oral) atau angiotensin receptor blocker (ARBs) dengan dosis 1 kali sehari 32mg untuk pencegahan gagal jantung pada pasien dengan beberapa faktor risiko vaskular. pada gagal jantung Stage B (Terjadi kelainan pada struktur jantung yang berhubungan dengan perkembangan gagal jantung tapi tidak terdapat tanda atau gejala), pasien dengan MI sebelumnya dan penurunan LVEF juga harus menerima ACE inhibitor atau ARB, beta blocker dengan dosis 1x sehari 100mg per oral dan statin. Gagal Jantung stage C (Gagal jantung yang simtomatik berhubungan dengan penyakit struktural jantung yang mendasari Stadium D) diberikan terapi medis (GDMT) yang merupakan terapi farmakologi berbasis pedoman yang mencakup ACE inhibitor atau ARB dan beta blocker, Diuretik loop (Furosemid oral dengan dosis 1 mg/kg BB), antagonis aldosteron dengan dosis 25 – 50mg 1 kali per hari, dan hidralazin dengan dosis 12,5 mg, isosorbid dinitrat (ISDN) dengan dosis 10 mg, 2 – 3 kali per hari juga digunakan secara rutin. Digoksin, Ivabradine dengan dosis (2 kali sehari 5mg atau 2 kali sehari 7.5mg per

oral) sacubitril/valsartan dapat dipertimbangkan pada pasien tertentu (Dipiro *et al.*, 2017).

Berdasarkan tatalaksana terapi tersebut Ivabradine dinilai mampu menurunkan angka penyebab terjadinya gagal jantung, penggunaan Ivabradine juga dinilai dapat menurunkan angka kematian akibat terjadinya gagal jantung. Ivabradine merupakan nucleotidegated siklik hiperpolarisasi yang 40% diaktifkan oleh (HCN) channel blocker dan juga dimetabolisme oleh CYP3A4. Ivabradine memiliki waktu paruh distribusi dua jam dan waktu paruh efektif sekitar enam jam. Klirens total ivabradine adalah 24 L/jam, dan klirens ginjal kira-kira 4,2 L/jam. Ekskresi metabolit terjadi pada feses dan urin. Ivabradine bekerja dengan cara memblokir aspek intraseluler saluran transmembran dengan menghambat gerakan kation dengan tingkat selektivitas yang tinggi, yang mengarah kepenurunan kemiringan depolarisasi diastolic dari potensial tindakan pacu jantung, sehingga memperlambat denyut jantung. Dosis awal Ivabradine 2 kali sehari 5mg per oral dengan denyut jantung istirahat minimal 70 detak/menit. Setelah dua minggu pengobatan apabila memerlukan peningkatan dosis dapat ditingkatkan menjadi 2 kali sehari 7.5mg per oral dengan denyut jantung istirahat terus-menerus lebih dari 60 detak/menit, jika denyut jantung istirahat terus-menerus kurang dari 50 detak/menit disertai munculnya gejala bradikardi seperti pusing, kelelahan atau hipotensi maka dosis penggunaan Ivabradine diturunkan menjadi 2 kali sehari 2,5 mg peroral (Benstoem *et al.*, 2020). Efek samping yang telah diteliti berupa gangguan penglihatan disebabkan oleh blok saluran If di retina. Efek samping ini dibatasi oleh permeabilitas rendah dari Ivabradine di sawar darah-otak (Dipiro *et al.*, 2017).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Hohneck *et al.*,(2021) denyut jantung awal pasien yang diberi Ivabradine 78,0 denyut per menit. pasien yang diberikan placebo memiliki denyut jantung awal 76,4 denyut / menit total pasien dalam penelitian 23, kelompok 1 pasien diberikan placebo dan kelompok 2 pasien diberikan ivabradine dengan dosis (2kali sehari 7,5mg per oral), terjadi penurunan yang signifikan *heart rate* pasien  $58 \pm 8,2$  denyut / menit dan  $70,2 \pm 8,3$  denyut /menit,serta terjadi peningkatan *Left Ventricular Ejection Fraction* pada pemberian ivabradine sebesar 13,7%. tidak terjadi peningkatan *Left Ventricular Ejection Fraction* pada pemberian placebo. Pengurangan jangka panjang denyut jantung dengan penggunaan Ivabradine pada pasien dengan gagal jantung meningkatkan fungsi diastolik. Efek samping yang mungkin muncul pada beberapa pasien berupa bradikardi dan beberapa pasien dalam penelitian ini mengalami gangguan penglihatan (*phosphenes*).

Pada penelitian lain yang juga meninjau efektifitas dan efek samping dari penggunaan Ivabradine pada pasien dengan penyakit gagal jantung. Pasien yang terdaftar secara acak diberikan ivabradine 95 pasien dan 84 pasien diberi placebo. Dosis Ivabradine (2 x 5mg per oral), jika *heart rate* menurun menjadi  $\geq 60$  denyut per menit maka dosis ivabradine menjadi (2 kali sehari 7,5mg per oral). Penurunan *heart rate* (sekitar 13 denyut per menit pada kelompok ivabradine dan pada kelompok placebo terjadi penurunan sekitar 7 denyut per menit) dikaitkan dengan waktu pengisian ventrikel kiri yang lebih lama dengan peningkatan yang signifikan pada puncak kecepatan pengisian, *heart rate* awal pasien  $\geq 75$  denyut /menit.

Metode yang digunakan dalam penelitian ini yaitu metode EDIFY merupakan metode yang mendukung pengurangan *heart failure with preserved ejection fraction* (HfpEF). Pada penelitian ini penurunan *heart rate* dinilai signifikan, pada penelitian ini secara kewanitaan dapat dinyatakan aman tetapi pada penelitian ini ditemukan efek samping bradikardia tetapi efek samping ini jarang terjadi pada pasien (Komajda *et al.*, 2017).

Berdasarkan penjelasan diatas, maka penelitian dilakukan untuk meninjau lebih jauh mengenai efektifitas dan efek samping penggunaan Ivabradine pada pasien gagal jantung, berupa penurunan denyut jantung, dan berupa peningkatan *Left Ventricular Ejection Fraction* dan penelitian ini juga bertujuan untuk meninjau lebih jauh mengenai efek samping Ivabradine berupa bradikardi sehingga terapi menggunakan Ivabradine dapat digunakan secara efektif agar dapat mengurangi angka kejadian penyakit gagal jantung, menekan angka kematian akibat dari penyakit gagal jantung melalui Kajian Pustaka. Kajian Pustaka merupakan pencarian informasi yang relevan dengan topik yang sesuai dengan penelitian. Pada penelitian ini, didapatkan sumber yang sesuai dari buku dan text book serta sumber yang didapat dengan melakukan pencarian melalui *PubMed* dengan menggunakan MeSH term dan PICO serta melalui *Google Scholar* menggunakan kata kunci yang sesuai.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Rumusan masalah dalam Penelitian ini meliputi:

- 1.2.1 Bagaimana Efektivitas Penggunaan Ivabradine Terhadap Penurunan *Heart rate* dan Peningkatan *Left Ventricular Ejection Fraction* (LVEF) Pada Pasien Gagal Jantung ?
- 1.2.2 Bagaimana Efek Samping yang terjadi pada Penggunaan Ivabradine Pada Pasien Gagal Jantung ?

## **1.3 Tujuan**

Tujuan Penelitian ini meliputi:

Untuk mengkaji Efektivitas Ivabradine meliputi penurunan denyut jantung, serta peningkatan *Left Ventricular Ejection Fraction* (LVEF) dan Efek Samping yang terjadi pada Pasien Gagal Jantung.

## **1.4 Manfaat**

Manfaat dari Penelitian ini meliputi:

- 1.4.1. Dapat memberikan pengobatan yang tepat pada pasien
- 1.4.2. Sebagai suatu informasi untuk mengevaluasi Efektivitas serta Efek Samping penggunaan terapi Ivabradine pada pasien Penyakit Gagal Jantung sehingga dapat memberikan terapi yang tepat pada pasien.
- 1.4.3. Dapat meningkatkan pengetahuan mengenai efektivitas dan efek samping melalui analisis penggunaan Ivabradine pada pasien Penyakit Gagal Jantung serta meningkatkan kualitas asuhan kefarmasian untuk menunjang pemberian terapi yang tepat terhadap pasien.