

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Gagal Jantung Akut

2.1.1. Definisi dan Klasifikasi

Gagal jantung merupakan sindrom klinik yang ditandai dengan sesak napas dan kelelahan (saat istirahat atau aktivitas) yang disebabkan oleh kelainan struktur atau fungsi jantung.^{10,11} Gagal jantung juga didefinisikan sebagai sindrom klinik kompleks yang disebabkan oleh disfungsi ventrikel berupa gangguan pengisian atau kegagalan pompa jantung sehingga tidak dapat memenuhi kebutuhan metabolisme tubuh.^{12,13}

Gagal jantung akut adalah serangan cepat dari gejala-gejala atau tanda-tanda akibat fungsi jantung yang abnormal. Gagal jantung akut dapat berupa *acute de novo* (serangan baru dari gagal jantung akut, tanpa ada kelainan jantung sebelumnya) atau dekompensasi akut dari gagal jantung kronik.^{14,15} Disfungsi yang terjadi pada gagal jantung dapat berupa disfungsi sistolik atau disfungsi diastolik.

2.1.2. Epidemiologi

Diperkirakan terdapat sekitar 23 juta orang mengidap gagal jantung di seluruh dunia. *American Heart Association* memperkirakan terdapat 4,7 juta orang menderita gagal jantung di Amerika Serikat pada tahun 2000 dan dilaporkan terdapat 550.000 kasus baru setiap tahun. Prevalensi gagal jantung di Amerika dan Eropa diperkirakan mencapai 1 – 2%. Namun, studi tentang gagal jantung akut masih kurang karena belum adanya kesepakatan yang diterima secara universal mengenai definisi gagal jantung akut serta adanya perbedaan metodologi dalam menilai penyebaran penyakit ini.¹⁶

Meningkatnya harapan hidup disertai makin tingginya angka *survival* setelah serangan infark miokard akut akibat kemajuan pengobatan dan penatalaksanaannya, mengakibatkan semakin banyak pasien yang hidup dengan disfungsi ventrikel kiri yang selanjutnya masuk ke dalam gagal jantung kronis. Akibatnya, angka perawatan di rumah sakit karena gagal jantung dekompensasi

juga ikut meningkat.^{17,18} Dari survei registrasi di rumah sakit didapatkan angka perawatan pasien yang berhubungan dengan gagal jantung sebesar 4,7% untuk perempuan dan 5,1 % untuk laki-laki.¹⁴ Secara umum, angka perawatan pasien gagal jantung di Amerika dan Eropa menunjukkan angka yang semakin meningkat.¹⁴

Insidensi dan prevalensi gagal jantung meningkat secara dramatis sesuai dengan peningkatan umur.¹⁹⁻²⁴ Studi Framingham menunjukkan peningkatan prevalensi gagal jantung, mulai 0,8% untuk orang berusia 50-59 hingga 2,3% untuk orang dengan usia 60-69 tahun.²⁰ Gagal jantung dilaporkan sebagai diagnosis utama pada pasien di rumah sakit untuk kelompok usia lebih dari 65 tahun pada tahun 1993.²⁵ Beberapa studi di Inggris juga menunjukkan adanya peningkatan prevalensi gagal jantung pada orang dengan usia lebih tua.²⁶⁻²⁹

2.1.3. Etiologi

Penyakit jantung koroner merupakan etiologi gagal jantung akut pada 60 – 70% pasien terutama pada pasien usia lanjut.³⁰ Pada usia muda, gagal jantung akut lebih sering diakibatkan oleh kardiomiopati dilatasi, aritmia, penyakit jantung kongenital, penyakit jantung katup dan miokarditis.^{17,18}

Banyak pasien dengan gagal jantung tetap asimtomatik. Gejala klinis dapat muncul karena adanya faktor presipitasi yang menyebabkan peningkatan kerja jantung dan peningkatan kebutuhan oksigen, seperti infeksi, aritmia, kerja fisik, cairan, lingkungan, emosi yang berlebihan, infark miokard, emboli paru, anemia, tirotoksikosis, kehamilan, hipertensi, miokarditis dan endokarditis infeksi.^{17,31}

2.1.4. Patofisiologi dan Patogenesis

Gagal jantung merupakan manifestasi akhir dari kebanyakan penyakit jantung. Pada disfungsi sistolik, kapasitas ventrikel untuk memompa darah terganggu karena gangguan kontraktilitas otot jantung yang dapat disebabkan oleh rusaknya miosit, abnormalitas fungsi miosit atau fibrosis, serta akibat *pressure overload* yang menyebabkan resistensi atau tahanan aliran sehingga *stroke volume* menjadi berkurang.¹⁷ Sementara itu, disfungsi diastolik terjadi akibat gangguan

relaksasi miokard, dengan kekakuan dinding ventrikel dan berkurangnya *compliance* ventrikel kiri menyebabkan gangguan pada pengisian ventrikel saat diastolik.¹⁷ Penyebab tersering disfungsi diastolik adalah penyakit jantung koroner, hipertensi dengan hipertrofi ventrikel kiri dan kardiomiopati hipertrofi.¹⁷

Beberapa mekanisme kompensasi alami akan terjadi pada pasien gagal jantung sebagai respon terhadap menurunnya curah jantung serta untuk membantu mempertahankan tekanan darah yang cukup untuk memastikan perfusi organ yang cukup. Mekanisme tersebut mencakup:¹⁷

1. Mekanisme Frank Starling

Menurut hukum Frank-Starling, penambahan panjang serat menyebabkan kontraksi menjadi lebih kuat sehingga curah jantung meningkat.

2. Perubahan neurohormonal

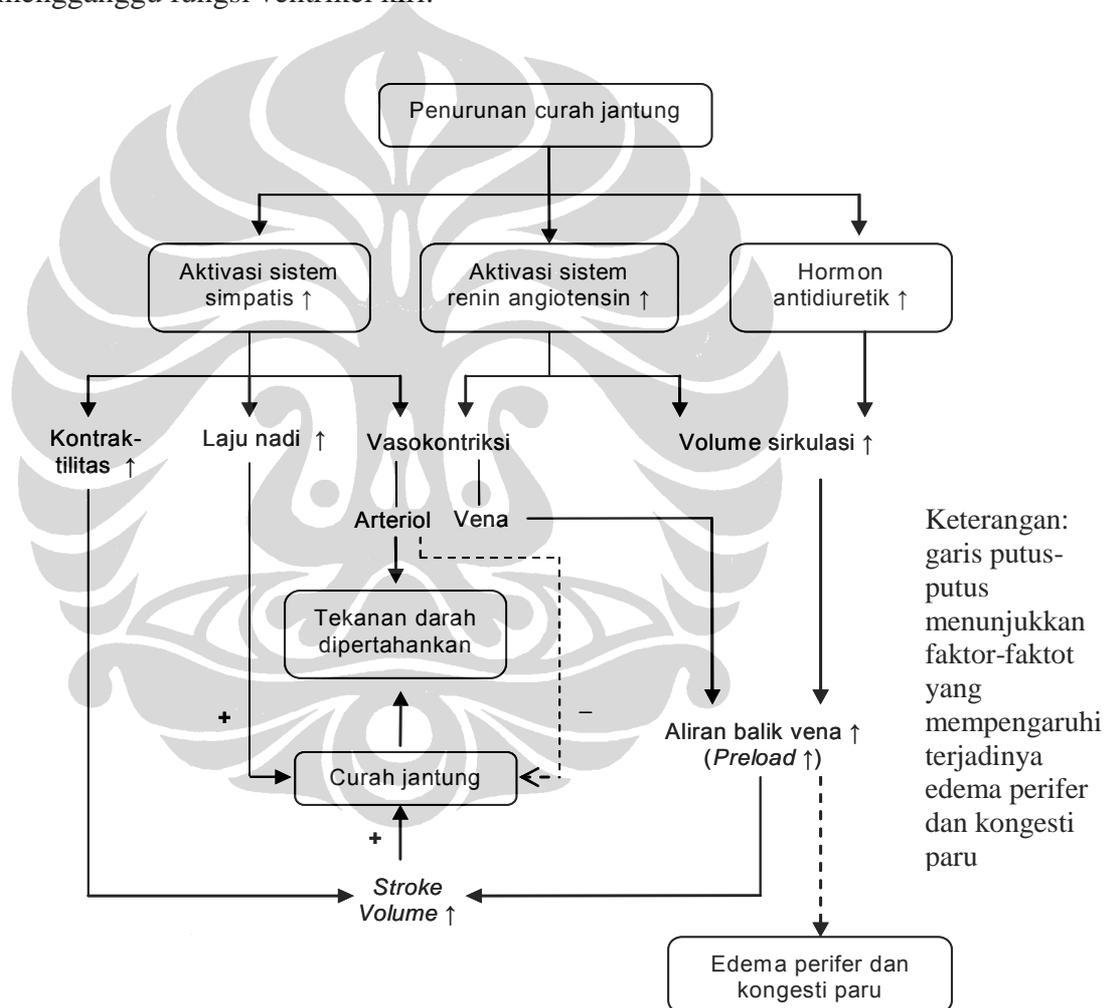
Peningkatan aktivitas simpatis Salahmerupakan mekanisme paling awal untuk mempertahankan curah jantung. Katekolamin menyebabkan kontraksi otot jantung yang lebih kuat (efek inotropik positif) dan peningkatan denyut jantung. Sistem saraf simpatis juga turut berperan dalam aktivasi sistem renin angiotensin aldosteron (RAA) yang bersifat mempertahankan volume darah yang bersirkulasi dan mempertahankan tekanan darah. Selain itu dilepaskan juga *counter-regulator peptides* dari jantung seperti *natriuretic peptides* yang mengakibatkan terjadinya vasodilatasi perifer, natriuresis dan diuresis serta turut mengaktivasi sistem saraf simpatis dan sistem RAA.

3. Remodeling dan hipertrofi ventrikel

Dengan bertambahnya beban kerja jantung akibat respon terhadap peningkatan kebutuhan maka terjadi berbagai macam remodeling termasuk hipertrofi dan dilatasi. Bila hanya terjadi peningkatan muatan tekanan ruang jantung atau *pressure overload* (misalnya pada hipertensi, stenosis katup), hipertrofi ditandai dengan peningkatan diameter setiap serat otot. Pembesaran ini memberikan pola hipertrofi konsentrik yang klasik, dimana ketebalan dinding ventrikel bertambah tanpa penambahan ukuran ruang jantung. Namun, bila pengisian volume jantung terganggu (misalnya pada regurgitasi katup atau ada pirau) maka panjang serat jantung juga bertambah yang disebut

hipertrofi eksentrik, dengan penambahan ukuran ruang jantung dan ketebalan dinding.

Mekanisme adaptif tersebut dapat mempertahankan kemampuan jantung memompa darah pada tingkat yang relatif normal, tetapi hanya untuk sementara. Perubahan patologik lebih lanjut, seperti apoptosis, perubahan sitoskeletal, sintesis, dan *remodelling* matriks ekstraselular (terutama kolagen) juga dapat timbul dan menyebabkan gangguan fungsional dan struktural yang semakin mengganggu fungsi ventrikel kiri.^{17,28}



Gambar 2. 1. Bagan mekanisme kompensasi neurohormonal sebagai respon terhadap penurunan curah jantung dan tekanan darah pada gagal jantung

Dikutip dari: Manurung D. Tatalaksana gagal jantung akut. In: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editors. Buku ajar ilmu penyakit dalam. 4th Ed.¹⁷

2.1.5. Manifestasi Klinis dan Diagnosis

Gejala gagal jantung akut terutama disebabkan oleh kongesti paru yang berat sebagai akibat peningkatan tekanan pengisian ventrikel kiri yang meningkat, dapat disertai penurunan curah jantung ataupun tidak.¹⁹ Manifestasi klinis GJA meliputi:¹⁷

1. Gagal jantung dekomposisi (*de novo* atau sebagai gagal jantung kronik yang mengalami dekomposisi).
2. Gagal jantung akut hipertensi yaitu terdapat gagal jantung yang disertai tekanan darah tinggi dan gangguan fungsi jantung relatif dan pada foto toraks terdapat tanda-tanda edema paru akut.
3. Edema paru yang diperjelas dengan foto toraks, *respiratory distress*, ronki yang luas, dan ortopnea. Saturasi oksigen biasanya kurang dari 90% pada udara ruangan.
4. Syok kardiogenik ditandai dengan penurunan tekanan darah sistolik kurang dari 90 mmHg atau berkurangnya tekanan arteri rata-rata lebih dari 30 mmHg dan atau penurunan pengeluaran urin kurang dari 0,5 ml/kgBB/jam, frekuensi nadi lebih dari 60 kali per menit dengan atau tanpa adanya kongesti organ.
5. *High output failure*, ditandai dengan curah jantung yang tinggi, biasanya dengan frekuensi denyut jantung yang tinggi, misalnya pada mitral regurgitasi, tirotoksikosis, anemia, dan penyakit Paget's. Keadaan ini ditandai dengan jaringan perifer yang hangat dan kongesti paru, kadang disertai tekanan darah yang rendah seperti pada syok septik.
6. Gagal jantung kanan yang ditandai dengan sindrom *low output*, peninggian tekanan vena jugularis, serta pembesaran hati dan limpa.

Diagnosis gagal jantung akut ditegakkan berdasarkan tanda dan gejala, penilaian klinis, dan pemeriksaan penunjang, yaitu elektrokardiografi (EKG), foto toraks, biomarker, dan ekokardiografi Doppler.¹⁷

2.1.6. Terapi Gagal Jantung Akut

Tujuan utama terapi GJA adalah koreksi hipoksia, meningkatkan curah jantung, perfusi ginjal, pengeluaran natrium dan urin. Sasaran pengobatan secepatnya adalah memperbaiki simtom dan menstabilkan kondisi hemodinamik.¹⁷

2.1.6.1. Terapi Umum

Terapi umum pada gagal jantung akut ditujukan untuk mengatasi infeksi, gangguan metabolik (diabetes mellitus), keadaan katabolik yang tidak seimbang antara nitrogen dan kalori yang negatif, serta gagal ginjal.¹⁸

2.1.6.2. Terapi Oksigen dan Ventilasi

Terapi ini ditujukan untuk memberikan oksigen yang adekuat untuk memenuhi kebutuhan oksigen tingkat sel sehingga dapat mencegah disfungsi *end organ* dan awitan kegagalan multi organ. Pemeliharaan saturasi O₂ dalam batas normal (95%-98%) penting untuk memaksimalkan oksigenasi jaringan.¹⁸

2.1.6.3. Terapi Medikamentosa

Morfin diindikasikan pada tahap awal pengobatan GJA berat, khususnya pada pasien gelisah dan dispnea. Morfin menginduksi venodilatasi, dilatasi ringan pada arteri dan dapat mengurangi denyut jantung.¹⁸

Antikoagulan terbukti dapat digunakan untuk sindrom koroner akut dengan atau tanpa gagal jantung. Namun, tidak ada bukti manfaat heparin atau *low molecular weight heparin* (LMWH) pada GJA saja.¹⁸

Vasodilator diindikasikan pada kebanyakan pasien GJA sebagai terapi lini pertama pada hipoperfusi yang berhubungan dengan tekanan darah adekuat dan tanda kongesti dengan diuresis sedikit. Obat ini bekerja dengan membuka sirkulasi perifer dan mengurangi *preload*. Beberapa vasodilator yang digunakan adalah:¹⁸

1. **Nitrat** bekerja dengan mengurangi kongesti paru tanpa mempengaruhi *stroke volume* atau meningkatkan kebutuhan oksigen oleh miokardium pada GJA kanan, khususnya pada pasien sindrom koroner akut. Pada dosis rendah, nitrat

hanya menginduksi venodilatasi, tetapi bila dosis ditingkatkan secara bertahap dapat menyebabkan dilatasi arteri koroner.

2. **Nesiritid** merupakan rekombinan peptida otak manusia yang identik dengan hormon endogen yang diproduksi ventrikel, yaitu *B-type natriuretic peptides* dalam merespon peningkatan tegangan dinding, peningkatan tekanan darah, dan volume *overload*.^{18,29} Kadar *B-type natriuretic peptides* meningkat pada pasien gagal jantung dan berhubungan dengan keparahan penyakit. Efek fisiologis BNP mencakup vasodilatasi, diuresis, natriuresis, dan antagonis terhadap sistem RAA dan endotelin.²⁹ Nesiritid memiliki efek vasodilator vena, arteri, dan pembuluh darah koroner untuk menurunkan *preload* dan *afterload*, serta meningkatkan curah jantung tanpa efek inotropik langsung.¹⁸ Nesiritid terbukti mampu mengurangi dispnea dan kelelahan dibandingkan plasebo.^{13,18} Nesiritid juga mengurangi tekanan kapiler baji paru.²⁹
3. **Dopamine** merupakan agonis reseptor α -1 yang memiliki efek inotropik dan kronotropik positif. Pemberian dopamine terbukti dapat meningkatkan curah jantung dan menurunkan resistensi vaskular sistemik.²⁹
4. **Milrinone** merupakan inhibitor *phosphodiesterase-3* (PDE3) sehingga terjadi akumulasi cAMP intraseluler yang berujung pada inotropik dan lusitropik positif. Obat ini biasanya digunakan pada pasien dengan curah jantung rendah dan tekanan pengisian ventrikel yang tinggi serta resistensi vaskular sistemik yang tinggi.²⁹
5. **Dobutamin** merupakan simpatomimetik amin yang mempengaruhi reseptor β -1, β -2, dan α pada miokard dan pembuluh darah. Walaupun mempunyai efek inotropik positif, efek peningkatan denyut jantung lebih rendah dibanding dengan agonis β -adrenergik. Obat ini juga menurunkan *Systemic Vascular Resistance* (SVR) dan tekanan pengisian ventrikel kiri.²⁹
6. **Epinefrin dan norepinefrin** menstimulasi reseptor adrenergik β -1 dan β -2 di miokard sehingga menimbulkan efek inotropik kronotropik positif. Epinefrin bermanfaat pada individu yang curah jantungnya rendah dan atau bradikardi.²⁹
7. **Digoksin** digunakan untuk mengendalikan denyut jantung pada pasien gagal jantung dengan penyulit fibrilasi atrium dan *atrial flutter*. *Amiodarone* atau *ibutilide* dapat ditambahkan pada pasien dengan kondisi yang lebih parah.¹³

8. Nitroprusid bekerja dengan merangsang pelepasan nitrit oxide (NO) secara nonenzimatis. Nitroprusid juga memiliki efek yang baik terhadap perbaikan *preload* dan *after load*. Venodilatasi akan mengurangi pengisian ventrikel sehingga *preload* menurun. Obat ini juga mengurangi curah jantung dan regurgitasi mitral yang diikuti dengan penurunan resistensi ginjal. Hal ini akan memperbaiki aliran darah ginjal sehingga sistem RAA tidak teraktivasi secara berlebihan. Nitroprusid tidak mempengaruhi sistem neurohormonal.³²

ACE-inhibitor tidak diindikasikan untuk stabilisasi awal GJA. Namun, bila stabil 48 jam boleh diberikan dengan dosis kecil dan ditingkatkan secara bertahap dengan pengawasan tekanan darah yang ketat.^{17,18}

Diuretik diindikasikan bagi pasien GJA dekomposisi yang disertai gejala retensi cairan. Pemberian *loop diuretic* secara intravena dengan efek yang lebih kuat lebih diutamakan untuk pasien GJA.¹⁸ Sementara itu, pemberian *-blocker* merupakan kontraindikasi pada GJA kecuali bila GJA sudah stabil.¹⁸

Obat inotropik diindikasikan apabila ada tanda-tanda hipoperfusi perifer (hipotensi) dengan atau tanpa kongesti atau edema paru yang refrakter terhadap diuretika dan vasodilator pada dosis optimal. Pemakaiannya berbahaya, dapat meningkatkan kebutuhan oksigen dan *calcium loading* sehingga harus diberikan secara hati-hati.¹⁸

2.1.7. Prognosis

Pasien dengan gagal jantung akut memiliki prognosis yang sangat buruk. Dalam satu *randomized trial* yang besar pada pasien yang dirawat dengan gagal jantung yang mengalami dekomposisi, mortalitas 60 hari adalah 9,6% dan apabila dikombinasikan dengan mortalitas dan perawatan ulang dalam 60 hari jadi 35,2%. Sekitar 45% pasien GJA akan dirawat ulang paling tidak satu kali, 15% paling tidak dua kali dalam 12 bulan pertama. Angka kematian lebih tinggi lagi pada infark jantung yang disertai gagal jantung berat dengan mortalitas dalam 12 bulan adalah 30%.¹⁷

Terdapat beberapa faktor klinis yang penting pada pasien dengan gagal jantung akut yang dapat mempengaruhi respon terhadap terapi maupun prognosis, diantaranya adalah:¹⁹

1. Tekanan darah sistolik yang tinggi saat masuk berhubungan dengan mortalitas pasca perawatan yang rendah namun perawatan ulang dalam 90 hari tidak berbeda antara pasien dengan hipertensi maupun normotensi. Tekanan darah sistolik yang rendah (< 120 mmHg) saat masuk rumah sakit menunjukkan prognosis yang lebih buruk. Pada penelitian yang dilakukan oleh Gheorghiaide et al didapatkan bahwa peningkatan tekanan darah sistolik berhubungan dengan mortalitas selama perawatan yang rendah yaitu 7.2% (<120 mm Hg), 3.6% (120-139 mm Hg), 2.5% (140-161 mm Hg). 1.7% (>161 mm Hg).
2. Gangguan fungsi ginjal tampaknya juga mempengaruhi hasil akhir pada gagal jantung akut. Pada penelitian yang dilakukan Klein et al didapatkan bahwa rendahnya *estimated glomerular filtration rate* (eGFR) dan tingginya BUN saat masuk RS berkaitan dengan meningkatnya risiko kematian dalam 60 hari pasca perawatan.
3. Pada pasien gagal jantung yang disertai PJK terdapat peningkatan mortalitas pasca perawatan dibandingkan pasien tanpa PJK. Secara umum, penyakit jantung koroner dapat meningkatkan mortalitas pasien gagal jantung akut.¹³ Angka mortalitas mencapai 20-40% pada gagal jantung yang berhubungan dengan infark miokard akut.³³ Peningkatan kadar troponin yang diobservasi pada 30 – 70% pasien dengan PJK berkaitan dengan meningkatnya mortalitas pasca perawatan sebanyak 2 kali, sedangkan angka perawatan ulang di rumah sakit meningkat 3 kali.
4. Peningkatan kadar natriuretik peptida juga berhubungan dengan meningkatnya mortalitas pasca perawatan dan perawatan ulang di rumah sakit.
5. Pasien dengan tekanan baji kapiler paru yang rendah memperlihatkan peningkatan survival pasca perawatan. Tekanan baji kapiler paru yang tinggi, sama atau lebih dari 16 mmHg merupakan prediktor mortalitas tinggi.
6. Durasi QRS yang memanjang juga menjadi faktor independen terhadap tingginya morbiditas dan pasca perawatan.

7. Hiponatremia juga berpengaruh terhadap mortalitas GJA. Sekitar 25% hingga 30% pasien GJA akut memiliki hiponatremia ringan ($\text{Na}^+ < 130 \text{ mmol/L}$). Hiponatremia sedang sampai berat didefinisikan sebagai konsentrasi Na plasma $< 130 \text{ mmol/L}$, namun jarang terjadi pada pasien gagal jantung akut. Suatu studi ESCAPE *trial* menyebutkan bahwa hiponatermia ringan yang persisten ditemukan pada 23,8% pasien dan berhubungan dengan tingginya risiko kematian, perawatan di rumah sakit dibandingkan pasien tanpa hiponatremia.

2.2. Dislipidemia

2.2.1. Metabolisme Lipoprotein

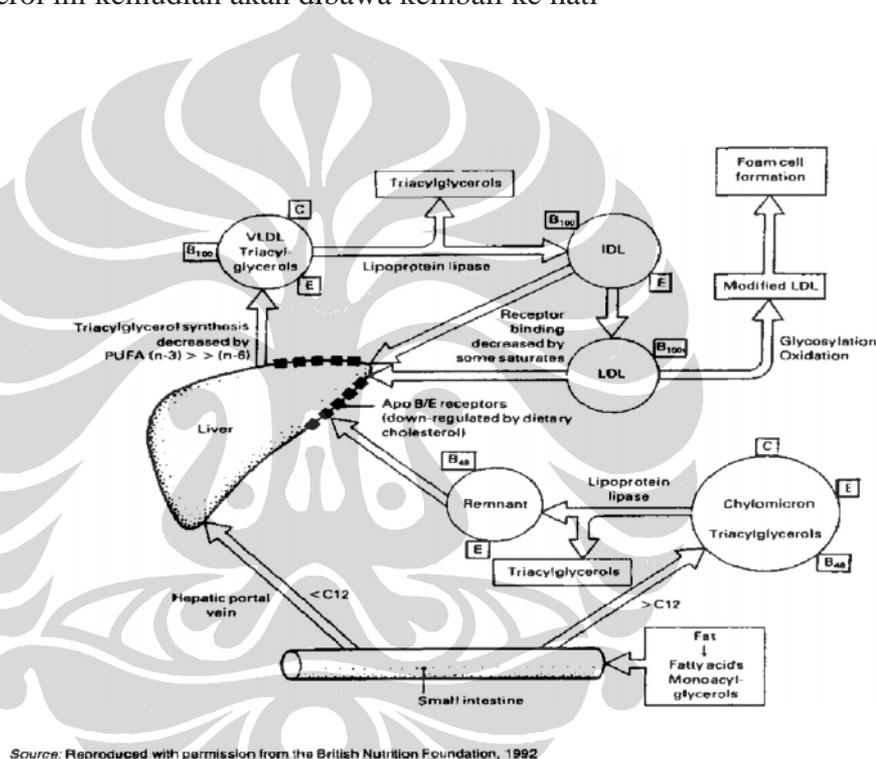
Dalam darah manusia, terdapat tiga jenis lipid yaitu kolesterol, trigliserid, dan fosfolipid.³⁴ Oleh karena sifat lipid yang sukar larut, maka diperlukan suatu zat pelarut berupa protein yang disebut dengan apoprotein. Senyawa lipid dengan apoprotein ini disebut dengan lipoprotein.³⁴ Dengan menggunakan ultrasentrifusi, dapat dibedakan enam jenis lipoprotein, yaitu *high-density-lipoprotein* (HDL), *low-density-lipoprotein* (LDL), *intermediate-density-lipoprotein* (IDL), *very-low-density-lipoprotein* (VLDL), kilomikron, dan lipoprotein a kecil {Lp(a)}.³⁴ Metabolisme lipoprotein dapat dibagi atas tiga jalur yaitu jalur metabolisme eksogen, jalur metabolisme endogen, dan jalur *reverse cholesterol transport*.

Jalur metabolisme merupakan perjalanan lemak yang terdapat di saluran gastrointestinal sampai masuk ke dalam pembuluh darah. Lemak yang terdapat di usus halus manusia terdiri dari trigliserid dan kolesterol.³⁴ Di usus halus, keduanya akan diserap dan kemudian dibawa ke saluran limfe dan akhirnya ke aliran darah dalam bentuk kilomikron.³⁴ Trigliserid dalam kilomikron kemudian akan mengalami hidrolisis oleh enzim lipoprotein lipase. Kilomikron yang sudah kehilangan sebagian besar trigliserid akan menjadi kilomikron remnant yang mengandung kolesterol ester dan akan dibawa ke hati.³⁴

Pada jalur metabolisme endogen, trigliserid dan kolesterol yang disintesis di hati akan diekskresi ke dalam sirkulasi sebagai lipoprotein VLDL. Dalam sirkulasi, trigliserid di VLDL akan mengalami hidrolisis oleh enzim lipoprotein lipase (LPL) menjadi IDL yang kemudian akan mengalami hidrolisis pula menjadi

LDL. Sebagian dari VLDL, IDL dan LDL akan mengangkut kolesterol ester kembali ke hati. LDL adalah lipoprotein yang paling banyak mengandung kolesterol.³³ Sebagian lagi dari kolesterol-LDL akan mengalami oksidasi dan ditangkap oleh makrofag dan akan menjadi sel busa (*foam cell*).

Pada jalur *reverse cholesterol transport*, sel hati dan sel usus halus akan menghasilkan HDL *nascent* yang kemudian akan mendekati makrofag untuk mengambil kolesterol yang tersimpan di makrofag.³⁴ Setelah mengambil kolesterol dari makrofag, HDL *nascent* akan berubah menjadi HDL dewasa.³⁴ Kolesterol ini kemudian akan dibawa kembali ke hati



Gambar 2.2. Jalur Metabolisme Endogen dan Eksogen Lipid..

Dikutip dari Hendromartono. *Bridging the gap in dyslipidemia*. http://medicalborneo.com/index.php?option=com_content&view=article&id=217:bridging-the-gap-in-dyslipidemia&catid=85:internist&Itemid=267.⁵

2.2.2. Definisi

Dislipidemia merupakan sebuah kelainan dari metabolisme lipoprotein yang menyangkut defisiensi maupun overproduksi.⁶ Dislipidemia dapat bermanifestasi baik dalam peningkatan total kolesterol serum, peningkatan trigliserida, peningkatan LDL darah maupun penurunan HDL.⁶ Defisiensi maupun

overproduksi dari lipoprotein serum dapat berkontribusi terhadap perkembangan dari aterosklerosis dan meningkatkan risiko penyakit jantung koroner.⁷

Meskipun kadar lipid dalam darah dapat dikategorikan kedalam optimal, borderline, maupun tinggi, sebenarnya sulit dipatok suatu angka untuk kadar lipid yang normal atau abnormal.^{3,34} Jadi tidak terdapat definisi numerik dari kadar lipid pada orang dengan dislipidemia.³ Namun demikian, hubungan linier antara kadar lipid dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular sudah dibuktikan dalam banyak penelitian.³

2.2.3. Epidemiologi

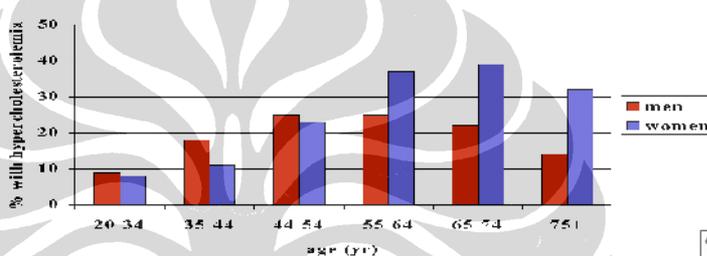
American Heart Association (AHA) dan *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III)* telah menetapkan hiperkolesterolemia sebagai kadar konsentrasi koesterol serum 240mg/dl.⁷ Kadar kolesterol yang diinginkan (desirable) adalah 200mg/dl.⁷ Berdasarkan kadar ini, *National Health and Nutrition Examination Survey III* yang diadakan pada tahun 1988-1991 menemukan bahwa 26% dari orang dewasa di Amerika Serikat memiliki kadar kolesterol yang tinggi (240mg/dl), dan 49% memiliki kadar kolesterol yang diinginkan (200mg/dl).⁷ Penelitian terakhir yang diadakan oleh *Multi Ethnic Study Of Atherosklerosis (MESA)* terhadap 6814 orang dengan umur 45-84 tahun pada tahun 2005 di Amerika menunjukkan angka dislipidemia sebanyak 29,3% dari seluruh sample.³⁵ Sebanyak 54% diantaranya merupakan pasien yang memakai obat-obatan penurun lipid.³⁵

Konsentrasi total kolesterol serum bervariasi pada tiap daerah di seluruh dunia. Berdasarkan survey, secara umum suatu Negara yang memiliki total kolesterol yang relatif rendah (Jepang) memiliki prevalensi penyakit jantung koroner yang lebih rendah dibandingkan dengan negara yang memiliki kadar kolesterol total yang relatif tinggi (Finlandia).^{4,7}

Prevalensi dari hiperkolesterolemia juga bervariasi pada berbagai ras, jenis kelamin, dan umur. Pada orang dewasa, berdasarkan data *National Health and Nutrition Examination Survey III*(1988-1992), hiperkolesterolemia lebih banyak ditemukan pada ras kulit putih *non-Hispanic* (19%) dibandingkan dengan ras Meksiko-Amerika (15%) atau ras kulit hitam *non-Hispanic* (16%).⁷ Untuk usia

dibawah 55 tahun, hiperkolesterolemia lebih sering ditemukan pada laki-laki dan untuk usia diatas 55 tahun, hiperkolesterolemia lebih sering ditemukan pada perempuan.⁷ Penelitian di Peking University First Hospital di China juga menyebutkan bahwa hiperkolesterolemia terdapat pada 6% pada laki-laki dan 2,8% pada perempuan untuk umur 20–39 tahun serta 20,2% pada laki-laki dan 38,7% pada perempuan untuk umur >60 tahun.³⁶ Secara umum, angka hiperkolesterolemia meningkat seiring dengan bertambahnya usia.⁷

Hypercholesterolemia in Adults



Gambar 2.3. Grafik Umur Penderita Hiperkolesterolemia

Dikutip dari: Isley WL. *Hipercolesterolemia, Polygenic.*
<http://emedicine.medscape.com/article/121424-overview>⁷

Di Indonesia, prevalensi dislipidemia menunjukkan angka yang semakin meningkat. Penelitian MONICA di Jakarta pada tahun 1988 menunjukkan bahwa kadar rata-rata kolesterol total pada perempuan adalah 206.6 mg/dl dan laki-laki 199,8 mg/dl.³⁷ Pada tahun 1993, kadar ini meningkat menjadi 213,0 mg/dl pada perempuan dan 204,8 mg/dl pada laki-laki.³⁷ Apabila dipakai batas kadar kolesterol > 250 mg/dl sebagai batasan hiperkolesterolemia, maka pada MONICA I didapat angka hiperkolesterolemia sebesar 13.4 % untuk perempuan dan 11,4 % untuk laki-laki.³⁷ Pada MONICA II, hiperkolesterolemia terdapat pada 16,2 % untuk perempuan dan 14 % untuk laki-laki.³⁷

2.2.4. Etiologi

Dislipidemia dapat terjadi baik secara primer maupun sekunder. Penyebab primer dislipidemia (genetik) dapat disebabkan oleh mutasi gen tunggal maupun

multipel yang dapat menyebabkan overproduksi atau penurunan *clearance* trigliserida dan LDL-C, serta penurunan produksi atau peningkatan *clearance* dari HDL.³ Kelainan primer ini menyebabkan dislipidemia terutama pada anak-anak, dan tidak menyebabkan persentase kasus yang signifikan pada orang dewasa.

Dislipidemia yang disebabkan oleh penyebab sekunder merupakan dislipidemia yang paling banyak terdapat pada orang dewasa.^{3,7} Penyebab utama dari dislipidemia sekunder pada negara-negara maju adalah gaya hidup modern dengan tingginya intake makanan yang mengandung lemak jenuh, lemak trans, dan kolesterol.^{3,7} Penyebab umum lain yang dapat ditemukan pada dislipidemia sekunder adalah diabetes mellitus, alkoholisme, CKD, hipotiroideisme, penyakit empedu, serta penggunaan obat-obatan seperti tiazid, beta blocker, retinoid, antiretroviral, estrogen, progestin dan glukokortikoid.³ Selain gaya hidup, diabetes mellitus merupakan salah satu penyebab yang juga signifikan dalam menyebabkan dislipidemia sekunder.⁷

2.2.5. Patofisiologi

LDL merupakan pengangkut kolesterol yang paling utama dalam plasma darah. Jadi, kadar kolesterol total dalam darah biasanya disertai dengan peningkatan kadar kolesterol LDL pula, kecuali pada pasien dengan peningkatan VLDL dan kilomikron yang drastis pada dislipidemia primer.⁷ Peningkatan kolesterol LDL dapat diakibatkan oleh meningkatnya produksi dari LDL maupun penurunan uptake dari LDL. Pola makan dengan tinggi lemak jenuh, lemak trans dan kolesterol dapat menyebabkan reduksi dari reseptor LDL di hati, sehingga menurunkan katabolisme dari LDL.⁷ Pengobatan terhadap dislipidemia dengan menurunkan kadar LDL darah telah dibuktikan memberi banyak manfaat dibandingkan dengan menurunkan trigliserid dan meningkatkan kadar HDL darah³

2.2.6. Diagnosis dan Screening

Umumnya, dislipidemia ditemukan secara tidak sengaja saat dilakukan pemeriksaan profil lipid.⁷ Dislipidemia primer biasanya dicurigai pada pasien dengan penemuan fisik yang khas, penyakit aterosklerotik prematur (< 60thn),

riwayat aterosklerosis pada keluarga, serta kadar kolesterol serum total > 240mg/dl.^{4,7} Dislipidemia didiagnosis berdasarkan pemeriksaan profil lipid. NCEP-ATP III merekomendasikan pemeriksaan profil pada orang dewasa > 20thn yang asimtomatik sebanyak lima tahun sekali.^{3,4,6,7} Pemeriksaan ini sebaiknya disertai pula dengan pemeriksaan faktor-faktor risiko penyakit jantung koroner. Dibawah ini adalah batasan nilai lipid dan lipoprotein yang dipakai secara umum tanpa melihat faktor risiko yang dibuat oleh NCEP-ATP III.

Tabel 2.1. Kategori Nilai Lipid Serum Menurut NCEP-ATP III

Nilai Lipid Serum (dalam mg/dl)	Kategori
Kolesterol Total	
<200	<i>Desirable</i>
200-239	<i>Borederline high</i>
≥240	<i>High</i>
Kolesterol LDL	
<100	<i>Optimal</i>
100-129	<i>Near optimal/above optimal</i>
130-159	<i>Borederline high</i>
160-189	<i>High</i>
≥190	<i>Very High</i>
Kolesterol HDL	
<40	<i>Low</i>
≥60	<i>High</i>
Trigliserid	
<150	<i>Desirable</i>
150-199	<i>Borederline high</i>
200-499	<i>High</i>
≥500	<i>Very high</i>

Dikutip dari: Adam J. *Dislipidemia. Buku ajar ilmu penyakit dalam. 4th Ed.*³⁴

2.2.7. Pengobatan

Pengobatan untuk dislipidemia mencakup modifikasi gaya hidup dan pengobatan farmakoterapi. Secara umum, evaluasi untuk pengobatan dislipidemia dimulai dengan analisa dari faktor risiko penyakit jantung koroner.^{3,4,34} Hal ini disebabkan karena dislipidemia erat kaitannya dengan pembentukan plak aterosklerosis. NCEP-ATP III telah menetapkan faktor risiko selain kolesterol LDL yang digunakan untuk menentukan sasaran kadar kolesterol LDL yang diinginkan pada orang dewasa > 20 thn. Disamping itu, NCEP-ATP III juga

menyarankan penghitungan faktor risiko Framingham untuk menentukan target kolesterol LDL yang akan dicapai.^{3,7} Faktor risiko Framingham berguna untuk memprediksi perkembangan penyakit jantung koroner dalam 10 tahun mendatang.

Tabel 2.2. Faktor Risiko Penyakit Jantung Koroner Menurut Framingham

Faktor Risiko (Selain Kolesterol LDL) yang menentukan sasaran kolesterol LDL yang ingin dicapai	
1.	Umur Laki-laki 45 tahun dan perempuan 55 tahun
2.	Riwayat keluarga dengan PAK dini, yaitu ayah usia <55 tahun dan ibu < 65 tahun
3.	Kebiasaan Merokok
4.	Hipertensi (140/90mmHg atau sedang mendapat obat antihipertensi)
5.	Kolesterol HDL rendah (40 mg/dl)*

* Kolesterol HDL 60 mg/dl, mengurangi satu faktor risiko

Dikutip dari: Adam J. Dislipidemia. Buku ajar ilmu penyakit dalam. 4th Ed.³⁴

Tabel 2.3. Guideline Penanganan Hiperlipidemia

NCEP Adult Treatment Panel III Guidelines for Treatment of Hyperlipidemia			
Risk Category	Begin Lifestyle Changes If	Consider Drug Therapy If	LDL Goal
High			
CAD or CAD equivalents (10-yr risk > 20%)	LDL 100 mg/dL (2.58 mmol/L)	LDL 100 mg/dL (2.58 mmol/L) Drugs optional if LDL < 100 mg/dL (< 2.58 mmol/L)	< 100 mg/dL < 70 mg/dL optional
Moderate High			
2 risk factors with 10-yr risk 10 to 20%*	LDL 130 mg/dL (3.36 mmol/L)	LDL 130 mg/dL (3.36 mmol/L)	< 130 mg/dL < 100 mg/dL optional
Moderate			
2 risk factors with 10-yr risk < 10%*	LDL 130 mg/dL (3.36 mmol/L)	LDL 160 mg/dL (4.13 mmol/L)	< 130 mg/dL < 100 mg/dL optional
Lower			
0-1 risk factor	LDL 160 mg/dL (4.13 mmol/L)	LDL 190 mg/dL (4.91 mmol/L)	< 160 mg/dL Drug optional if LDL 160-189 mg/dL [4.13-4.88 mmol/L]
CAD = coronary artery disease; LDL = low density lipoprotein; NCEP = National Cholesterol Education Program.			

Dikutip dari: Anonymous. Dyslipidemia. <http://www.merck.com/mmpe/sec12/ch159/ch159b.html>.³

Saat ini sedikitnya terdapat 6 jenis obat yang dapat memperbaiki profil lipid serum, yaitu *bile acid sequestran*, *HMG-CoA reductase*, inhibitor (statin), derivat asam fibrat, asam nikotinik, ezetimibe, dan asam lemak omega 3.^{3,4,7,34} Selain obat tersebut, pada saat ini telah dipasarkan obat kombinasi dua jenis penurun lipid dalam satu tablet seperti advicor (lofastatin dan niaspan) dan vytorin (simvastatin dan ezetimibe)³⁴. Berikut ini adalah tabel ringkasan dari obat-obatan penurun lipid:

Tabel 2.4. Daftar Obat-obatan Penurun Lipid

Obat-obatan penurun lipid				
Jenis	Cara Kerja	Lipoprotein	Dosis	Efek samping
<i>Bile acid Sequestran</i>	Menghambat sirkulasi enterohepatik asam empedu; sintesis asam empedu dan reseptor LDL	LDL-C 20-30% GDL-C dan TG	Kolestiramin 8-12g dua atau tiga kali pemberian Kolestipol 10-15g dua atau tiga kali pemberian	Obstipasi, mual, perut tidak enak
<i>HMG-CoA reductase inhibitor</i>	Sintesis kolesterol Reseptor LDL	LDL-C 25-40% VLDL	Lovastatin 10-80mg/dl Pravastatin 10-40mg/dl Simvastatin 5-40 mg.dl Fluvastatin 20-40 mg/dl Atorvastatin 10-80mg/dl Rosuvastatin 10-20mg	Gangguan fungsi hati, miositis
Derivat asam fibrat	LPL dan hidrolisis TG sintesis VLDL katabolisme VLDL	TG 25-40% atau LDL-C HDL	Gemfibrozil 600-1200mg Fenofibrat 160 mg	Mual, gangguan fungsi hati, miositis
Asam Nikotinik	sintesis VLDL dan LDL	Trigliserida 25-85% VLDL-C 25-35% LDL-C 25-40% HDL mungkin	Niasin 50-100mg tiga kali pemberian, kemudian tingkatkan 1.0-2.5g tiga kali pemberian	<i>Flushing</i> , takikardi, gatal, mual, diare, ulkus peptikum, intoleransi glukosa, gangguan fungsi hati
Ezetimibe	Absorpsi kolesterol di usus halus	LDL-C 16-18%	10 mg/hari	Sakit kepala, nyeri perut, diare
Asam lemak omega 3	sintesis VLDL	50-60% pada hiper TG berat		Mual

Dikutip dari: Adam J. *Dislipidemia. Buku ajar ilmu penyakit dalam. 4th Ed.*³⁴

Penatalaksanaan non farmakologi yang dapat diberikan pada pasien dislipidemia berupa terapi nutrisi medis, aktivitas fisik, menghentikan kebiasaan merokok dan minum alkohol, serta menurunkan berat badan bagi pasien dengan obesitas.³⁴

2.3. Dislipidemia dan Penyakit Jantung

Dislipidemia merupakan salah satu dari 5 faktor risiko primer penyakit jantung koroner (hipertensi, dislipidemia, diabetes mellitus, merokok, dan physical inactivity).^{4,5} Dislipidemia dalam bentuk meningkatnya kadar kolesterol-LDL, rendahnya kolesterol HDL serta hipertriglisideridemia berhubungan erat dengan penyakit jantung koroner. Penelitian epidemiologi, klinik dan patologi telah jelas membuktikan peranan dislipidemia dalam aterogenesis.⁵

Tingginya kadar kolesterol total dan kolesterol LDL berhubungan erat dengan prevalensi penyakit jantung koroner (PJK). Kolesterol-HDL mempunyai sifat protektif terhadap penyakit jantung, sehingga kadar kolesterol-HDL yang rendah merupakan faktor risiko penyakit jantung. Framingham study dan NCEP-ATP III telah mengemukakan bahwa penurunan kadar kolesterol sebesar 1% akan menurunkan risiko penyakit jantung sebesar 2% dan kenaikan kadar kolesterol HDL sebesar 1 mg/dl akan menurunkan risiko penyakit jantung sebesar 2-3 %.^{3,5}

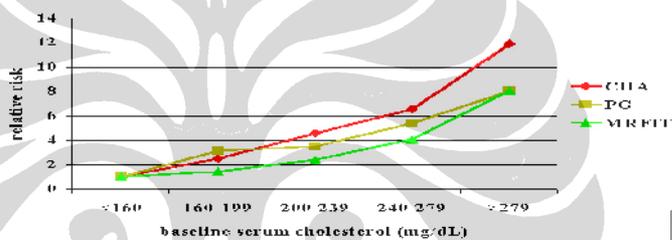
Eratnya kaitan dislipidemia dengan penyakit jantung koroner membuat hubungan yang signifikan pula antara dislipidemia dengan gagal jantung. Namun demikian, penelitian mengenai dislipidemia yang dihubungkan dengan gagal jantung serta mortalitasnya belum terlalu banyak dikerjakan di seluruh dunia bila dibandingkan dengan penelitian mengenai hubungannya dengan penyakit jantung koroner.

Dislipidemia secara tidak langsung dapat meningkatkan faktor risiko dari gagal jantung.³⁸ Framingham juga mengatakan bahwa peningkatan kadar kolesterol serum akan meningkatkan risiko berkembangnya gagal jantung.³⁹ Penelitian mengenai hubungan antara dislipidemia dengan fungsi sistolik ventrikel kiri pada pasien STEMI juga menunjukkan korelasi positif antara kadar kolesterol-HDL dengan fungsi sistolik ventrikel kiri. Penurunan fungsi sistolik pada ventrikel kiri ini lama kelamaan dapat dapat berakhir pada gagal jantung.⁴⁰

2.4. Dislipidemia dan Mortalitas Penyakit Jantung

Data yang diambil dari studi epidemiologi oleh The Multiple Risk Factor Intervention Trial and the Framingham Heart Study menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara peningkatan kadar kolesterol total terhadap insiden dan angka kematian pada penyakit jantung koroner.^{4,7,8,39} Angka tersebut signifikan baik pada pasien laki-laki maupun perempuan yang berumur diatas 65 thn.⁸ Penurunan kadar kolesterol serum baik melalui perubahan gaya hidup maupun pengobatan farmakoterapi terbukti dapat menurunkan insidens dan mortalitas penyakit jantung koroner.⁴¹

CHD Mortality Over Time in Three Large Male Cohorts



CHA → *Chicago Heart Association Detection Project in Industry*
 PG → *Chicago Peoples Gas Company*
 MRFIT → *Multiple Risk Factor Intervention Trial*.

Gambar 2.4. Grafik Mortalits PJK Terhadap Kadar Kolesterol Serum

Dikutip dari: Isley WL. *Hipercolesterolemia, Polygenic.*
<http://emedicine.medscape.com/article/121424-overview>⁷

Meskipun terdapat banyak penelitian yang menunjukkan bahwa dislipidemia berhubungan erat dengan angka mortalitas pada penyakit jantung koroner, ternyata hal ini tidak selalu signifikan pada angka mortalitas pada pasien dalam perawatan (*in-hospital*). Pada penelitian data sekunder di Swiss yang dilakukan oleh Radovanovic D dengan menggunakan AMIS Plus registry data dengan subjek sebanyak 13,482 pasien dari tahun 1997-2003 justru didapatkan bahwa mortalitas pada pasien ACS dengan dislipidemia menunjukkan angka yang lebih kecil (5,5%) dibandingkan dengan mortalitas pada pasien ACS tanpa

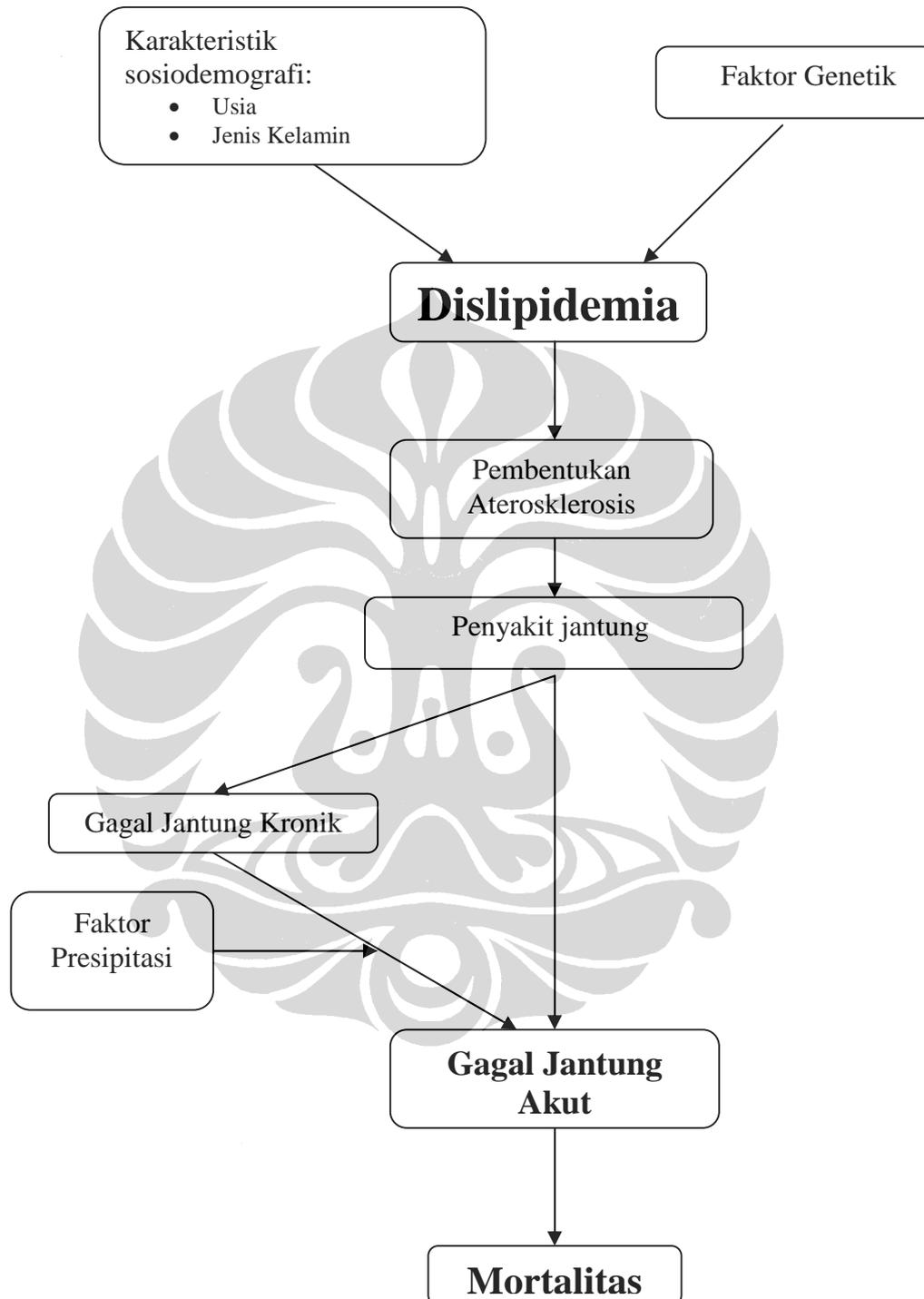
dislipidemia (9,4%). Penelitian ini menunjukkan hasil yang sama baik pada pasien dislipidemia dengan faktor risiko lain maupun pada pasien tanpa faktor risiko lain.

Meskipun peningkatan kadar kolesterol serum telah dibuktikan dapat meningkatkan mortalitas dan morbiditas dari penyakit jantung koroner, diluar dugaan ternyata penurunan kadar kolesterol serum justru diasosiasikan dengan peningkatan mortalitas pada pasien gagal jantung kronik.³⁹ Raucchaus dkk menemukan bahwa kadar total kolesterol 190 mg/dl merupakan batasan untuk menentukan peningkatan faktor risiko mortalitas pada pasien gagal jantung kronik setelah melakukan penelitian selama 3 tahun. Penelitian tersebut juga melaporkan bahwa pasien dengan kadar total kolesterol <129mg/dl menurunkan angka survival sebesar 25% dan pasien dengan kadar kolesterol total > 190mg/dl meningkatkan angka survival sampai 50%.³⁹ Penelitian lain yang dilakukan oleh Howrich dkk dengan studi kohort pada tahun 2005-2007 di 236 rumah sakit di AS dengan jumlah sampel sebanyak 17.791 pasien gagal jantung juga menunjukkan bahwa tiap peningkatan 10 mg/dl total kolesterol menurunkan risiko kematian selama perawatan (*in hospital*) sebanyak 4%.⁴³

Terdapat beberapa hipotesis mengenai penemuan yang baru ditemukan ini. Beberapa hipotesis mengatakan bahwa pada pasien gagal jantung, terdapat kebutuhan metabolik yang lebih tinggi dari biasanya.³⁹ Apabila hipotesis ini benar, maka penurunan kolesterol pada pasien gagal jantung akan menunjukkan prognosis yang lebih baik bagi pasiennya.³⁹ Namun, belum ada penelitian yang membuktikan mengenai peningkatan kebutuhan metabolik, khususnya kolesterol pada pasien gagal jantung.

Di Indonesia, data epidemiologi mengenai lipid masih langka, apalagi data yang dikaitkan dengan angka kesakitan atau angka kematian pada penyakit jantung. Oleh karena itu, sebagai pedoman kadar lipid dalam kaitannya dengan penyakit jantung, dipakai batasan nilai lipid dan lipoprotein secara umum tanpa melihat faktor risiko yang dibuat oleh NCEP-ATP III.⁵

2.5. Kerangka Konsep



Gambar 2.5. Kerangka Konsep