

PENILAIAN PERBANDINGAN EFEK PENGGUNAAN *HIGH INTENSITY STATIN* DAN *NON-HIGH INTENSITY STATIN* PADA *HEART FAILURE REDUCE EJECTION FRACTION* AKIBAR PENYAKIT JANTUNG KORONER DI RUMAH SAKIT WAHIDIN SUDIROHUSODO

THE EFFECTS OF HIGH-INTENSITY STATIN THERAPY AND NON-HIGH INTENSITY STATIN THERAPY IN PATIENTS WITH HEART FAILURE REDUCED EJECTION FRACTION DUE TO CORONARY ARTERY DISEASE AT WAHIDIN SUDIROHUSODO GENERAL HOSPITAL

ADI SURYA



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI KARDIOLOGI DAN KEDOKTERAN VASKULAR
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**



2023

PENILAIAN PERBANDINGAN EFEK PENGGUNAAN *HIGH INTENSITY STATIN* DAN *NON-HIGH INTENSITY STATIN* PADA PASIEN *HEART FAILURE REDUCE EJECTION FRACTION* AKIBAT PENYAKIT JANTUNG KORONER DI RUMAH SAKIT WAHIDIN SUDIROHUSODO

Tesis

sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar spesialis

Program Studi PPDS-1 Kardiologi dan Kedokteran Vaskular

Disusun dan diajukan oleh

ADI SURYA

C165191001

kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI KARDIOLOGI DAN KEDOKTERAN VASKULAR
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2023



TESIS
PENILAIAN PERBANDINGAN EFEK PENGGUNAAN *HIGH INTENSITY*
STATIN* DAN *NON-HIGH INTENSITY* *STATIN* PADA PASIEN *HEART
***FAILURE REDUCE EJECTION FRACTION* AKIBAT PENYAKIT JANTUNG**
KORONER DI RUMAH SAKIT WAHIDIN SUDIROHUSODO

ADI SURYA

NIM: C165191001

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
penyelesaian studi PPDS 1 Ilmu Penyakit Jantung Dan Pembuluh Darah
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal 02 November 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

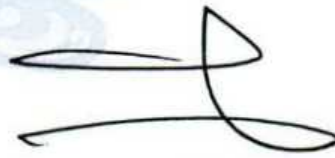
Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,

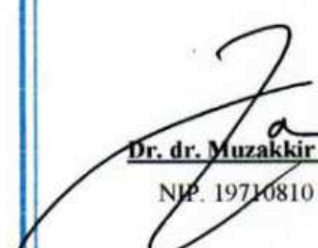

Dr. dr. Abdul Hakim Alkatiri, Sp.JP (K)

NIP. 19680708 199903 1 002

Ketua Program Studi,


Prof. Dr. dr. Ali Aspar Mappahva, Sp.PD, Sp.JP (K)

Dekan Fakultas Kedokteran,


Dr. dr. Muzakkir Amir, SpJP (K)

NIP. 19710810 200012 1 003


Prof. Dr. dr. Haerani Rasvid, MKes, SpPD-KGH, SpGK

NIP. 19680530 199603 2 001



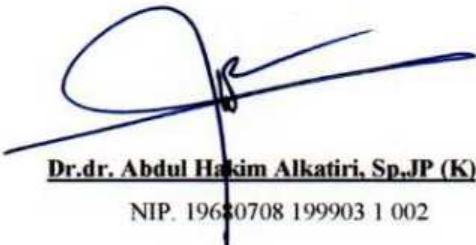
TESIS
PENILAIAN PERBANDINGAN EFEK PENGGUNAAN *HIGH INTENSITY*
STATIN* DAN *NON-HIGH INTENSITY STATIN* PADA PASIEN *HEART
***FAILURE REDUCE EJECTION FRACTION* AKIBAT PENYAKIT JANTUNG**
KORONER DI RUMAH SAKIT WAHIDIN SUDIROHUSODO

ADI SURYA
NIM: C165191001

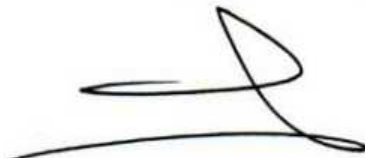
Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
penyelesaian studi PPDS 1 Ilmu Penyakit Jantung Dan Pembuluh Darah
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal 02 November 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

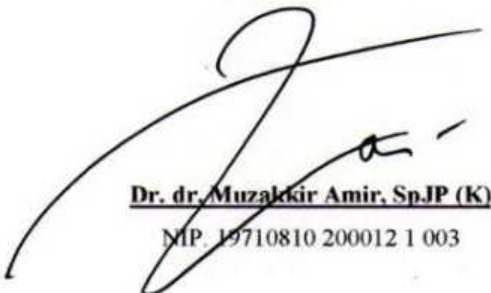
Pembimbing Utama,


Dr. dr. Abdul Hakim Alkatiri, Sp.JP (K)
NIP. 19680708 199903 1 002

Pembimbing Pendamping,


Prof. dr. Ali Aspar Mappahya, Sp.PD, Sp.JP (K)

Ketua Program Studi,


Dr. dr. Muzakkir Amir, Sp.JP (K)
NIP. 19710810 200012 1 003

Ketua Departemen Kardiologi dan
Kedokteran Vaskular,


Dr. dr. Abdul Hakim Alkatiri, Sp.JP (K)
NIP. 19680708 199903 1 002



PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul “Penilaian Perbandingan Efek Penggunaan *High Intensity Statin* dan *Non High Intensity Statin* Pada Pasien *Heart Failure Reduce Ejection Fraction* Akibat Penyakit Jantung Koroner Di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo” adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing (Dr.dr. Abdul Hakim Alkatiri, Sp.PD, Sp.JP (K) sebagai Pembimbing Utama dan Prof. dr. Ali Aspar Mappahya, Sp.PD, Sp.JP (K) sebagai Pembimbing Pendamping). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin

Makassar, 02 November 2023

Yang menyatakan



ADI SURYA
C165191001



PENETAPAN PANITIA PENGUJI

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji pada
Tanggal 02 November 2023

Panitia penguji Tesis berdasarkan SK Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin
No. 665/UN4.6.1/KEP/2023, Tanggal 24 Januari 2023

Ketua : Dr. dr. Abdul Hakim Alkatiri, Sp.JP (K)

Anggota : Prof. dr. Ali Aspar Mappahya, Sp.PD, Sp.JP (K)
Dr.dr. Idar Mappangara, Sp.PD, Sp.JP (K)
Dr.dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM



KATA PENGANTAR

Puji syukur Saya panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa, atas segala rahmat dan karunia yang, dilimpahkan-Nya, sehingga Saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan tesis ini, yang merupakan Karya Akhir untuk melengkapi persyaratan penyelesaian Pendidikan Keahlian pada Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskuler Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini saya ingin menghaturkan penghargaan dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Isteri tercinta saya **dr. Andi Anissa Rahmadani, Sp.PD** yang telah menjadi pendamping, sahabat, penasehat dan rekan diskusi terbaik saya dalam melakukan segala aktifitas di dunia pendidikan, serta kedua putri kecil saya yang telah menjadi support system dalam menjalani pendidikan dokter spesialis, dan mereka mampu memberikan arti rumah yang nyaman sesungguhnya sebagai penghapus sedih, lara dan tempat berteduh yang memberikan ketenangan kepada saya, sehingga tetap waras dalam menjalani pendidikan dokter spesialis.
2. Kepada Kedua **Orang Tua saya** dan Kedua **Mertua saya** yang tidak henti-henti nya mencurahkan doa, kasih, dan sayang dan memberikan kekuatan lebih kepada saya untuk mengarungi dan menyelesaikan amanah sebagai peserta didik dokter spesialis Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah.
3. **Dr.dr. Abdul Hakim Alkatiri, Sp.JP (K), Prof.dr. Ali Aspar Mappahya, Sp.PD, Sp.JP (K), Dr.dr. Idar Mappangara, Sp.PD, Sp.JP (K), Dr.dr. Idar Mappangara, Sp.PD, Sp.JP (K), Dr.dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM,** selaku pembimbing Karya Akhir saya, atas kesediaannya membimbing sejak perencanaan hingga selesainya karya akhir ini, serta memberikan bimbingan dan nasehat dalam hal mengoreksi, berdiskusi, dan memberikan saran dalam perbaikan dan penyempurnaan karya akhir ini.



4. **Dr.dr. Muzakkir Amir, Sp.JP (K)**, selaku Ketua Program Studi Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskuler Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah.
5. **dr. Az Hafidz Nasar, Sp.JP (K)**, selaku Sekertaris Program Studi Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskuler Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa membimbing dan memberikan waktu luang untuk memberikan arahan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah.
6. **dr. Yulius Patimang, Sp.A, Sp.JP (K)**, selaku Pembimbing Akademik yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah.
7. **Prof. dr. Peter Kabo, PhD, Sp.FK, Sp.JP**, atas bimbingan dan arahan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah.
8. **dr. Pendrik Tendean, Sp.PD, KKV**, atas bimbingan dan arahan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah dimana yang selalu menekankan bahwa teknik Anamnesis dan Pemeriksaan Fisis merupakan kunci sebagai seorang kardiologis dalam penegakan diagnosis.
9. **Dr. dr. Khalid Saleh, Sp.PD, KKV**, atas bimbingan dan arahan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah dan menjadi teladan dalam manajemen menangani pasien.



10. **dr. Zaenab Djafar, Sp.PD, Sp.JP (K)**, dan **dr. Almudai, Sp.PD, Sp.JP (K)**, atas bimbingan dan arahan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah terutama dalam hal

pencegahan dan rehabilitasi kardiovaskuler serta menekankan pentingnya adab diatas ilmu.

11. **dr. Akhtar Fajar Muzakkir, Sp.JP (K)**, dan **dr. Fadilla Maricar, Sp.JP (K)**, atas bimbingan dan arahan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah terutama dalam hal penanganan penyakit kritis di Bidang Kardiologi dan Memberikan ilmu tentang pengelolaan pasien secara holistik dan mendasar.
12. **dr. Aussie F Ghaznawie, Sp.JP (K)**, atas bimbingan dan arahan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah dalam bidang diagnostik dan non invasif serta memberikan banyak diskusi mengenai peran echocardiografi bagi kardiologis.
13. **dr. Andi Alief Utama, Sp.JP (K)**, atas bimbingan dan arahan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah dalam bidang pediatrik dan penyakit jantung kongenital.
14. **dr. Armelia A, Sp.JP**, dan **dr. Bogie Palinggi, Sp.JP**, atas bimbingan dan arahan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah.
15. **Dr. Nuralim Malapassi, Sp.B, Sp.BTKV (K) dan Tim**, atas bimbingan dan arahan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah dalam bidang Operasi Kardiovaskular.
16. Para **Pegawai Tendik** Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskuler, **Bu Ida, Kak Hikmah, Kak Bara, Kak Wiwi, kak Fauzi** yang telah banyak membantu dalam proses Pendidikan spesialis di Dept. Kardiologi dan Kedokteran Vaskuler
17. Para **Perawat dan Tenaga Ahli Kesehatan RSWS** lainnya, yang telah banyak embantu dalam proses Pendidikan spesialis di Dept. Kardiologi dan edokteran Vaskuler
epada **Rekan-rekan PPDS Ilmu Penyakit Jantung Dan Pembuluh Darah** rkhusus kepada **Que Sera-sera (Juli 2019)** yang telah memberikan warna



tersendiri dalam hidup saya selama menjalani masa Pendidikan, terima kasih atas persaudaraan, bantuan, dan dukungan kalian dalam memberikan semangat dalam menempuh Pendidikan di Prodi Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah.



ABSTRAK

Adi Surya. **Penilaian Perbandingan Efek Penggunaan High Intensity Statin dan Non-High Intensity Statin Pada Pasien *Heart Failure Reduce Ejection Fraction* Akibat Penyakit Jantung Koroner Di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo.** (dibimbing oleh Abdul Hakim Alkatiri, Ali Aspar Mappahya, Idar Mappangara, Andi Alfian Zainuddin)

Latar Belakang: *Heart Failure* di Indonesia adalah penyakit prevalensinya semakin meningkat dan memiliki angka mortalitas yang tinggi. Penderita di Indonesia mengalami gejala klinis yang lebih berat dibandingkan penderita di Eropa dan Amerika. *Heart failure with reduced ejection fraction* (HFrEF) ditandai oleh kerusakan otot jantung dengan fraksi ejeksi $<40\%$. Penelitian ini mengevaluasi efek positif penggunaan statin pada pasien HFrEF.

Metode: Penelitian ini memiliki desain penelitian cohort prospektif. Pasien dilakukan observasi selama 3 bulan (90 hari) di RSUP Wahidin Sudirohusodo setelah diberikan High-Intensity Statin dan Non-High Intensity Statin untuk melihat kejadian Readmisi selama masa follow up.

Hasil: Sebanyak 60 pasien dilibatkan dalam penelitian ini, didominasi oleh pasien berusia <65 tahun (75,9%), dan 19 orang berusia >65 tahun (24,1%). Dengan sampel lebih banyak jenis kelamin laki-laki 64 orang (81%), sedangkan perempuan 15 orang (19%). Dengan rerata LVEF pada pasien Readmisi (mean $\pm$ SD) 28.7 ± 5.7 pada pasien yang mendapatkan *Non-High Intensity Statin*, 36.6 ± 6.2 pada *High-Intensity Statin*. Namun tidak ada perbedaan yang signifikan mengenai luaran readmisi pada pasien yang mendapatkan *Non-High Intensity Statin* dan *High-Intensity Statin* dengan p value 0.54, sedangkan pada stratifikasi risiko memiliki hubungan yang signifikan dengan p value <0.001 .

Kesimpulan: Dari penelitian yang telah dilakukan, memperlihatkan tidak ada perbedaan yang signifikan terhadap angka readmisi pada pasien HFrEF yang mendapatkan terapi statin baik yang *High-Intensity Statin* maupun *Non-High Intensity Statin* yang diobservasi selama 3 bulan (90 hari), namun berdasarkan stratifikasi risiko memperlihatkan bahwa pasien cenderung mengalami kondisi Readmisi yang memiliki CVD $>10\%$ (*Very High Risk*) yang mendapatkan terapi *High-Intensity Statin*.

Kata kunci : *High-intensity Statin*, Gagal Jantung, Penyakit Jantung Koroner



ABSTRACT

Adi Surya. **The Effects of High-Intensity Statin Therapy and Non-High Intensity Statin Therapy in Patients with Heart Failure Reduced Ejection Fraction due to Coronary Artery Disease at Wahidin Sudirohusodo General Hospital.** (supervised by Abdul Hakim Alkatiri, Ali Aspar Mappahya, Idar Mappangara, Andi Alfian Zainuddin)

Background: Heart Failure in Indonesia is a disease whose prevalence is increasing and has a high mortality rate. Sufferers in Indonesia experience more severe clinical symptoms than sufferers in Europe and America. Heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) is characterized by heart muscle damage with an ejection fraction <40%. This study evaluates the positive effects of statin use in HFrEF patients.

Methods: This study is a cohort prospective study. Patients were observed for 3 months (90 days) at Wahidin Sudirohusodo General Hospital after being given High Intensity Statins and Non High Intensity Statins to see the incidence of readmissions during the follow up period.

Results: Approximately 60 people were included in this study, dominately aged <65 years old (75.9%), and 19 people aged >65 years (24.1%). Were mostly men (81%), while the rest were women (19%). With the mean LVEF in Readmission patients (mean±SD) 28.7±5.7 in patients receiving Non High Intensity Statins, 36.6±6.2 on High Intensity Statins. However, there was no significant difference regarding Readmission outcomes in patients who received Non-High Intensity Statins and High Intensity Statins with a p-value of 0.54, while risk stratification had a significant relationship with a p value <0.001.

Conclusion: There was no significant difference in the readmission rate in HFrEF patients who received statin therapy, either High Intensity Statin or Non High Intensity Statin, which was observed for 3 months (90 days), but based on risk stratification, it shows that patients tend to experiencing readmission conditions who have an ASCVD score >10% (Very High Risk) who receive High Intensity Statin therapy.



Is: High-intensity Statin, Heart Failure, Coronary Artery Disease.

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	vii
ABSTRAK	xi
ABSTRACT	xii
DAFTAR ISI	xiii
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR TABEL	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xviii
BAB 1 Pendahuluan	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 Hipotesis Penelitian	3
1.5 Manfaat Penelitian	3
BAB 2 Tinjauan Pustaka	5
2.1 Epidemiologi dan Etiologi <i>Heart Failure</i>	5
2.2 Patofisiologi HFrEF pada CAD	8
Tatalaksana <i>Heart Failure</i>	12
2.3.1 Efek penggunaan Statin pada <i>Heart Failure</i>	13
2.3.2 Statin dan Manfaatnya pada kondisi <i>Heart Failure</i>	15



BAB 3 Kerangka teori dan Kerangka Konsep	18
3.1 Kerangka Teori	18
3.2 Kerangka Konsep	18
 BAB 4 Metode Penelitian	19
4.1 Rancangan Penelitian	19
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	19
4.3 Populasi Penelitian	19
4.4 Cara pengambilan sampel.....	19
4.5 Perkiraan Jumlah Sampel	20
4.6 Skema Garis Besar Penelitian	20
4.7 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	21
4.7.1 Kriteria Inklusi.....	21
4.7.2 Kriteria Eksklusi	21
4.7.3 Kriteria <i>Drop Out</i>	21
4.8 Izin Penelitian dan Ethical Clearance	21
4.9 Alur Penelitian	22
4.10 Cara Kerja.....	22
4.10.1 Subyek Penelitian	22
4.10.2 Cara Penelitian.....	23
1 Definisi Operasional	23
2 Pengolahan data dan Analisis Data.....	25



BAB 5 Hasil Penelitian	27
5.1.1 Karakteristik Dasar Sampel	27
BAB 6 Pembahasan.....	36
6.1 Pembahasan	36
6.2 Limitasi	39
BAB 7 Kesimpulan dan Saran	41
7.1 Kesimpulan.....	41
7.2 Saran	41
DAFTAR PUSTAKA	42



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Epidemiologi <i>Heart Failure</i>	5
Gambar 2.2. Aktivasi neurohormonal pada <i>Heart Failure</i>	8
Gambar 2.3. Transisi gejala.	9
Gambar 2.4 Patofisiologi <i>Heart Failure</i>	10
Gambar 2.5 Peran CAD terhadap patofisiologi dari <i>Heart Failure</i>	12
Gambar 3.1 Kerangka Teori.....	18
Gambar 3.2 Kerangka Konsep	18
Gambar 4.1 Skema Garis besar Penelitian.....	20
Gambar 5.1 Outcome pasien berdasarkan dosis statin	32
Gambar 5.2 Kurva Kaplan Meier berdasarkan dosis statin.....	33
Gambar 5.2 Kurva Kaplan Meier berdasarkan stratifikasi risiko	34



DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Klasifikasi <i>Heart Failure</i> ; HFpEF, HFmrEF, dan HFrEF	6
Tabel 2.2 Etiologi dari <i>Heart Failure</i>	7
Tabel 2.3 Dosis klinik dan efek farmakokinetik statin	15
Tabel 4.1 Alur penelitian.....	22
Tabel 5.1 Bagan Penelitian	27
Tabel 5.2 Karakteristik Dasar Sampel Berdasarkan dosis statin	28
Tabel 5.3 Profil Klinis berdasarkan dosis statin.....	29
Tabel 5.4 Karakteristik Dasar Sampel Readmisi berdasarkan dosis statin	30
Tabel 5.5 Outcome Sampel penelitian Berdasarkan dosis statin	32



DAFTAR SINGKATAN

HF	: Heart Failure
EF	: Ejeksi Fraksi
HFpEF	: Heart Failure Preserved Ejection Fraction
HFmrEF	: Heart Failure Mildly Reduced Ejection Fraction
HFrEF	: Heart Failure Reduced Ejection Fraction
AF	: Atrial Fibrillation
SNS	: Sympathetic Nervous System
RAAS	: Renin Angiotensin Aldosteron System
HMG-CoA	: Hydroxymethylglutaryl-CoA
LDL	: Low Density Lipoprotein
HDL	: High Density Lipoprotein
HSP	: Heat shock protein
NYHA	: New York Heart Association
PJK	: Penyakit Jantung Koroner
ASCVD	: Atherosclerosis Cardiovascular Disease



BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Heart Failure merupakan penyakit yang prevalensinya terus meningkat dengan angka mortalitas yang tinggi. *Heart Failure* dikaitkan dengan beragam komplikasi yang menyebabkan angka rawat inap meningkat, hingga kematian. Selain itu *Heart Failure* sendiri juga merupakan akhir dari perjalanan penyakit kardiovaskuler lainnya, seperti infark miokard, penyakit jantung katup, dan kardiomiopati. Karena karakteristik penyakit yang unik berbagai terapi baik farmakologis dan non farmakologis telah dikembangkan, untuk mencegah dan menurunkan angka rawat inap dan juga kematian. Penyakit jantung koroner merupakan salah satu prediktor tingginya angka kejadian *heart failure*.(1)

Prevalensi *Heart Failure* saat ini mengalami peningkatan, diperkirakan ada lebih dari 37,7 juta kasus gagal jantung secara global.(2) Angka kejadian *Heart Failure* cenderung meningkat seiring bertambahnya usia, dan lebih dari 10% lebih banyak terjadi pada usia > 70 tahun, di Indonesia usia pasien *Heart Failure* relatif lebih muda dibandingkan dengan negara Eropa dan Amerika, disertai dengan gejala klinis yang lebih berat.(1,3) Berdasarkan data NHANES (tahun 2009-2012) orang Amerika di atas usia 20 tahun yang mengidap gagal jantung diperkirakan 5.7 juta.



oyeksikan prevalensi nya akan meningkat 40% menjadi 8 juta pada tahun
Walaupun terapi gagal jantung telah berkembang namun tetap belum dapat

menekan angka mortalitas yang tinggi, dan diperkirakan 50% pasien dengan diagnosis gagal jantung akan meninggal dalam 5 tahun.(4)

Gagal jantung didefinisikan sebagai kumpulan sindrom klinis yang terdiri dari *dyspnea, malaise, oedema*, atau penurunan kapasitas saat aktifitas fisik akibat hilangnya kompensasi dari fungsi pemompaan jantung akibat adanya kelainan struktural dan atau fungsional jantung.(5) Salah satu terapi yang saat ini dipertimbangkan untuk pasien gagal jantung adalah pemberian statin, dimana pada penggunaan statin dapat memberikan efek pleiotropik pada pasien gagal jantung.

Penelitian tentang penggunaan statin pada pasien *Heart Failure Reduce ejection fraction* (HFrEF) belum banyak dilaporkan, sehingga hal inilah yang menjadi latar belakang peneliti untuk menilai tingkat keberhasilan dari penggunaan statin apakah dapat memberikan efek menguntungkan pada pasien-pasien yang mengalami HFrEF.

1.2 Rumusan Masalah

“Apakah pemberian terapi *high intensity statin* dan *non high intensity* statin memiliki hubungan dengan angka re-hospitalisasi pada pasien HFrEF akibat Penyakit Jantung Koroner?”



1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

- Mengetahui hubungan antara penggunaan statin dengan angka re-hospitalisasi pada pasien-pasien HFrEF

1.3.2 Tujuan Khusus

- Mengetahui baseline karakteristik dari pasien HFrEF
- Mengetahui profil klinis pada pasien HFrEF dengan high intensity dan non-high intensity statin
- Mengetahui faktor-faktor yang berhubungan dengan penggunaan statin pada HFrEF

1.4 Hipotesis Penelitian

- Hipotesis Kerja : Terdapat hubungan antara penggunaan statin dengan penurunan angka readmisi pasien HFrEF yang disebabkan oleh penyakit jantung koroner

1.5 Manfaat Penelitian

- Pengembangan ilmu pengetahuan

Penelitian mengenai penggunaan statin pada pasien HFrEF dapat memberikan literatur mengenai efek penggunaan statin terhadap luaran klinis pasien HFrEF

Peningkatan pelayanan terpadu bagi pasien HFrEF. Strategi dalam pemberian terapi bagi pasien HFrEF membutuhkan keputusan terapi klinis



yang tepat dalam penanganan pasien HFrEF agar memberikan efek yang diharapkan.



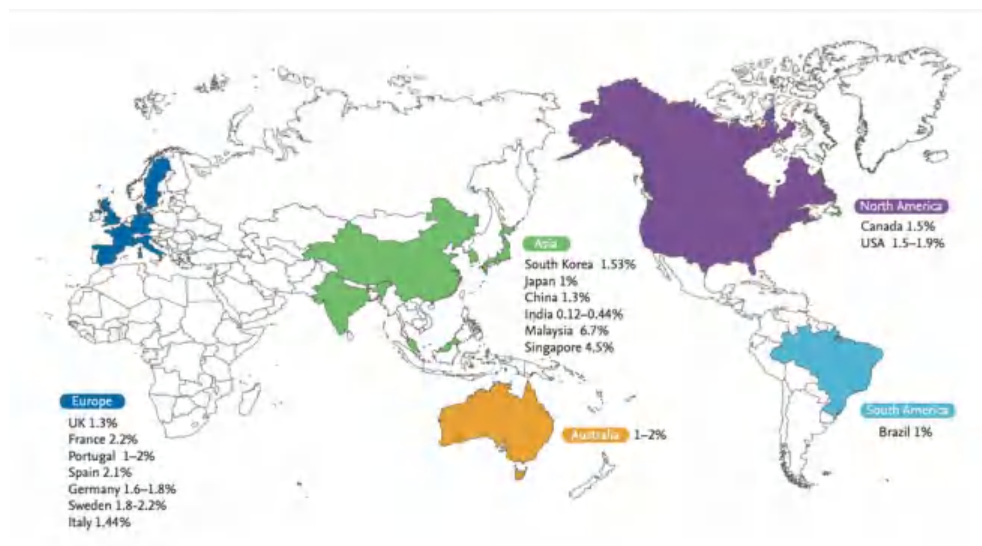
Optimized using
trial version
www.balesio.com

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Epidemiologi dan Etiologi *Heart Failure*

Heart failure (HF) merupakan masalah kesehatan yang sangat berkembang saat ini diseluruh dunia, dengan angka kejadian melebihi 20 juta penderita. Prevalensi keseluruhan HF pada populasi orang dewasa di negara maju adalah sekitar 2% dan mengalami peningkatan seiring bertambahnya usia, dan mempengaruhi sekitar 6-10% orang yang berusia >65 tahun.(2,6)



Gambar 2.1. Epidemiologi Global Gagal Jantung

Prevalensi gagal jantung di 1763 negara berkembang tidak memberikan jumlah yang pasti dikarenakan masih kurangnya studi berbasis populasi dinegara-negara

Studi epidemiologi telah menunjukkan bahwa sekitar setengah dari pasien mengalami gagal jantung memiliki EF normal atau *preserve* (dengan EF 50%),



sehingga istilah “sistolik” dan “diastolic” pada HF telah ditinggalkan, dan saat ini pasien HF dikategorikan menjadi HFrEF, HFmrEF, dan HFpEF.(6)

Type of HF		HFrEF	HFmrEF	HFpEF
CRITERIA	1	Symptoms ± Signs ^a	Symptoms ± Signs ^a	Symptoms ± Signs ^a
	2	LVEF <40%	LVEF 40–49%	LVEF ≥50%
	3	–	1. Elevated levels of natriuretic peptides ^b ; 2. At least one additional criterion: a. relevant structural heart disease (LVH and/or LAE), b. diastolic dysfunction (for details see Section 4.3.2).	1. Elevated levels of natriuretic peptides ^b ; 2. At least one additional criterion: a. relevant structural heart disease (LVH and/or LAE), b. diastolic dysfunction (for details see Section 4.3.2).

Tabel 2.1 Klasifikasi *Heart Failure*; HFpEF, HFmrEF, dan HFrEF.(2)

Berdasarkan data yang diperoleh dari beberapa penelitian, pasien rawat inap menunjukkan bahwa kejadian HF mengalami penurunan pada kasus HFrEF dibandingkan dengan HFpEF. HFpEF dan HFrEF tampaknya memiliki profil epidemiologi dan etiologi yang berbeda. Dibandingkan dengan HFrEF, pasien HFpEF lebih sering dialami pada pasien perempuan, memiliki riwayat hipertensi dan fibrilasi atrium (AF) dan jarang disebabkan oleh riwayat infark miokard.(2)



Depressed Ejection Fraction (<40%)	
Coronary artery disease	Nonischemic dilated cardiomyopathy
Myocardial infarction ^a	Familial/genetic disorders
Myocardial ischemia ^a	Infiltrative disorders ^a
Chronic pressure overload	Toxic/drug-induced damage
Hypertension ^a	Metabolic disorder ^a
Obstructive valvular disease ^a	Viral
Chronic volume overload	Chagas' disease
Regurgitant valvular disease	Disorders of rate and rhythm
Intracardiac (left-to-right) shunting	Chronic bradyarrhythmias
Extracardiac shunting	Chronic tachyarrhythmias
Chronic lung disease	
Cor pulmonale	
Pulmonary vascular disorders	
Preserved Ejection Fraction (>40–50%)	
Pathologic hypertrophy	Restrictive cardiomyopathy
Primary (hypertrophic cardiomyopathies)	Infiltrative disorders (amyloidosis, sarcoidosis)
Secondary (hypertension)	Storage diseases (hemosiderosis)
Aging	Fibrosis
Endomyocardial disorders	
High-Output States	
Metabolic disorders	Excessive blood flow requirements
Thyrotoxicosis	Systemic arteriovenous shunting
Nutritional disorders (beriberi)	Chronic anemia

^aIndicates conditions that can also lead to heart failure with a preserved ejection fraction.

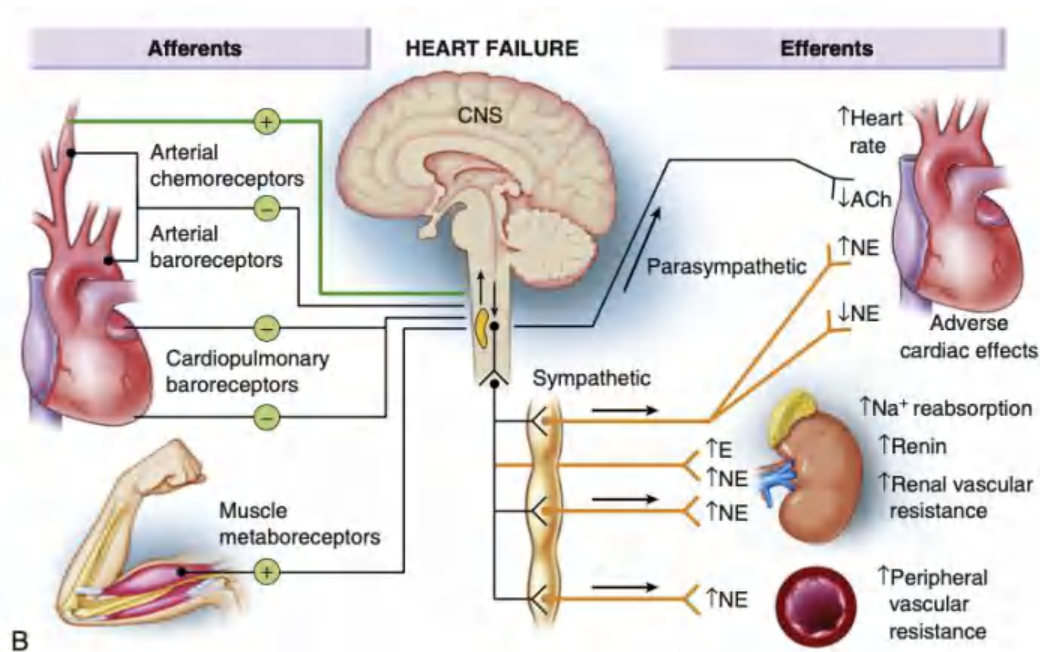
Tabel 2.2 Etiologi dari *Heart Failure*.(6)

The Framingham Heart Study melaporkan bahwa penyebab terbanyak saat ini dari *heart failure* bukan lagi hipertensi ataupun penyakit valvular jantung melainkan adalah penyakit jantung koroner.(7) Dalam 40 tahun terakhir di Amerika Serikat, kejadian infark miokard yang menyebabkan kondisi *heart failure* mengalami peningkatan 26% pada laki-laki, dan 48% pada perempuan.(8)



2.2 Patofisiologi *Heart Failure Reduced Ejection Fraction* pada kondisi Penyakit Jantung Koroner

Heart Failure Reduced Ejection Fraction (HFrEF) ditandai dengan kondisi rusaknya otot jantung, yang diakibatkan oleh hilangnya fungsi miosit jantung yang mengganggu kemampuan miokardium untuk menghasilkan kekuatan pemompaan, sehingga mencegah jantung berkontraksi secara normal. Kondisi ini mungkin memiliki onset yang tiba-tiba seperti pada kasus infark miokard. Ataupun dalam kasus dimana tekanan hemodinamik atau kelebihan volume, ataupun pada kasus-kasus kardiomiopati.



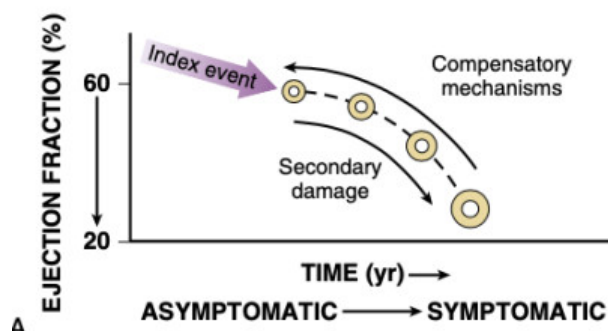
Gambar 2.2. Aktivasi neurohormonal pada HF.(9)



erlepas dari beberapa etiologi yang telah disebutkan kondisi HF merupakan penurunan kapasitas pemompaan jantung, serta terjadi perubahan sirkulasi

yang timbul dari gangguan fungsi pompa miokard yang berasal dari baroreseptor arteri perifer sebagai kondisi berkurangnya sirkulasi aliran darah. Reseptor sensorik dan perifer lainnya (misalnya metaboreseptor dan ergoreseptor) mengaktifkan serangkaian mekanisme kompensasi yang mengarah pada perubahan denyut jantung dan kontraktilitas jantung, retensi garam dan air, serta penyempitan dari pembuluh darah perifer.(6,9)

Pada pasien dengan disfungsi ventrikel kiri akan tetap memberikan gejala asimtomatik atau gejala minimal setelah penurunan awal kapasitas pemompaan jantung. Beberapa alasan dikemukakan untuk kondisi ini salah satunya adalah bahwa terjadi sejumlah mekanisme kompensasi yang menjadi aktif dalam pengaturan cedera jantung atau penurunan curah jantung cukup untuk memodulasi fungsi LV dalam kisaran fisiologis/homeostatik, sehingga kapasitas fungsional masih dapat dipertahankan.



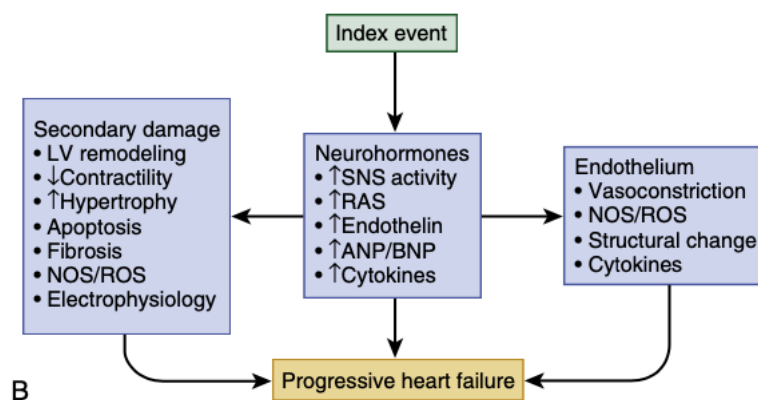
Gambar 2.3. Transisi gejala.(9)



ktivasi sistem neurohormonal yang berkelanjutan akan menyebabkan triksi perifer, retensi natrium dan air oleh ginjal, serta serangkaian perubahan lidalam miokardium yang berkontribusi pada memburuknya dilatasi dari LV

dan disfungsi LV. Seiring berkembangnya progresifitas perburukan gagal jantung, pasien akan mengalami transisi dari gagal jantung asimtomatik ke gejala gagal jantung.(9)

Semakin banyak bukti eksperimental dan klinis menunjukkan bahwa HF berkembang sebagai akibat dari ekspresi berlebihan dari molekul biologis aktif yang mampu memberikan efek merusak pada jantung serta sirkulasi darah.(10) Portofolio mekanisme kompensasi yang telah dijelaskan sejauh ini termasuk aktivasi sistem saraf simpatik (SNS) dan sistem renin angiotensin aldosterone (RAAS), yang bertanggung jawab untuk mempertahankan curah jantung melalui peningkatan retensi garam dan air; vasokonstriksi arteri perifer dan peningkatan kontraktilitas; dan mediator inflamasi yang bertanggung jawab untuk memediasi perbaikan dan remodeling jantung.(9)



Gambar. 2.4. Patofisiologi *Heart Failure*.(9)

Penurunan curah jantung pada gagal jantung mengaktifkan serangkaian kompensasi yang dimaksudkan untuk mempertahankan homeostasis sirkular. Salah satu adaptasi yang paling penting adalah aktivasi sistem saraf



simpatis (adrenergik), yang terjadi pada awal perjalanan gagal jantung. Aktivasi SNS pada gagal jantung disertai dengan penarikan tonus parasimpatis secara bersamaan. Meskipun gangguan dalam kontrol otonom ini awalnya dikaitkan dengan hilangnya input penghambatan dari refleksi baroreseptor arteria atau kardiopulmoner, semakin banyak bukti yang menunjukkan bahwa refleks rangsang juga dapat berpartisipasi dalam ketidakseimbangan otonom yang terjadi pada gagal jantung.(11) Pada kondisi gagal jantung, terjadi input penghambatan dari baroreseptor dan mekanoreseptor yang menurun dan input rangsang meningkat, dengan hasil bersih bahwa ada peningkatan umum lalu lintas saraf simpatik dan lalu lintas saraf parasimpatis tumpul yang menyebabkan hilangnya variabilitas denyut jantung dan peningkatan pembuluh darah perifer resisten.(9)

Secara khusus, kondisi penyakit jantung koroner dapat mempercepat progresif dari *heart failure* dan menjelaskan angka mortalitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien gagal jantung non iskemik. Setelah infark miokard akut, ada beberapa mekanisme yang menyebabkan fungsi miosit akan berkurang, disertai fibrosis miokard dan terjadi dilatasi ventrikel kiri. Dari aktivasi neurohormonal dan remodeling ventrikel kiri mengarah ke progresif gagal jantung pada kondisi miokardium yang masih layak.(8) Kondisi iskemik juga dapat menghasilkan peningkatan konsentrasi katekolamin endogen seperti norepinefrin, epinefrin, endotelin, dan dopamine dalam



terstitial miokard dengan efek merusak pada miosit jantung yang
bkan apoptosis miokard, fibrosis dan kerentanan terhadap aritmia ventrikel.
dapat berkontribusi pada progresif disfungsi sistolik LV tanpa peristiwa

iskemik yang jelas.(12) Iskemia kronik dapat mengakibatkan hibernasi miokardium dengan penurunan fungsi LV yang berkelanjutan.(13)

- Myocardial infarction/ Reinfarction
 - Loss of myocytes
 - Development of fibrosis
- }

LV Remodeling => Neurohormonal activation => Further deterioration of the remaining viable myocardium
- Ischemia
 - Acute reduction in regional LV function
 - Impaired LV relaxation/increased LV diastolic stiffness
 - Norepinephrine, epinephrine, dopamine and endothelin release
 - => Stimulates AG II production, myocyte hypertrophy, myocardial fibrosis
- Stunning/ Hibernation
 - May lead to apoptosis/necrosis
- Endothelial dysfunction
 - Decreased NO/ PG I
 - Increased endothelin

Gambar 2.5. Peran CAD terhadap patofisiologi dari *Heart Failure* dengan penurunan fungsi sistolik.(8)

2.3 Tatalaksana pada *Heart Failure*

Pada umumnya dalam tata laksana gagal jantung dan yang mencakup penurunan fraksi ejeksi terdapat tiga target yang perlu dipertimbangkan, yaitu : 1) mengurangi keluhan dan meningkatkan kualitas hidup, 2) mencegah progresivitas dan mengembalikan disfungsi kardiak dan perifer, 3) menurunkan mortalitas. Saat ini farmakologi, *device therapy*, dan terapi bedah memungkinkan sebagian besar pasien



tung dengan penurunan fungsi fraksi ejeksi mencapai ketiga target diatas. at *beta blocker*, *ACE inhibitor*, atau *Angiotensin reseptor blocker* (ARB), dan

Aldosteron Antagonist merupakan obat antihipertensi yang dapat membantu kelangsungan hidup pasien gagal jantung.(4,14)

Pemberian statin terbukti bermanfaat pada pasien-pasien yang mengalami penyakit jantung koroner, dimana salah satu faktor yang dapat memperburuk kondisi *heart failure* adalah penyakit jantung koroner, sehingga dapat dipikirkan bahwa penggunaan statin saat ini juga dapat memberikan efek yang menguntungkan bagi kondisi *heart failure*.(8) Saat banyak dilaporkan penggunaan statin pada kondisi gagal jantung. Beberapa penelitian melaporkan bahwa penggunaan statin pada kondisi HFrEF berhubungan dengan improvisasi outcome terutama pada kondisi penyakit jantung iskemik.(15)

2.3.1 Efek Penggunaan Statin Pada *Heart Failure*

Pada pasien dengan kondisi gagal jantung kongestif seringkali mendapatkan pengobatan statin, secara konsep, terapi statin dapat bermanfaat bagi pasien gagal jantung kongestif melalui berbagai mekanisme, termasuk mengurangi kejadian iskemik lebih lanjut, penurunan aktivitas simpatis, atau peningkatan fungsi endotel. Namunn ketika gagal jantung telah berkembang, oleh adanya penyakit jantung iskemik atau noniskemik, manfaat terapi statin menjadi lebih kontroversial.(16)

Statin merupakan salah satu obat penurun kolesterol darah yang menurunkan olesterol di hati dengan cara menghambat enzim 3-hydroxy-3-Methylglutaryl e (HMG-CoA) reduktase.(17) Enzim HMG-CoA reduktase berkaitan dalam olesterol dan mengkatalisis konversi HMG-CoA menjadi asam mevalonate,



precursor sintesis kolesterol. Statin meningkatkan ekspresi dari reseptor LDL pada permukaan sel, yang mengakibatkan penyerapan LDL ke dalam sel. Penggunaan obat-obatan ini, dapat meningkatkan sintesis HMG-CoA reduktase sehingga menyebabkan regenerasi VLDL seluler untuk waktu yang singkat dan sementara sehingga mengurangi kadar LDL plasma dan akhirnya mempertahankan keadaan normal kolesterol intraseluler.(17,18) Statin juga dapat memiliki efek penurunan pada VLDL dengan efek pada sekresi apolipoprotein B.(19,20)

Statin memiliki peran terapeutik penting pada pasien aterosklerotik kardiovaskular dan mengurangi angka kematian penyakit hiperkolesterolemia sekitar 30%.(21) Statin meningkatkan reseptor LDL lipoprotein densitas rendah di hati, sehingga menurunkan densitas kolesterol didalam darah. Statin juga dapat mengurangi kolesterol LDL sebesar 20%-60% dan trigliserida sebesar 10%-40% dengan peningkatan 5% sampai 15% pada HDL.(22)

Berdasarkan penelitian sebelumnya, didapatkan adanya korelasi langsung antara penggunaan statin dan kontrol *heat shock* protein (HSP). HSP merupakan protein yang diproduksi oleh sel sebagai respon terhadap paparan kondisi stress; sedangkan beberapa diantaranya seperti HSP90, HSP84, HSP70, HSP27, HSP20 serta kristalin alfa B telah dilaporkan memiliki peran dalam penyakit kardiovaskular salah satunya adalah penyakit jantung koroner, dan gagal jantung.(23)



2.3.2. Statin dan Manfaatnya pada kondisi *Heart Failure*

Sebuah penelitian dilakukan dengan tujuan untuk menyelidiki efek statin pada angka kematian individu dengan kegagalan iskemik dan non-iskemik yang berat (dengan fraksi ejeksi kurang dari 30% dan gejala NYHA IIIB/IV). Mempertimbangkan faktor-faktor seperti usia, jenis kelamin, diabetes, penyebab gagal jantung, fraksi ejeksi dan kelas NYHA, penggunaan statin menghasilkan penurunan risiko kematian sebesar 62%.(24)

Drug	Daily Dose (mg)	Absorption (%)	Protein Binding (%)	Half Life (Hour)	Solubility	Median Decrease "LDL" (%)	Median Decrease "TG" (%)	Median Increase "HDL" (%)
Lovastatin	20-80	31	95	2-3	Lipophilic	20-40	10-19	7-10
Simvastatin	5-80	60-85	98	2-3	Lipophilic	28-45	4-19	5-12
Pravastatin	10-40	35	40-50	1-3	Hydrophilic	20-40	9-15	12-16
Fluvastatin	20-80	98	99	0.5-1	Hydrophilic	22-24	7-12	2-4
Atorvastatin	10-80	-	98	13-15	Lipophilic	30-60	26-45	5-15

Tabel 2.3 Dosis klinik dan efek farmakokinetik statin.(14)

Sebuah studi prospektif meneliti hubungan antara statin dan prognosis pada pasien dengan gagal jantung iskemik dan non-iskemik yang dievaluasi selama 9 tahun memperlihatkan bahwa penggunaan statin secara signifikan terkait dengan penurunan risiko kematian pada kedua kelompok pasien dengan asal iskemik dan non-iskemik.(25) Adapun penelitian yang melaporkan mengenai studi acak dengan membandingkan statin dengan plasebo untuk gagal jantung dan membandingkan efek dari statin yang berbeda. Dalam penelitian meta-analisis, dengan 10192 pasien yang

i dari 3-47 bulan secara acak yang mendapatkan terapi simvastatin, tin, dan rosuvastatin memberikan hasil angka rawat inap akibat perburukan



gagal jantung menurun secara signifikan. Atorvastatin efektif dalam mengurangi semua penyebab angka kematian serta tingkat rawat inap karena gagal jantung.(14,26) Dari beberapa penelitian melaporkan, salah satunya yang dilaporkan oleh Khush dkk membandingkan antara pemberian *low intensity statin* dan *high intensity statin* dimana pada yang *high intensity statin* signifikan menurunkan angka re-admisi pada pasien-pasien *heart failure* yang disebabkan oleh penyakit jantung koroner.(27) Penelitian lainnya yang dilakukan oleh Oikawa dkk melaporkan bahwa penggunaan *higher-intensity statin* mempunyai efek menguntungkan pada pasien *heart failure* dibandingkan dengan *low-intensity statin*.(28)

Pada laporan penelitian dari *The European Atherosclerosis Society* (EAS) dan *American Heart Association* melaporkan bahwa efek samping terhadap otot jantung pada kondisi gagal jantung dan dampaknya terhadap kepatuhan. Untuk memperkuat basis bukti terapi statin, telah dilakukan evaluasi data tindak lanjut yang mendokumentasikan keamanan dan kemanjuran dari terapi statin salah satunya termasuk WOSCOPS, ASCOT-LLA, dan PROSPER yang menunjukkan bahwa pada usia orang tua, statin memperlihatkan efek proteksi terhadap koroner yang dievaluasi dalam waktu jangka panjang.(29–31) Beberapa studi memungkinkan kita untuk melihat kejadian gagal jantung, dimana secara kolektif penelitian ini memberikan alasan serta bukti yang dapat diterima bahwa penggunaan statin dapat mencegah atau

timbulnya kondisi gagal jantung.(27) Hubungan terapeutik ini didasarkan gapan bahwa statin dapat mencegah infark miokard dan akibat kerusakan ehingga mengurangi risiko terjadinya HFrEF. Sebuah meta-analisis dari 6 uji



coba kontrol secara acak dari 110.271 pasien pada pasien penyakit jantung koroner baru-baru ini menunjukkan bahwa terapi statin intensif mengurangi tingkat rawat inap untuk gagal jantung.(32) Statin diyakini menurunkan angka kejadian PJK dengan menstabilkan plak ateroma, mengurangi volume atheroma, dan mencegah pembentukan lesi aterosklerotik baru sehingga kerusakan jaringan jantung lebih minimal.(29)

