

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit kardiovaskular adalah penyakit tidak menular yang banyak diderita oleh populasi manusia di dunia. Menurut *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2015, penyakit jantung iskemik adalah pembunuh nomor satu di dunia dengan persentase 15,5% dari 56 juta orang meninggal pada tahun 2015. Kejadian Infark Miokard Akut (IMA) di Amerika Serikat terdapat sekitar satu juta orang dengan kematian sekitar 450.000 penderita setiap tahunnya.¹ Indonesia menempati posisi ke-32 dalam urutan negara dengan angka kematian tertinggi karena penyakit kardiovaskular yaitu 371 per 100.000 populasi pertahun.² Sindrom Koroner Akut (SKA) merupakan penyakit kardiovaskular yang utama karena menyebabkan angka perawatan rumah sakit dan angka kematian yang tinggi, salah satu manifestasi utamanya adalah IMA.³

Di Indonesia, kasus Infark Miokard semakin sering ditemukan karena perubahan gaya hidup yang signifikan. Meski belum ada data epidemiologis pasti, angka kesakitan dan kematiannya cenderung meningkat.⁴ Sumatera Barat merupakan provinsi dengan prevalensi penyakit jantung tertinggi keempat di Indonesia yaitu 15,4% setelah provinsi Sulawesi Tengah (16,9%), Aceh (16,6%) dan Gorontalo (16,0%).⁵ IMA menempati urutan ke-9 penyakit rawat inap terbanyak di RSUP Dr. M. Djamil Padang tahun 2016, yaitu sebanyak 504 kasus.⁶

Infark Miokard adalah penyakit kardiovaskular yang menyerang sel miokardium karena adanya iskemia yang berlangsung lama.⁷ Penyakit ini adalah manifestasi lanjut dari Penyakit Jantung Koroner (PJK) yang terjadi secara akut. Infark miokard adalah suatu penyakit yang disebabkan oleh penurunan suplai darah akibat penyempitan kritis arteri koroner karena aterosklerosis atau penyumbatan total arteri oleh emboli atau trombus. Bila plak aterosklerosis pecah atau robek, maka terjadilah proses trombosis, yaitu pembentukan trombus yang menyebabkan oklusi total arteri koroner dan nekrosis sel miokard.⁸ Penurunan aliran darah koroner juga bisa

diakibatkan oleh syok atau perdarahan sehingga terjadi ketidakseimbangan antara suplai dan kebutuhan oksigen jantung. IMA merupakan manifestasi dari penyakit jantung koroner yang lain diantaranya termasuk angina pectoris unstabil, IMA dengan atau tanpa elevasi segmen ST.⁹

Pada IMA akan terjadi aktivasi dan agregasi neutrofil ke daerah yang mengalami iskemik. Infiltrasi neutrofil akan menimbulkan mikrotrombosis pada arteri koroner yang akan menyebabkan kerusakan endotel dan memperberat IMA. Semakin tinggi jumlah neutrofil, maka semakin luas otot miokard yang nekrosis akibat serangan IMA. Peningkatan jumlah neutrofil setelah IMA berhubungan dengan prognosis dari penyakit tersebut.^{10,11} Pasien dengan peningkatan neutrofil yang signifikan memiliki risiko yang lebih tinggi terhadap *malignant arrhythmia*, gagal jantung akut, syok kardiogenik dan komplikasi akut lainnya.^{11,12} Peningkatan jumlah neutrofil atau disebut dengan neutrofilia salah satunya disebabkan oleh inflamasi dan nekrosis jaringan seperti pada IMA.¹³ Beberapa penelitian menunjukkan luas lesi pada IMA sebanding dengan jumlah neutrofil yang berada di sirkulasi.¹⁴ Pada saat terjadi inflamasi, neutrofil di sirkulasi akan melakukan migrasi ke jaringan sehingga terjadi infiltrasi neutrofil pada plak koroner dan miokardium yang mengalami infark.^{13,15} Hal ini menunjukkan korelasi antara neutrofil di sirkulasi dengan neutrofil di jaringan, namun belum banyak penelitian yang menjelaskan neutrofil di jaringan.

Salah satu terapi anti iskemik untuk IMA adalah *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor* (ACE-I). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa ACE-I berkontribusi dalam mencegah *ventricular remodeling* dengan menurunkan ekspresi dari *Cytokine Transforming Growth Factor* (TGF- β 1).¹⁶ ACE-I meningkatkan fungsi dari ventrikel kiri dan mencegah remodeling pada hewan dengan gagal jantung kronis akibat Infark Miokard.¹⁷ ACE-I berguna sebagai terapi awal untuk menurunkan angka kematian penderita pasca infark yang disertai gangguan fungsi sistolik jantung, dengan atau tanpa gejala klinis gagal jantung. Penggunaan ACE-I masih terbatas pada pasien dengan karakteristik tersebut, meskipun pada penderita dengan faktor risiko PJK atau yang telah terbukti menderita PJK, beberapa penelitian memperkirakan adanya efek antiaterogenik.³ Obat ini dianggap vasodilator yang paling sesuai untuk pasien IMA

karena ACE-I menghambat terbentuknya angiotensin II sehingga menghambat terjadinya vasokonstriksi, penurunan sekresi aldosteron dan peningkatan kadar bradikinin.¹⁸ Kadar bradikinin yang meningkat akan meningkatkan produksi *Nitric Oxide* (NO) dan prostaglandin yang memiliki efek vasodilatasi, antiagregasi trombosit dan antiproliferasi.¹⁹ Peningkatan NO akan mencegah terjadinya disfungsi endotel sehingga mengurangi reaksi inflamasi yang akan berdampak pada penurunan jumlah neutrofil.¹³

Salah satu ACE-I adalah ramipril yang diberikan pada pasien dengan hipertensi esensial, gagal jantung kronik yang stabil dan Infark Miokard. Pada penelitian yang menggunakan tikus IMA yang di induksi isoproterenol, pemberian ramipril sebagai *pretreatment* selama 30 hari berpengaruh menurunkan kerusakan miokard. Efek kardioprotektif yang ditimbulkan oleh ramipril dihubungkan dengan inhibisi stres oksidatif yang merupakan salah satu patofisiologi IMA. Pada penelitian ini menyebutkan, Ramipril menurunkan kadar *Brain Natriuretic Peptide* (BNP) serum setelah terjadinya IMA. BNP serum dilaporkan meningkat setelah kejadian IMA, sehingga pada penelitian tersebut disimpulkan bahwa ramipril bisa dijadikan terapi lini pertama pada pasien hipertensi yang memiliki risiko tinggi terkena kerusakan jantung.²⁰ Namun sejauh ini belum ada penelitian yang membahas efek *pretreatment* ramipril terhadap histopatologi miokard tikus, khususnya infiltrasi neutrofil miokard yang merupakan salah satu ciri khas IMA.¹⁵

Berdasarkan uraian diatas, peneliti ingin melihat apakah ACE-I yakni Ramipril yang diberikan sebelum terjadinya IMA dapat mempengaruhi jumlah neutrofil pada miokard jantung tikus yang mengalami IMA.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dikemukakan diatas, maka yang menjadi permasalahannya adalah bagaimana gambaran histopatologi miokard tikus IMA yang telah diberi ACE-I?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian ACE-I terhadap jumlah neutrofil pada miokard tikus yang mengalami IMA.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui jumlah neutrofil pada miokard tikus yang mengalami IMA akibat induksi isoproterenol.
2. Untuk mengetahui perbedaan jumlah neutrofil pada miokard tikus yang diberi ACE-I ramipril 3 mg/kgBB, 4 mg/kgBB, dan hanya diberi isoproterenol.
3. Untuk mengetahui pengaruh pemberian ACE-I Ramipril 3 mg/kgBB terhadap jumlah neutrofil pada miokard tikus yang mengalami IMA akibat induksi isoproterenol.
4. Untuk mengetahui pengaruh pemberian ACE-I ramipril 4 mg/kgBB terhadap jumlah neutrofil pada miokard tikus yang mengalami IMA akibat induksi isoproterenol.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Bagi peneliti, penelitian ini sebagai wujud pengaplikasian disiplin ilmu yang telah dipelajari sehingga dapat mengembangkan wawasan keilmuan peneliti.
2. Bagi ilmu pengetahuan, hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai efek ACE-I terhadap jumlah neutrofil pada miokard tikus yang mengalami IMA.
3. Bagi peneliti lain, dapat dijadikan bahan acuan yang serupa yang berkaitan dengan efek ACE-I terhadap jumlah neutrofil pada miokard tikus yang mengalami IMA.