

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Secara global, *Cardiovascular Disease* (CVD) atau penyakit kardiovaskular adalah penyebab kematian nomor satu di dunia. Menurut laporan WHO (*World Health Organization*), diperkirakan sekitar 7,4 juta kematian disebabkan oleh penyakit jantung koroner yang termasuk kedalam penyakit kardiovaskular pada tahun 2015. Sekitar 82% kematian terjadi di negara berpenghasilan rendah dan menengah.<sup>1</sup> Angka kejadian penyakit kardiovaskular yang meningkat di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah disebabkan karena populasi penduduk yang jauh lebih besar dan banyaknya paparan faktor risiko peningkatan kejadian penyakit seperti diet yang tidak sehat, kurangnya aktivitas fisik, obesitas, penggunaan tembakau, penyakit tidak menular seperti diabetes dan hipertensi serta kadar lipid dalam darah yang abnormal.<sup>2</sup>

Penyakit jantung koroner adalah gangguan pada otot jantung akibat kekurangan darah dan suplai oksigen karena penyempitan pada pembuluh darah koroner. Penyakit jantung koroner menyebabkan kematian lebih dari 15% penduduk dunia setiap tahunnya.<sup>1</sup> Sindroma koroner akut adalah salah satu penyakit jantung koroner yang terdiri dari infark miokard akut dan angina pectoris tidak stabil. Infark miokard didefinisikan sebagai kematian sel miokard karena iskemia yang berkepanjangan.<sup>3</sup> Pada tahun 2014, berdasarkan survei nasional di Inggris, prevalensi infark miokard sebesar 915.000 dan prevalensi infark miokard pada pria tiga kali lebih tinggi daripada wanita pada tahun 2013.<sup>4</sup>

Data Riskedas (Riset Kesehatan Dasar) tahun 2018 menunjukkan prevalensi penyakit jantung koroner di Indonesia menurut diagnosis dokter atau gejala sebesar 1,5%.<sup>5</sup> Prevalensi PJK di Sumatera Barat yaitu 1,2% dari total keseluruhan penyakit jantung koroner di Indonesia pada tahun 2013.<sup>6</sup> Berdasarkan laporan Pusat Data dan Informasi Kemenkes RI tahun 2012, infark miokard (6,25%) merupakan salah

satu dari sepuluh besar penyakit tidak menular penyebab kematian pada pasien rawat inap di rumah sakit pada tahun 2009 dan 2010.<sup>7</sup>

Infark miokard akut terjadi akibat penurunan aliran darah koroner secara tiba-tiba. Pasokan oksigen yang tersedia tidak dapat memenuhi kebutuhan oksigen miokardium dan mengakibatkan iskemia miokard. Penyebab infark miokard akut adalah multifaktorial seperti pecahnya plak aterosklerotik yang menyebabkan trombosis, emboli pada arteri koroner, dan vasospasme pembuluh darah koroner.<sup>8</sup> Vasospasme koroner dapat terjadi sebagai respon terhadap disfungsi endotel. Pada disfungsi endotel, faktor kontraksi lebih dominan daripada faktor relaksasi. Endotel berfungsi mengatur tonus vaskular dengan mengeluarkan faktor relaksasi yaitu nitrit oksida (NO) yang dikenal sebagai *Endothelium Derived Relaxing Factor* (EDRF), prostasiklin, dan faktor kontraksi seperti tromboksan A<sub>2</sub>, prostaglandin H<sub>2</sub> dan *Endothelin-1*.<sup>9</sup>

*Endothelin-1* merupakan salah satu vasokonstriktor endogen yang disintesis dan dilepaskan oleh sel endotel vaskular dan miosit endokardial.<sup>10</sup> Vasospasme pembuluh darah dapat menyebabkan penurunan aliran darah koroner dan semakin memperburuk kondisi infark miokard akut. Sebagian besar *Endothelin-1* dilepaskan ke tunika media vaskular dan oleh karena itu konsentrasinya mungkin jauh lebih tinggi di dalam jaringan daripada di plasma untuk mengaktifkan reseptor lokal *Endothelin-1*.<sup>11</sup> *Endothelin-1* dimediasi oleh dua sub tipe reseptor, ET-A dan ET-B, yang telah diidentifikasi dalam berbagai jaringan manusia seperti jaringan miokardium.<sup>12</sup> Salah satu penelitian yang dilakukan oleh *Loennechen et al.*, menggunakan spesimen miokard tikus yang diinduksi mengalami infark miokard dan diukur menggunakan RT-PCR menunjukkan terjadi peningkatan ekspresi mRNA ET-1 regional dalam kardiomyosit yang terisolasi.<sup>13</sup> *Endothelin-1* berperan penting sebagai penyebab infark miokard, tetapi ET-1 memiliki peran fisiologis setelah terjadinya infark miokard yaitu membentuk jaringan parut dan *remodelling* ventrikel kiri paska infark.<sup>14</sup> ET-1 dapat meningkatkan fibrosis miokard melalui peningkatan proliferasi fibroblast jantung, deposisi matriks ekstraseluler, dan ekspresi molekul adhesi.<sup>15</sup> mengurangi *remodelling* jantung dan mengurangi angka kematian paska infark miokard yaitu dengan menurunkan *afterload* dan *preload*,

menurunkan massa ventrikel kiri, menurunkan stimulasi saraf simpatis, serta menyeimbangkan kebutuhan dan suplai oksigen, salah satunya yaitu dengan menghambat degradasi bradikinin, yang merupakan vasodilator.<sup>16,17</sup> Pilihan obat golongan *ACE-Inhibitor* yang disarankan untuk pasien paska infark miokard akut adalah kaptopril, ramipril, lisinopril dan enalapril berdasarkan Pedoman Tata Laksana Sindroma Koroner Akut yang diterbitkan PERKI pada tahun 2018.<sup>17</sup> Kaptopril adalah obat golongan *ACE-Inhibitor* yang paling banyak diresepkan di Indonesia. Selain kaptopril, salah satu obat golongan ACE-I yang telah beredar dan sering diresepkan di Indonesia adalah ramipril. Selain harganya yang cukup terjangkau, ramipril juga tersedia di fasilitas pelayanan kesehatan tingkat dua dan tiga berdasarkan Formularium Nasional tahun 2015.<sup>18</sup> Ramipril memang telah terbukti berpengaruh terhadap keadaan pasien paska infark miokard, akan tetapi penelitian tentang pengaruh pemberian *pretreatment* Ramipril pada induksi infark miokard akut masih sangat terbatas.

Salah satu penelitian yang dilakukan oleh *Yasin Bayir et al.*, menunjukkan bahwa tikus yang diinduksi infark miokard akut mengalami peningkatan kadar BNP serum sebagai indikator fungsi sistolik ventrikel kiri secara signifikan. Pemberian *pretreatment* Ramipril sebagai salah satu obat golongan *ACE-Inhibitor* sebelum diinduksi infark miokard akut dapat mencegah peningkatan kadar BNP serum pada tikus.<sup>19</sup>

Mekanisme kerja ACE-I yang lain adalah dengan mengurangi produksi *Endothelin-1* sebagai salah satu faktor yang menyebabkan *remodelling* pasca infark miokard dengan cara meningkatkan produksi *nitric oxide* (NO). *ACE-Inhibitor* yang mengandung *sulfhydryl* seperti kaptopril terbukti sangat efektif untuk menurunkan sekresi ET-1 melalui mekanisme peningkatan produksi NO.<sup>20</sup> Pada penelitian *Mevluc Sait Keles et al.*, pada tikus yang diinduksi infark miokard akut menggunakan isoproterenol, pemberian *pretreatment* Ramipril sebelum diinduksi infark menyebabkan produksi NO lebih banyak dibandingkan kelompok yang diinduksi infark tanpa pemberian *pretreatment* ramipril.<sup>21</sup>

Berdasarkan beberapa uraian diatas dapat disimpulkan bahwa *ACE-Inhibitor* dapat mengurangi angka kematian paska infark miokard akut dengan mengurangi *remodelling* jantung paska infark miokard. Akan tetapi, saat ini masih sedikit sekali penelitian tentang pengaruh pemberian *ACE-Inhibitor* terutama Ramipril sebelum terjadinya infark miokard. Ramipril adalah salah satu obat golongan *ACE-Inhibitor* yang telah beredar dan banyak di resepkan di Indonesia. Salah satu hasil penelitian membuktikan bahwa pemberian *pretreatment* ramipril dapat meningkatkan produksi NO. Telah diketahui juga bahwa salah satu mekanisme kerja *ACE-Inhibitor* adalah meningkatkan produksi NO. Pemberian *pretreatment* Ramipril mungkin berpotensi dapat menurunkan ekspresi ET-1 pada keadaan infark miokard akut melalui peningkatan NO. Akan tetapi, penelitian mengenai hal ini masih sangat terbatas. Oleh karena itu, peneliti tertarik melakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh pemberian *pretreatment* Ramipril terhadap ekspresi *Endothelin-1* pada tikus yang diinduksi mengalami infark miokard.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Bagaimanakah pengaruh pemberian Ramipril terhadap ekspresi *Endothelin-1* (ET-1) pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar yang diinduksi infark miokard akut ?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian Ramipril terhadap ekspresi *Endothelin-1* (ET-1) tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar yang diinduksi infark miokard akut.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui ekspresi *Endothelin-1* (ET-1) miokard tikus pada kelompok kontrol negatif yang tidak diberikan Ramipril dan tidak diinduksi infark miokard akut.

2. Mengetahui ekspresi *Endothelin-1* (ET-1) miokard tikus pada kelompok kontrol positif yang tidak diberikan Ramipril dan diinduksi infark miokard akut.
3. Mengetahui ekspresi *Endothelin-1* (ET-1) miokard tikus pada kelompok perlakuan 1 yang diberikan *pretreatment* Ramipril dosis 3 mg/kgBB dan diinduksi infark miokard akut.
4. Mengetahui ekspresi *Endothelin-1* (ET-1) miokard tikus pada kelompok perlakuan 2 yang diberikan *pretreatment* Ramipril dosis 4 mg/kgBB dan diinduksi infark miokard akut.
5. Mengetahui perbedaan ekspresi *Endothelin-1* miokard tikus tiap-tiap kelompok.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

##### **1.4.1 Bagi Ilmu Pengetahuan**

Mengembangkan penelitian mengenai pengaruh pemberian *pretreatment* Ramipril terhadap ekspresi *Endothelin-1* pada infark miokard akut.

##### **1.4.2 Bagi Institusi**

1. Hasil penelitian ini dapat dijadikan data awal bagi peneliti-peneliti selanjutnya yang berhubungan dengan pengaruh ramipril terhadap ekspresi *Endothelin-1* pada infark miokard akut.
2. Merealisasikan fungsi lembaga sebagai penyelenggara pendidikan, penelitian, dan pengabdian bagi masyarakat di bidang kesehatan.

##### **1.4.3 Bagi Peneliti**

1. Sebagai sarana menambah wawasan pengetahuan dan mengaplikasikan ilmu yang sudah dipelajari selama masa perkuliahan.
2. Sebagai salah satu syarat untuk lulus dari preklinik dan mendapat gelar sarjana kedokteran.