



Pendidikan  
Kedokteran  
Berkelanjutan

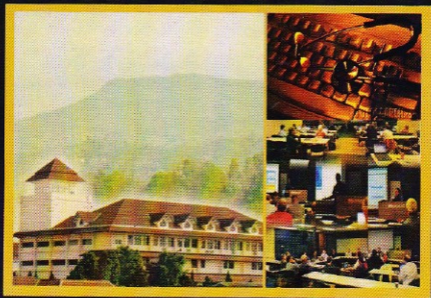


rshs



*Kumpulan Makalah*

# PENDIDIKAN KEDOKTERAN BERKELANJUTAN



PUSAT INFORMASI ILMIAH

Bagian Ilmu Penyakit Dalam - RS. Dr. Hasan Sadikin Bandung

Himpunan Makalah

Simposium

**PENDIDIKAN  
KEDOKTERAN  
BERKELANJUTAN**

Tim Editor :

Rully MA. Roesli  
Muhamad Apandi  
Rachmat Gunadi W.  
Hikmat Permana  
Laniyati Hamijoyo

PUSAT INFORMASI ILMIAH  
Bagian Ilmu Penyakit Dalam  
RS. Dr. Hasan Sadikin Bandung

# Susunan Panitia - PKB

## Dewan Penasihat :

Peguyuban Pengembangan Profesi Penyakit Dalam (P4D) Bandung  
Bagian Ilmu Penyakit Dalam RS Dr Hasan Sadikin Bandung  
Prof.H. Iman Supandiman, dr., SpPD-KHOM, FINASIM  
Prof.H. Enday Sukandar, dr., SpPD-KGH, FINASIM  
Prof.Hj. Erniwati Suardi, dr., SpPD, SpJP-KKV, PhD, FINASIM  
Prof. Dr. Sri Hartini KS Kariadi, dr., SpPD-KEMD, FINASIM  
Prof. Dr.Hj. Siti Aminah Abdurachman, dr, SpPD-KGEH, FINASIM  
Prof. Dr.Zulkarnain Dahlan, dr, SpPD-KP, FINASIM  
Prof. Dr.H.M. Rachmat Soelaeman, dr., SpPD-KGH, FINASIM  
Prof. Dr Rully MA Roesli, dr, SpPD-KGH, FINASIM

## Ketua Umum

: Kepala Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK Unpad/RSHS

## Ketua Palaksanaan

: H. Muh. Apandi, dr, SpPD-K.Ger, MARS

## Wakil Ketua

: H. Rachmat Gunadi Wachjudi, dr, SpPD-KR, FINASIM

## Sekretaris

: Laniyati Hamjoyo, dr, SpPD-KR, M.Kes, FINASIM

Andri Reza Rahmadi, dr, SpPD, M.Kes

## Bendahara

: H. Rachmat Gunadi Wachjudi, dr, SpPD-KR, FINASIM

Hj. Ria Bandiara, dr, SpPD-KGH, FINASIM

Amaylia Cahadian, dr, SpPD-KHOM

## Acara & Sidang

: Laniyati Hamjoyo, dr, SpPD-KR, M.Kes, FINASIM

Sumartini Dewi, dr, SpPD, M.Kes, FINASIM

Prayudi Santoso, dr, SpPD, FINASIM

Afiatin, dr, SpPD, FINASIM

Yovita Hartanti, dr, SpPD, FINASIM

## Dana & Pameran

: Arto Yuwono Soeroto, dr, SpPD-KP, FINASIM

Indra Wijaya, dr, SpPD

Teddy Arnold Sihite, dr, SpPD

## Seksi Ilmiah :

### Koordinator

: Prof. Dr Rully MA Roesli, dr, SpPD-KGH, FINASIM, FINASIM

### Sekretaris

: H. Hikmat Permana, dr., SpPD-KEMD, FINASIM

### Anggota

: Prof. H. Iman Supandiman, dr., SpPD-KHOM, FINASIM

Prof. H. Enday Sukandar, dr., SpPD-KGH, FINASIM

Prof. Hj. Erniwati Suardi, dr., SpPD, SpJP, Ph.D., FINASIM

Prof. Dr. Hj. Siti Aminah A. dr., SpPD-KGEH, FINASIM

Prof. Dr. Sri Hartini KS. Kariadi, dr., SpPD-KEMD, FINASIM

Prof. Dr. Zul Dahlan, dr., SpPD-KP, FINASIM

Prof. Dr. H. M. Rachmat Soelaeman, dr., SpPD-KGH, FINASIM

H. Primat Sudjana, dr., SpPD-KPTI, MH.Kes, FINASIM

H. Rachmat Soemantri, dr., SpPD-KHOM, FINASIM

H. Ai Djumhana, dr., SpPD-KGEH, FINASIM

Augusta Y.L. Arifin, dr., SpPD-KEMD, FINASIM

H. Eko Anlono, dr., SpPD, SpJP(K), FINASIM

Hadi Jusuf, dr., SpPD-KPTI, FINASIM

Abdul Hadi Martakusumah, dr., SpPD-KGH

H. Muh. Apandi, dr., SpPD-KGER, MARS.

H. Rachmat Gunadi Wachjudi, dr., SpPD-KR, FINASIM

Seksi transportasi & Akomodasi : H. Uun Sumardi, dr., SpPD, FINASIM

Seksi Publikasi & dokumentasi : Miftahurrahman, dr, SpPD, M.Kes

Andri Reza Rahmadi, dr., SpPD, M.Kes

Seksi Logistik : Indra Wijaya, dr., SpPD

Yudi Wachjudi, dr., SpPD, FINASIM

Seksi Konsumsi : Juke Rosli, dr., SpPD-KGEH, FINASIM

Lilik Sukesi, dr., SpPD-KIC

Seksi Keamanan : Teddy Arnold Sihite, dr., SpPD



## DAFTAR ISI

RESTRUKTURISASI SISTEM PELAYANAN KESEHATAN DI JAWA BARAT <i>Aina Lulisty</i>	1
NSAIDS : TINJAUAN FARMAKOLOGI PADA PENGOBATAN OSTEOARTHRITIS (NSAIDS: PHARMACOLOGICAL POINT OF VIEW IN OSTEOARTHRITIS MANAGEMENT) <i>Anan Lelo</i>	17
EPIDEMIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY OF PEPTIC ULCER DISEASE <i>Dedy Giverson</i>	26
PEPTIC ULCER DISEASE AND ITS CURRENT MANAGEMENT <i>Joko P. Setiadi</i>	43
PERANAN PUCUDDIAN DALAM TERAPI ULRUS PEPTIKUM <i>Muhammad Degenan Restadi</i>	57
CURRENT CONCEPT OF LOCAL AND SYSTEMIC INFLAMMATION IN COPD <i>Zul Dehan</i>	67
CURRENT AND FUTURE APPROACHES IN THE TREATMENT OF COPD <i>Aldi Nurwani Soeroto</i>	81
THE ROLE OF BETA BLOCKERS IN CARDIOVASCULAR DISEASE <i>Augustine Purnomowati</i>	97
HUBUNGAN DOKTER DAN PASIEN DALAM PRAKTEK KEDOKTERAN <i>Endang Setiandari</i>	109

<b>INTENSIFIKASI PREMIX INSULIN ANALOG PADA KEGAGALAN INSULIN BASAL</b> <i>Rikmat Fauzani</i>	133
<b>THE ROLE OF RAPID-ACTING INSULIN ANALOGUE IN BASAL-BOLUS STRATEGY</b> <i>Adriana</i>	147
<b>THE ROLE OF DUAL INHIBITION OF CHOLESTEROL IN DYSLIPIDEMIA MANAGEMENT IN CKD PATIENTS</b> <i>Rully Rosali</i>	157
<b>SINGLE PILL COMBINATION OF ANLODIPIN/VALSARTAN IN HYPERTENSION MANAGEMENT</b> <i>Augustine Purwanegara</i>	163
<b>WHAT IS THE BENEFIT AND EXPECTATION OF DRI (DIRECT RENIN INHIBITOR) BEYOND ARB (ANGIOTENSIN RECEPTOR BLOCKERS) AND ACE-INHIBITOR (ACE-INHIBITOR)</b> <i>Rully Rosali</i>	173
<b>PENCABATAN OPTIMAL INFEKSI GRAM-NEGATIF: FOKUS PADA PERIKOMAN AZTREONAM</b> <i>Priscil Sugama</i>	183
<b>PREVALENCE, DIAGNOSTIC APPROACH AND MANAGEMENT OVERACTIVE BLADDER IN ELDERLY</b> <i>Muhammad Apandi</i>	193
<b>OVERACTIVE BLADDER (OAB) PADA PRIA DAN WANITA SERTA PENGARUHNYA TERHADAP KUALITAS HIDUP</b> <i>Tia Nofala</i>	207
<b>THE PREVENTION OF CARDIOVASCULAR EVENTS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES</b> <i>Augustine Purwanegara</i>	217
<b>NEW TREATMENT IN TYPE 2 DIABETES : LESSON FROM ADVANCE STUDY</b> <i>Rikmat Fauzani</i>	223

THE ROLE OF ACE-INHIBITORS : FROM BLOOD PRESSURE TO CARDIOVASCULAR DISEASE <i>Anwar Switoto</i>	233
ACHIEVING GUIDELINE DEFINED IN STABLE COPD MANAGEMENT <i>Aris Yawono Soevito</i>	237
THE RATIONALE OF LOW DOSE COMBINATION AS A LOGIC AND EFFECTIVE ANTIHYPERTENSIVE DRUG <i>Fadliandani</i>	257
FILARIASIS LIMFATIK <i>Uta Sunardi</i>	267
RISK ASSESSMENT AND MANAGEMENT OF DYSLIPIDEMIA AS A PRIMARY PREVENTION FOR CARDIOVASCULAR DISEASE <i>Ereni Murtadhi</i>	277
PENGHAMBAT BETA PADA PENATALAKSANAAN GAGAL JANTUNG KONGESTIF : FORUS PADA DISOPHTALOL <i>Josuar Wijawan Warkito</i>	289
TRANSFORMASI PENDIDIKAN KEDOKTERAN <i>Ti Haryono Ardiati</i>	295
COMPREHENSIVE MANAGEMENT OF METABOLIC SYNDROME <i>Toni Mulyotomo Ajarni</i>	302
COMPREHENSIVE MANAGEMENT OF OSTEOARTHRITIS <i>Rochael Gurah Masluch, Somethi Dasa</i>	312
MANAGEMENT OF CAB IN POST STROKE <i>Spanggi Sulhart</i>	318

## **The Role of Beta Blockers in Cardiovascular Disease**

Augustine Purnomowati

Sub Bagian Kardiovaskular, Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran  
Universitas Padjadjaran/ RSUP dr. Hasan Sadikin Bandung

### ***Abstract.***

*It is now possible to intervene at virtually every stage of the cardiovascular continuum, from asymptomatic individuals with risk factors for atherosclerosis, through to patients with end-stage Chronic Heart Failure (CHF).*

*A wide range of interventions are possible, from lifestyle modification through to pharmacological therapies. Such intervention may allow us to prevent or retard the development of symptomatic heart disease and prolong life.*

*Beta blockers (BB) can intervene effectively at many point in the cardiovascular continuum, slowing or interrupting its progression. They play key roles in the management of hypertension, CHF, and myocardial ischemia, not only in angina pectoris and after myocardial infarction, but also in preventing cardiac complications of non-cardiac surgery.*

*However, many physicians appear to be reluctant to use BB in line with current recommendations because of concerns about their safety and tolerability. This prejudice applies particularly to elderly, to patients with concomitant disorders such as Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), diabetes, and intermittent caudication and to sexually active men. Both patients and doctors believe erectile dysfunction (ED) to be a common side-effect of BB, however ED was not associated with selective beta blockers. ED is common in patients with cardiovascular disease, regardless of drug treatment. Sexual activity reduced, because of physiological and psychological factors. The risk factors for CAD are identical to those for ED.*

*Much controversy still surrounds this area. In reality, absolute contraindications such as asthma, atrioventricular block, bradycardia, hypotension, and BB intolerance are uncommon.*

*Patients with COPD, diabetes, peripheral vascular disease and the elderly can be prescribed BB, provided appropriate precautions are taken. Lung function in patients with COPD receiving BB should be carefully monitored, however, as asthma and COPD may coexist. A policy of "start low and go slow" can therefore often avoid problems.*

## **Pendahuluan.**

Pengelolaan penderita penyakit kardiovaskular, tidak hanya meliputi pengelolaan gejala, namun juga memperbaiki prognosis antara lain : mencegah kejadian-kejadian kardiovaskular akut dan disfungsi ventrikel kiri. Tidak hanya pemberian obat-obatan, namun juga modifikasi pola hidup seperti berhenti merokok, diet dan olah raga teratur perlu dilakukan.

Kondisi-kondisi penyakit kardiovaskular seperti angina pektoris, infark miokard dan gagal jantung kronik merupakan komplikasi-komplikasi lanjut dari suatu proses patogenik progresif. Perjalanan kklinik kejadian kardiovaskular umumnya dimulai dengan berbagai faktor risiko aterosklerosis yang menetap dalam beberapa dekade (gambar 1).

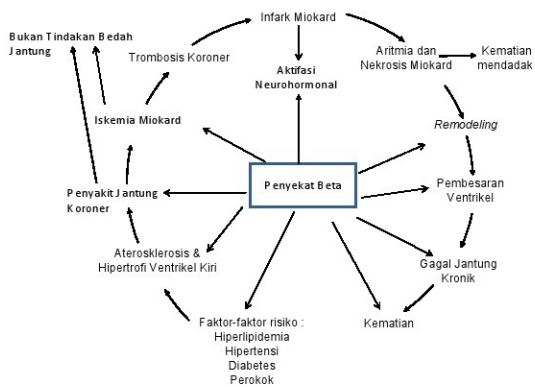
Kini memungkinkan untuk mengintervensi setiap tahap/titik dari rangkaian mata rantai kardiovaskular, mulai dari individu yang asimtomatik dengan faktor-faktor risiko aterosklerosis, sampai dengan penderita stadium akhir gagal jantung kronik.

Obat-obatan penyekat beta (Beta blockers/BB) secara efektif dapat mengintervensi setiap titik dalam rangkaian mata rantai kardiovaskular dengan cara memperlambat dan mengganggu progresifitasnya.<sup>1</sup>

Namun kontroversi pemakaian BB sampai saat ini masih berlangsung. Sebagian klinisi masih segan memberikan BB, terutama pada kasus-kasus usia lanjut dan penderita-penderita dengan penyakit penyerta seperti : COPD, DM, Klaudikasio intermiten dan laki-laki yang masih aktif secara seksual/ tidak impoten<sup>2</sup>. Ditambah lagi *the UK national guideline* pada tahun 2006 telah menurunkan posisi BB menjadi obat pilihan ke 4 setelah diuretik, *angiotensin converting enzyme inhibitors* (ACEI)/ *Angiotensin Receptor Blockers* (ARB) dan antagonis kalsium. Sebaliknya pada tahun 2007 *the European Society of Hypertension/ European Society of Cardiology* (ESH/ESC) *guidelines* tetap memakai BB yang dapat digunakan di awal maupun sebagai pengobatan *maintain antihypertensive*.<sup>3</sup>



Secara keseluruhan penelitian-penelitian pada penderita CHF dan post infark miokard menunjukkan kejadian efek samping karena obat BB sangat kecil sekali. Begitu pula penderita-penderita COPD, DM, penyakit vaskular perifer dan usia lanjut dapat diberi  $\beta_1$ . *selective* BB dengan perhatian khusus. BB diberikan mulai dengan dosis kecil dan dinaikkan perlahan-lahan secara bertahap (*low dose and go slow*).<sup>2</sup>



Gambar 1. Rangkaian perjalanan klinik kejadian Kardiovaskular

#### Manfaat obat penyekat Beta.

Berbagai manfaat obat BB (penyekat beta-1) telah lama diketahui, yaitu : 1) menurunkan kebutuhan miokard akan oksigen melalui penurunan denyut jantung, tekanan sistolik dan kontraktilitas ventrikel, 2) bradikardi memperpanjang waktu pengisian koroner saat diastolik, 3) menurunkan asam lemak bebas yang aritmogenik, 4) redistribusi *flow* koroner ke daerah sub-endokardial yang *vulnerable*, 5)

mengurangi perlekatan trombosit, 6) meningkatkan ambang fibrilasi ventrikel, 7) mengurangi perluasan infark, 8) mengurangi risiko *cardiac rupture* dan 9) menurunkan kejadian infark berulang.

Namun manfaat ini tidak tampak pada BB yang mengandung *intrinsic sympathomimetic activity* (ISA), akibat kurangnya penyekat beta-1 dan efek negatif inotropik dari stimulasi beta-3 yang bekerja melalui jalur enzim sintase nitrik oksid.

#### **Kontra-indikasi dan efek samping obat penyekat beta.**

Kontra-indikasi mutlak adalah asma, blok atrioventrikular, intoleran BB dan hipotensi. Di klinik hanya sedikit penderita-penderita hipertensi, penyakit jantung koroner (PJK) dan gagal jantung kronik (GJK) yang tidak dapat menerima BB karena kontra indikasi mutlak tersebut. Intoleran terhadap BB ditemukan hanya pada sekitar 3-5% penderita, terutama karena hipotensi atau bradikardi yang terjadi akibat efek farmakologi obat.

Sedangkan efek samping yang pernah dilaporkan antara lain : pusing, sakit kepala, letih, depresi, mimpi buruk, alergi, klaudikasio intermiten, obstruksi jalan nafas pada asma, *heart block*, fenomena Raynaud, hipoglikemi, peningkatan resistensi insulin atau diabetes awitan baru dan disfungsi ereksi (DE).<sup>2</sup>

#### **Peran obat penyekat beta dalam tata-laksana penyakit kardiovaskular.**

Penelitian-penelitian menunjukkan bahwa BB bermanfaat pada setiap titik dari rangkaian perjalanan klinik kardiovaskular. BB berperan dalam tata-laksana hipertensi, GJK dan iskemia miokard, yang tidak hanya berperan pada angina pektoris dan infark miokard, tetapi juga mencegah komplikasi-komplikasi jantung pada tindakan bedah bukan jantung. Memang sampai saat ini peran BB sebagai anti-iskemik tidak berubah, bahkan dalam tata laksana gagal jantung BB **makin berperan**, sedangkan peranannya sebagai antihipertensi masih tanda-tanya.

Penyekat beta-1 secara bermakna bermanfaat dalam menurunkan *end-points* kejadian-kejadian kardiovaskular pada penderita-penderita infark miokard, baik

pemberian secara dini (intra-vena diikuti pemberian peroral dalam 12 jam setelah awitan nyeri dada) maupun *late intervention* (pemberian per oral setelah beberapa hari infark miokard akut) atau pada penderita iskemia kronik baik bedah maupun bukan bedah.<sup>4</sup>

Begitu pula untuk penderita GJK, penyekat beta-1 (umumnya bisoprolol, juga terdapat pada atenolol dan metoprolol suksinat) menurunkan angka kematian sebesar 35%. Penelitian *The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study* (CIBIS III) mendapatkan bahwa bisoprolol (dosis 10 mg/hari) sebagai obat pilihan pertama, sama efektifnya dengan ACEI (enalapril 2 x 10mg/hari) sebagai obat pilihan pertama dalam menurunkan angka kesakitan dan angka kematian penderita GJK klas fungsi II atau III menurut New York Heart Association (NYHA), dengan ejeksi fraksi ventrikel kiri  $\leq 35\%$ .<sup>5</sup> Adapun mekanisme penurunan angka kesakitan dan kematian tersebut disebabkan selain mengurangi iskemia, pemberian bisoprolol menghambat nekrosis/apoptosis yang diinduksi beta-1 katekolamin.<sup>4</sup>

Apakah BB berperan dalam tatalaksana penderita GJK berusia lanjut ? Penelitian *The Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Chronic Heart Failure* (MERIT-HF) melibatkan 1982 penderita GJK usia  $\geq 65$  tahun, dengan NYHA klas II-IV dan fraksi ejeksi ventrikel kiri  $\leq 40\%$ . Mereka mendapat Metoprolol suksinat CR/XL dosis awal 12,5 atau 25 mg/ hari sampai 200 mg/hari dikontrol plasebo, disamping obat-obatan GJK seperti diuretik, ACEI/ARB dan digoxin. Penelitian menunjukkan bahwa Metoprolol CR/XL dapat memperbaiki *survival*, menurunkan perawatan akibat perburukan gagal jantung dan dapat diterima serta aman bagi penderita lansia dengan gagal jantung sistolik yang kronik. Risiko kematian total menurun 37% secara statistik bermakna.<sup>6</sup>

Apakah BB berperan dalam mencegah kejadian kardiovaskular pada penderita yang menjalani tindakan bedah *non-cardiac* ?

Mengapa tindakan bedah ber risiko? Tindakan bedah merupakan predisposisi untuk iskemia miokard melalui efek-efek yang mengganggu keseimbangan *supply* dan

*demand*, termasuk efek-efek anestesi (efek vasodilatasi dan depresi miokard dari obat anestesi, *positive pressure ventilation* ), gangguan hemodinamik (perdarahan, infeksi) dan rasa nyeri setelah pembedahan. Kebanyakan tindakan bedah *non cardiac* dilakukan pada penderita-penderita usia  $\geq 65$  tahun, yang merupakan kelompok penderita yang tidak hanya mempunyai risiko besar untuk mendapat kejadian kardiovaskular, namun juga tampaknya populasi kelompok ini cenderung meningkat di negara-negara maju. Penderita yang menjalani tindakan bedah *non-cardiac* adalah penderita yang mempunyai risiko untuk mengalami kejadian kardiovaskular, terutama penderita yang sebelumnya sudah diketahui menderita PJK. Iskemia dan infark miokard merupakan komplikasi kardiovaskular yang sering ditemukan perioperatif dan dapat terjadi kapan saja setelah tindakan bedah. Penelitian menunjukkan bahwa lebih dari seperempat kasus mengalami iskemia miokard yang terjadi pada minggu pertama pasca bedah, dengan puncaknya terjadi pada hari ke 3. Kebanyakan serangan iskemia disertai oleh takikardia. Tipe infark umumnya adalah *non-ST elevation Infarct* (NSTEMI) yang berhubungan dengan *sustained tachycardia* pada 48 jam pertama setelah pembedahan dengan angka kematian sekitar 10-15%. Sedangkan Infark *transmural* pasca bedah yang klasik, berhubungan dengan ruptur plak yang timbul akibat peningkatan *shear stress*, katekolamin dan hiperkoagulasi. Biasanya terjadi pada hari ke 3-5 pasca bedah dengan angka kematian yang tinggi.

Pedoman yang dikeluarkan *The American College of Cardiology (ACC)/ American Heart Association (AHA)*, atas dasar prediktor klinik membagi penderita kedalam 3 kategori yaitu risiko jantung *major*, *intermediate* dan *minor* (lihat tabel 1). Termasuk kedalam risiko tinggi adalah kategori *major* dan *intermediate*.<sup>7</sup>

Penelitian menunjukkan ada 6 prediktor klinik untuk mendapat komplikasi jantung, yaitu : 1) tipe pembedahan ber risiko tinggi, 2) riwayat penyakit jantung iskemik, 3) riwayat GJK, 4) riwayat penyakit serebrovaskular, 5) terapi insulin pra bedah, 6) serum kreatinin  $> 2 \text{ mg}\%$ .<sup>7</sup>

Tabel 1. Kategori risiko jantung selama pembedahan *noncardiac* menurut pedoman ACC/AHA<sup>7</sup>.

<b>Major</b>	<b>Intermediate</b>	<b>Minor</b>
Sindrom koroner tidak stabil : - <i>Acute</i> atau <i>recent MI</i> - <i>UAP</i> atau <i>AP</i> Ccs III-IV	AP ringan (Ccs I-II)	Usia lanjut
Gagal jantung dekompensasi	Riwayat Infark Miokard sebelumnya atau gambaran Q patologis pada EKG	Kelainan EKG : LVH, LBBB, kln segmen ST dan gelombang T
Aritmia bermakna : - <i>High-grade AV block</i> - Aritmia ventrikel simptomatik dengan penyakit dasar jantung - Aritmia supraventrikular dengan <i>ventricular rate</i> yang tidak dapat dikontrol	Gagal jantung kompensasi atau riwayat gagal jantung sebelumnya	Ritmte lain diluar sinus (misal fibrilasi atrial)
Penyakit katup jantung yang berat.	Diabetes Mellitus (terutama tipe I) Insufisiensi ginjal	Kapasitas fungsi yang rendah Riwayat stroke Hipertensi sistemik yang tidak terkontrol

Keterangan : MI : *Myocardial Infarction*, UAP : *Unstable Angina Pectoris*, AP : *Angina Pectoris*, Ccs : *Canadian Society Class*, AV : *AtrioVentricular*, EKG : Elektro Kardiografi, LVH : *Left Ventricular Hypertrophy*, LBBB : *Left Bundle Branch Block*,

Oleh karena itu, untuk memperbaiki *outcome* maka penting sekali mengidentifikasi mereka yang mempunyai risiko dan memberikan obat-obatan yang

adekuat seperti BB, aspirin dan statin. Obat-obatan yang mempengaruhi keseimbangan oksigen miokard ( seperti BB) atau memperbaiki stabilitas plak (misal Statin) dapat menurunkan kejadian infark miokard perioperatif.

Penderita-penderita yang perlu mendapat BB perioperatif yang telah direkomendasikan oleh ACC/AHA pada tampak tabel 2 dibawah ini.

**Tabel 2. Penderita yang perlu mendapat obat penyekat beta perioperatif menurut rekomendasi ACC/AHA.**

<b>Penyekat beta perioperatif</b>	<b>Nilai rekomendasi</b>
Penderita sudah mendapat BB sebelumnya	Dianjurkan
Bedah vaskular pada penderita dengan iskemia melalui pemeriksaan pra-bedah	Dianjurkan
Bedah vaskular pada penderita PJK	Beralasan
Bedah vaskular pada penderita dengan faktor risiko multipel	Beralasan
Bedah ber risiko sedang-tinggi pada penderita PJK atau faktor risiko multipel	Beralasan
Bedah ber risiko sedang-tinggi pada penderita dengan 1 faktor risiko	Mungkin beralasan
Bedah vaskular pada penderita dengan risiko rendah	Mungkin beralasan

Penelitian *the Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography* (DECREASE) menunjukkan bahwa bisoprolol secara bermakna menurunkan infark miokard dan kematian karena jantung, baik dalam jangka pendek maupun jangka panjang. DECREASE II menunjukkan bahwa penderita yang secara klinis diidentifikasi mempunyai risiko *intermediate* dan mendapat obat bisoprolol untuk mengontrol ketat frekuensi denyut jantung, pra-bedah tidak perlu menjalani pemeriksaan *stress echocardiography*. Melalui DECREASE IV, dilaporkan bahwa pemberian bisoprolol pada penderita risiko tinggi, secara bermakna menurunkan kematian dan infark miokard pada 30 hari. Sedangkan pada

DECREASE V ditemukan bahwa tindakan revaskularisasi koroner (sebagai terapi tambahan bisoprolol) tidak mengurangi kejadian infark miokard dan kematian penderita risiko tinggi yang menunjukkan iskemia luas melalui pemeriksaan *stress echocardiography* (tabel 3).

**Tabel 3 Kategori risiko dan kesimpulan yang diperoleh dari penelitian serial DECREASE.<sup>8</sup>**

<b>Penelitian</b>	<b>Kategori risiko</b>	<b>Kesimpulan</b>
DECREASE I	Tinggi	Bisoprolol secara bermakna menurunkan infark miokard dan kematian dalam jangka pendek dan jangka panjang.
DECREASE II	Rendah,Sedang,Tinggi	Penderita dengan risiko sedang dan mendapat Bisoprolol untuk mempertahankan <i>heart rate</i> sekitar 60-65x/menit, pra-bedah tidak perlu menjalani pemeriksaan <i>stress echocardiography</i> .
DECREASE III	Tinggi	Fluvastatin XL secara bermakna menurunkan iskemia miokard, infark miokard dan kematian pada penderita risiko tinggi yang menjalani bedah vaskular.
DECREASE IV	Sedang	Bisoprolol secara bermakna menurunkan infark miokard dan kematian karena jantung pada penderita risiko sedang.
DECREASE V	Tinggi	Revaskularisasi koroner (sebagai terapi tambahan Bisoprolol) tidak mengurangi infark miokard, kematian dan penundaan bedah pada penderita risiko tinggi yang menunjukkan iskemia luas pada <i>stress echocardiography</i> .

Apakah BB berperan dalam tata-laksana penderita hipertensi ? Pada tahun 2006, *The UK guideline* telah menurunkan posisi BB dari pilihan pertama menjadi pilihan keempat (setelah diuretik, ACEI/ARB dan antagonis Kalsium), atas dasar penelitian dan meta-analisis yang menunjukkan bahwa BB kurang efektif dalam menurunkan angka kematian dan angka kesakitan dibandingkan obat-obat

antihipertensi lainnya. Sebaliknya *The ESH/ESC guideline* tetap menempatkan BB diantara berbagai obat antihipertensi, yang dapat digunakan pada awal terapi maupun untuk pemeliharaan terapi antihipertensi, bersama-sama dengan diuretik, ACEI, antagonis kalsium dan ARB. Adapun alasannya sebagai berikut : 1) pada kebanyakan penelitian BB dikombinasikan dengan diuretik tiazid, hal ini menjadi tidak masuk akal untuk membuang yang satu dan menyelamatkan yang lain, 2) terdapat pertentangan yang berhubungan dengan BB yang kurang efektif mencegah kejadian kardiovaskular dibandingkan obat-obat lain, baik melalui penelitian individu maupun meta-analisis, 3) beberapa penelitian walaupun tidak semuanya, melaporkan efek protektif yang rendah dari BB terhadap stroke . Hanya penurunan tekanan darah saja merupakan faktor yang penting dalam proteksi penderita terhadap stroke. Oleh karena itu ESC/ESH menganjurkan agar BB tidak diberikan pada penderita yang mempunyai risiko tinggi untuk DM dan mereka dengan kontra-indikasi. Namun BB merupakan obat yang penting bagi penderita hipertensi dengan angina pectoris, *post-myocardial infarction* dan gagal jantung.

#### **Antara prasangka dan kenyataan mengenai penyakit beta.**

Dari uraian diatas, jelaslah sudah mengenai peranan BB sepanjang perjalanan klinik penyakit Kardiovaskular. Namun tidak jarang klinisi yang segan memberikan BB atas pertimbangan segi keamanan dan tolerabilitas obat. Prasangka ini terutama untuk penderita usia lanjut, penderita dengan penyakit penyerta seperti Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), Diabetes Mellitus, Klaukasio Intermiten, dan laki-laki muda yang secara seksual masih aktif (tidak ada disfungsi ereksi). Sebanyak 30-50% kasus GJK dan Infark Miokard tidak mendapat BB, padahal seharusnya mereka mendapatkan obat tersebut.

Apakah penderita COPD boleh diberi BB ? Asma merupakan kontraindikasi untuk BB. Walaupun obstruksi jalan nafas adalah *irreversible* pada COPD, namun COPD tidak merupakan kontraindikasi. Tes fungsi paru perlu di monitor ketat. Sering kita jumpai Asma dan COPD terdapat pada orang yang sama. Tidak jarang pula



COPD dan GJK atau PJK terdapat bersamaan pada seorang penderita. Bila BB perlu diberikan pada keadaan tersebut, sebaiknya berikan obat BB yang selektif- $\beta_1$ , mulai dengan dosis rendah dan dosis naikkanselama perlahan-lahan (*start low and go slow*). Suatu penelitian pilih acak BB selektif- $\beta_1$  yang terkontrol dengan plasebo menunjukkan penurunan angka kematian sebesar 15-43% pada penderita PJK yang disertai COPD.<sup>9</sup>

Seperti halnya pada COPD, prinsip *start low and go slow* perlu diterapkan juga pada penderita-penderita usia lanjut. Para klinisi umumnya segan memberi BB pada penderita usia lanjut, oleh karena adanya penyakit-penyakit yang ada bersamaan seperti DM, COPD dan adanya keyakinan bahwa penderita usia lanjut tidak dapat menerima BB. Kenyataannya penelitian-penelitian pilih acak dan terkontrol menunjukkan bahwa BB dapat diberikan pada penderita GJK usia lanjut dengan aman dan bermanfaat. Mengenai pentingnya pemberian BB sebagai terapi standar untuk GJK usia lanjut, secara perlahan-lahan mulai dikenal, dan rata-rata umur penderita yang dilibatkan pada penelitian-penelitian besar GJK telah meningkat (lebih tua). Seperti penelitian CIBIS III rata-rata usia yang dilibatkan adalah 72 tahun dan ditemukan bahwa tanpa melihat usia, bisoprolol sebagai obat pilihan pertama sama efektifnya dengan enalapril sebagai obat pilihan pertama dalam tatalaksana GJK.<sup>5</sup> begitu pula penelitian MERIT-HF menunjukkan bahwa metoprolol menurunkan angka kematian pada usia lanjut yang sama efektifnya dengan usia lebih muda.<sup>6</sup> Mengingat bahwa penderita usia lanjut lebih sensitif dari pada usia muda terhadap efek penurunan tekanan darah dari BB, oleh karena itu mungkin perlu pemberian dosis yang lebih rendah dengan menerapkan prinsip *start low and go slow*.

Klaudikasio Intermiten kadang-kadang dilaporkan terjadi pada penderita-penderita dengan penyakit vaskular perifer dan biasanya bila BB dimulai dengan dosis tinggi. Suatu penelitian meta-analisis terdiri dari 11 penelitian menemukan bahwa BB tidak berefek buruk terhadap kapasitas jalan atau gejala klaudikasio intermiten pada penderita dengan penyakit vaskular perifer ringan-sedang.<sup>10</sup>

Walaupun jarang terjadi, selama pemberian obat BB dapat terjadi mimpi buruk, halusinasi, insomnia dan depresi. Pada beberapa kasus BB bahkan dapat mengurangi *anxiety*, migrain dan depresi. Obat BB dengan kelarutan dalam lemak yang tinggi seperti propranolol dapat lebih menetrasi sistim syaraf pusat daripada obat BB lainnya.

Bagaimana halnya pemberian BB pada penderita DM ? Memang di awal – awal penelitian BB, telah dilaporkan kejadian resistensi insulin dan DM. Namun obat-BB yang selektif  $\beta$ -1 seperti bisoprolol dan carvedilol tidak berefek buruk terhadap metabolisme glukosa. Penelitian menunjukkan penurunan angka kematian sebesar 23% pada penderita DM post infark miokard, begitu pula pada penelitian-penelitian GJK, angka kematian menurun 16% pada penderita DM, dan angka ini lebih rendah 28% daripada penderita tanpa DM. Oleh karena itu *European guidelines* merekomendasikan pemberian BB pada semua penderita DM dengan sindrom koroner akut, post infark miokard dan GJK.<sup>11</sup>

Apakah BB menyebabkan disfungsi ereksi (DE)? DE adalah umum ditemukan pada penderita kardiovaskular, sedikit sekali karena efek samping obat. Setelah serangan infark miokard, aktifitas seksual menurun 22-75% oleh karena kombinasi faktor fisiologis dan psikologis. Faktor-faktor risiko PJK ( umur, hipertensi, dislipidemia, DM dan perokok) adalah juga merupakan faktor risiko DE. Namun selama ini diyakini bahwa DE merupakan efek samping yang lazim ditemukan pada mereka yang mendapat BB, tetapi kenyataannya sungguh mengejutkan. Suatu penelitian yang telah dilaporkan oleh Shiri dkk pada tahun 2007 mendapatkan bahwa diantara 2337 laki-laki yang di *followed-up* selama 5 tahun, kejadian DE lebih banyak pada mereka yang mendapat antagonis angiotensin II dengan risiko relatif (RR) 2,4 ; kemudian selanjutnya BB yang tidak selektif (RR 2,0), antagonis kalsium (RR 1,8) setelah mempertimbangkan faktor usia. DE tidak berhubungan dengan BB yang selektif, ACEI, nitrat dan statin (lihat tabel 4).

**Tabel 4. Risiko relatif DE pada 2337 laki-laki yang mendapat berbagai obat kardiovaskular.**

<b>Jenis Obat</b>	<b>RR untuk DE</b>
Antagonis Angiotensin II	2,4
BB tidak selektif	2,0
Anatagonis Kalsium	1,8
Diuretik	1,4
ACEI	1,2
BB yang selektif	1,0
Statin	0,9
Nitrat	0,8

Dari kenyataan diatas, BB jelas bermanfaat pada setiap tahap perjalanan klinik penyakit kardiovaskular. Selain itu BB (selektif  $\beta$ -1) dapat diberikan pada COPD, DM, penyakit vaskular perifer dan usia lanjut . Efek samping BB tergantung dosis, oleh karena itu untuk menghindari efek samping dianjurkan mulai dengan dosis rendah dan dosis dinaikkan secara perlahan-lahan.

### **Daftar pustaka.**

1. Willenheimer R and Erdmann E. Beta-blockade across the cardiovascular continuum-when and where to use? *Eur Heart J Supp.*2009;**11** (Suppl A):A1-2
2. Erdmann E. Safety and tolerability of beta-blockers : prejudice and reality. *Heart J Supp.*2009;**11** (Suppl A): A21-25.
3. Mancica G. Prevention of risk factors : beta-blockade and hypertension. *Eur Heart J Supp.* 2009;**11** (Supp A): A3-8.
4. Cruickshank JM. Are we misunderstanding beta-blockers. *Int.J. of Cardiol.*2007;**120**:10-27.
5. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, Erdmann E, Follath F, Krum H et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence. Results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation* 2005;**12**:2426-2435.
6. Deedwania PC, Gottlieb S, Ghali JK, Waagstein F and Wikstrand JCM, for the MERIT-HF study group. Efficacy, safety and tolerability of  $\beta$ -adrenergic blockade with metoprolol CR/XL in elderly patients with heart failure. *Eur Heart J* 2004;**25**:1300-1309.
7. Highlight Report. Beta – Blockers for cardiac risk management during noncardiac surgery : their role today and tomorrow. A symposium held during the World Congress of Cardiology 2006, Barcelona, Spain, 5 September 2006.
8. Podermans D, Schouten O, Bax J and Winkel TA. Reducing cardiac risk in non-cardiac surgery : evidence from the DECREASE studies. *Eur Heart j* 2009;**11** (Suppl A): A9-A14.
9. Andrus MR, Holloway KP, Clark DB. Use of beta blockers in patients with COPD. *Ann Pharmacother* 2004;**38**: 142-145.

10. Radack K, Deck C. Beta adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1991;**151**:1769-1776.
11. Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ et al. Guidelines on diabetes, prediabetes and cardiovascular diseases : executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Disease of the European Society of cardiology (ESC) and of the European Association for Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007;**28**: 88-136.