



KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA  
NOMOR HK.01.07/MENKES/1419/2023  
TENTANG  
PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN  
TATA LAKSANA ANGINA PEKTORIS STABIL

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA,

- Menimbang : a. bahwa penyelenggaraan praktik kedokteran harus dilakukan sesuai dengan standar pelayanan kedokteran yang disusun dalam bentuk Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran dan Standar Prosedur Operasional;
- b. bahwa untuk memberikan acuan bagi fasilitas pelayanan kesehatan dalam menyusun standar prosedur operasional, perlu mengesahkan Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran yang disusun oleh organisasi profesi;
- c. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a dan huruf b, perlu menetapkan Keputusan Menteri Kesehatan tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Angina Pektoris Stabil;
- Mengingat : 1. Undang-Undang Nomor 29 Tahun 2004 tentang Praktik Kedokteran (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2004 Nomor 116, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 4431);

2. Undang-Undang Nomor 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2009 Nomor 144, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5063) sebagaimana telah diubah dengan Undang-Undang Nomor 11 Tahun 2020 tentang Cipta Kerja (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2020 Nomor 245, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 6573);
3. Undang-Undang Nomor 36 Tahun 2014 tentang Tenaga Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2014 Nomor 298, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5607);
4. Peraturan Pemerintah Nomor 47 Tahun 2016 tentang Fasilitas Pelayanan Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2016 Nomor 229, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5942);
5. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1438/Menkes/Per/IX/2010 tentang Standar Pelayanan Kedokteran (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2010 Nomor 464);
6. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 2052/Menkes/Per/IX/2011 tentang Izin Praktik dan Pelaksanaan Praktik Kedokteran (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2011 Nomor 671);
7. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 24 Tahun 2022 tentang Rekam Medis (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2022 Nomor 829);

Memperhatikan : Surat Pengurus Pusat Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia, Nomor 012/PP/E.1/XI/2022, tanggal 14 November 2022, Hal Penyampaian PNPk Tata Laksana Angina Pektoris Stabil;

MEMUTUSKAN:

- Menetapkan : KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN TENTANG PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN TATA LAKSANA ANGINA PEKTORIS STABIL.
- KESATU : Mengesahkan dan memberlakukan Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Angina Pektoris Stabil.
- KEDUA : Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Angina Pektoris Stabil yang selanjutnya disebut PNPK Angina Pektoris Stabil merupakan pedoman bagi dokter sebagai pembuat keputusan klinis di fasilitas pelayanan kesehatan, institusi pendidikan, dan kelompok profesi terkait.
- KETIGA : PNPK Angina Pektoris Stabil sebagaimana dimaksud dalam Diktum KEDUA tercantum dalam Lampiran yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Keputusan Menteri ini.
- KEEMPAT : PNPK Angina Pektoris Stabil sebagaimana dimaksud dalam Diktum KETIGA harus dijadikan acuan dalam penyusunan standar prosedur operasional di setiap fasilitas pelayanan kesehatan.
- KELIMA : Kepatuhan terhadap PNPK Angina Pektoris Stabil sebagaimana dimaksud dalam Diktum KETIGA bertujuan memberikan pelayanan kesehatan dengan upaya terbaik.
- KEENAM : Penyesuaian terhadap pelaksanaan PNPK Angina Pektoris Stabil dapat dilakukan oleh dokter hanya berdasarkan keadaan tertentu yang memaksa untuk kepentingan pasien dan dicatat dalam rekam medis.
- KETUJUH : Menteri Kesehatan, gubernur, dan bupati/wali kota melakukan pembinaan dan pengawasan terhadap pelaksanaan PNPK Angina Pektoris Stabil dengan melibatkan organisasi profesi.

KEDELAPAN : Keputusan Menteri ini mulai berlaku pada tanggal ditetapkan.

Ditetapkan di Jakarta  
pada tanggal 8 Juni 2023

MENTERI KESEHATAN  
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

BUDI G. SADIKIN

Salinan sesuai dengan aslinya  
Kepala Biro Hukum  
Sekretariat Jenderal Kementerian Kesehatan,  
  
Indah Febrianti, S.H., M.H.  
NIP 197802122003122003

LAMPIRAN  
KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN  
REPUBLIK INDONESIA  
NOMOR HK.01.07/MENKES/1419/2023  
TENTANG  
PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN  
KEDOKTERAN TATA LAKSANA ANGINA  
PEKTORIS STABIL

PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN  
TATA LAKSANA ANGINA PEKTORIS STABIL

BAB I  
PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Penyakit jantung koroner, merupakan salah satu Penyakit Tidak Menular (PTM) yang memiliki kecenderungan untuk meningkat setiap tahunnya dan berdampak tidak hanya pada negara maju, tapi juga pada negara berkembang. Menurut *World Health Organization* (WHO), pada tahun 2021 terdapat 41 juta kematian di seluruh dunia yang disebabkan oleh PTM dan penyakit jantung berkontribusi dalam 43,6% diantaranya (17,9 juta kematian). Data *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME) menyatakan bahwa kematian yang disebabkan oleh penyakit jantung iskemik bertanggung jawab terhadap 28,3% total kematian di Indonesia tahun 2019. Untuk prevalensi penyakit penyerta jantung iskemik seperti Diabetes Melitus (DM) dan hipertensi, data Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2018 menunjukkan kenaikan dibandingkan tahun 2013. Untuk DM di tahun 2018 mencapai 8,5% dan 6,9% di tahun 2013. Sedangkan untuk hipertensi dari 25,8% tahun 2013 menjadi 34,1% di tahun 2018.

Seiring dengan kemajuan dalam penelitian dan teknologi kesehatan, berbagai upaya telah dilaksanakan untuk pencegahan dan penanggulangan Angina Pektoris Stabil (APS). Sehubungan dengan hal tersebut, kebutuhan akan adanya suatu panduan nasional dalam penanganan APS dirasakan sangat penting. Panduan tata laksana APS

ini dirancang untuk dipergunakan sebagai panduan dalam diagnosis dan tata laksana pasien APS secara umum, untuk kemudian dapat disesuaikan dengan fasilitas dan sumber daya yang tersedia di masing-masing daerah di Indonesia. Panduan tata laksana APS ini diharapkan mampu meningkatkan kualitas pelayanan dokter Indonesia dalam menangani kasus APS dan menurunkan mortalitas akibat penyakit kardiovaskular.

## B. Permasalahan

1. Penyakit kardiovaskular masih merupakan penyebab kematian utama di seluruh dunia dan juga di Indonesia.
2. Perkembangan teknologi di bidang kardiovaskular sangat pesat sehingga obat-obatan dan teknologi baru terus hadir sebagai pilihan tata laksana pasien APS. Diperlukan telaah kritis terhadap hasil penelitian terbaru ini agar dapat menentukan efektivitas dan efisiensinya untuk dapat diterapkan di Indonesia.
3. Ketersediaan sumber daya manusia dan fasilitas dalam pelayanan penyakit jantung koroner di berbagai pelosok Indonesia masih sangat beragam, sehingga diperlukan standar nasional sebagai panduan untuk dapat mengoptimalkan penatalaksanaan penyakit jantung koroner saat ini.

## C. Tujuan

1. Tujuan Umum  
Meningkatkan kualitas pelayanan penanganan APS dengan mengutamakan keselamatan pasien.
2. Tujuan Khusus
  - a. Membuat pernyataan secara sistematis berdasarkan bukti ilmiah (*evidence-based*) untuk membantu dokter dan perawat tentang pencegahan dan tata laksana APS sesuai dengan standar global.
  - b. Memberikan rekomendasi berbasis bukti bagi fasilitas pelayanan kesehatan primer sampai tersier pada sistem rujukan nasional serta penentu kebijakan untuk penyusunan protokol dan Panduan Praktik Klinis (PPK) sesuai dengan fasilitas setempat .

D. Sasaran

1. Semua tenaga medis yang terlibat dalam proses penanganan APS. Panduan ini dapat diterapkan di fasilitas pelayanan kesehatan primer sampai dengan tersier, disesuaikan dengan fasilitas setempat.
2. Pembuat kebijakan di lingkungan rumah sakit, institusi pendidikan, serta kelompok profesi terkait.

## BAB II METODOLOGI

### A. Penelusuran Kepustakaan

Penelusuran kepustakaan dilakukan melalui kepustakaan elektronik maupun buku. Kepustakaan disadur dari panduan-panduan internasional dan nasional, dan juga jurnal-jurnal pendukung.

### B. Telaah Kritis

Setiap *evidence* yang diperoleh telah dilakukan telaah kritis oleh pakar dalam bidang kardiovaskular.

### C. Peringkat Bukti (*Level of Evidence*) dan Derajat Rekomendasi

Asas kemanfaatan yang didukung oleh tingkat bukti penelitian menjadi dasar rekomendasi dalam penyusunan panduan tata laksana ini. Klasifikasi rekomendasi tersebut dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Klasifikasi rekomendasi tata laksana Angina Pektoris Stabil

Peringkat I	Bukti dan/atau kesepakatan bersama bahwa pengobatan tersebut bermanfaat dan efektif
Peringkat II	Bukti dan/atau pendapat yang belum sepakat tentang manfaat pengobatan tersebut.
Peringkat IIa	Bukti dan pendapat lebih mengarah kepada manfaat atau kegunaan, sehingga beralasan untuk dilakukan.
Peringkat IIb	Manfaat atau efektivitas kurang didukung oleh bukti atau pendapat, namun dapat dipertimbangkan untuk dilakukan.
Peringkat III	Bukti atau kesepakatan bersama bahwa pengobatan tersebut tidak berguna atau tidak efektif, bahkan pada beberapa kasus kemungkinan membahayakan.
Tingkat bukti A	Data berasal dari beberapa penelitian klinik acak berganda atau meta analisis
Tingkat bukti B	Data berasal dari satu penelitian acak berganda atau beberapa penelitian tidak acak
Tingkat bukti C	Data berasal dari konsensus opini para ahli dan/atau penelitian kecil, studi retrospektif, atau <i>registry</i>

### BAB III HASIL DAN PEMBAHASAN

#### A. Definisi dan Klasifikasi

##### 1. Definisi

Angina Pektoris Stabil (APS) terdiri atas seluruh situasi dalam spektrum penyakit arteri koroner selain kejadian sindrom koroner akut. Diagnosis dan stratifikasi risiko pada pasien dengan penyakit arteri koroner stabil penting untuk pencegahan sindrom koroner akut.

##### 2. Klasifikasi

Keluhan utama APS adalah nyeri dada stabil, karakteristik nyeri dada pada APS dibagi atas angina tipikal, angina atipikal dan nyeri dada non-angina.

Angina tipikal didefinisikan sebagai nyeri dada yang memenuhi ketiga karakteristik berikut:

- a. Rasa tidak nyaman pada substernal dada dengan kualitas dan durasi tertentu.
- b. Diprovokasi oleh aktivitas fisik dan stres emosional.
- c. Hilang setelah beberapa menit istirahat dan atau dengan nitrat.

Angina atipikal memiliki dua dari tiga karakter di atas, nyeri dada non-anginal hanya memiliki satu atau tidak memiliki satu pun dari ketiganya. Angina atipikal dapat memiliki karakteristik dan lokasi yang sama dengan angina tipikal, juga responsif terhadap nitrat, namun tidak memiliki faktor pencetus. Nyeri seringkali dimulai saat istirahat dari intensitas rendah, meningkat secara gradual, menetap maksimal hingga 15 menit, kemudian berkurang intensitasnya. Gambaran karakteristik ini harus mengingatkan klinisi pada kemungkinan vasospasme koroner. Gejala angina atipikal lainnya adalah nyeri dada dengan lokasi dan kualitas angina, yang dicetuskan oleh aktivitas dan tidak berpengaruh terhadap nitrat. Gejala ini seringkali timbul pada pasien dengan angina mikrovaskular.

Nyeri dada non-angina memiliki karakteristik kualitas yang rendah, meliputi sebagian kecil hemitoraks kanan atau kiri,

bertahan selama beberapa jam atau bahkan hari. Nyeri non-angina ini biasanya tidak hilang dengan nitrat. Penyebab non-kardiak harus dievaluasi pada kasus-kasus ini.

Klasifikasi *The Canadian Cardiovascular Society* digunakan untuk menilai derajat severitas angina stabil (Tabel 2). Penting untuk diingat bahwa sistem nilai ini secara eksplisit memperlihatkan bahwa nyeri pada saat istirahat (*rest pain*) dapat muncul pada semua kelas sebagai manifestasi vasospasme koroner. Kriteria kelas ini menunjukkan keterbatasan aktivitas maksimum harian pasien.

Tabel 2. Klasifikasi Derajat Angina pada APS berdasarkan *Canadian Cardiovascular Society*

Kelas I	Aktivitas biasa tidak menyebabkan angina, seperti berjalan atau naik tangga. Angina muncul dengan mengejan atau aktivitas cepat dan lama saat bekerja atau olahraga.
Kelas II	Sedikit pembatasan pada aktivitas biasa. Angina saat berjalan cepat atau naik tangga, berjalan atau naik tangga setelah makan atau pada cuaca dingin, angina pada stres emosional, atau hanya beberapa jam setelah bangun tidur. Berjalan lebih dari dua blok atau menanjak lebih dari satu tangga pada kecepatan dan kondisi normal.
Kelas III	Pembatasan yang jelas pada aktivitas fisik biasa. Angina muncul saat berjalan satu atau dua blok, naik satu lantai pada kondisi dan kecepatan normal.
Kelas IV	Ketidakmampuan untuk melakukan aktivitas fisik tanpa rasa tidak nyaman, angina dapat timbul saat istirahat.

3. Kode diagnosis ICD 10 (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) terkait angina pectoris stabil

Kode diagnosis terkait angina pectoris stabil menurut *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10)-WHO* versi tahun 2016 adalah sebagai berikut:

- a. I20.8 *Other forms of angina pectoris.*
  - 1) *Angina of effort.*
  - 2) *Coronary slow flow syndrome.*
  - 3) *Stable angina.*
  - 4) *Stenocardia.*
- b. I20.9 *Angina pectoris, unspecified.*
  - 1) *Angina:*
    - a) *NOS.*
    - b) *Cardiac.*
  - 2) *Anginal syndrome.*
  - 3) *Ischaemic chest pain.*
- c. I25.0 *Atherosclerotic cardiovascular disease, so described.*
- d. I25.1 *Atherosclerotic heart disease.*
  - Coronary (artery):*
    - 1) *Atheroma.*
    - 2) *Atherosclerosis.*
    - 3) *Disease.*
    - 4) *Sclerosis.*
- e. I25.2 *Old myocardial infarction.*
  - Healed myocardial infarction.*
  - Past myocardial infarction diagnosed by ECG or other special investigation, but currently presenting no symptoms.*
- f. I25.3 *Aneurysm of heart.*
  - Aneurysm:*
    - 1) *Mural.*
    - 2) *Ventricular.*
- g. I25.4 *Coronary artery aneurysm and dissection.*

*Coronary arteriovenous fistula, acquired.*

**Excl.:** *congenital coronary (artery) aneurysm (Q24.5).*

h. *I25.5 Ischaemic cardiomyopathy.*

i. *I25.6 Silent myocardial ischaemia.*

j. *I25.8 Other forms of chronic ischaemic heart disease.*

*Any condition in I21-I22 and I24.- specified as chronic or with a stated duration of more than 4 weeks (more than 28 days) from onset.*

k. *I25.9 Chronic ischaemic heart disease, unspecified.*

*Ischaemic heart disease (chronic) NOS.*

## B. Diagnosis

Diagnosis dan stratifikasi risiko pada pasien dengan penyakit arteri koroner stabil penting untuk pencegahan sindrom koroner akut. Anamnesis dan pemeriksaan fisik, dilanjutkan dengan langkah diagnostik selanjutnya dengan mengumpulkan data objektif dari pemeriksaan dasar jantung diperlukan untuk membantu menegakkan diagnosis.

### 1. Anamnesis

Anamnesis yang teliti masih merupakan landasan dalam diagnosis nyeri dada. Karakteristik nyeri dada akibat iskemia miokard (angina pektoris) dibagi menjadi 4 kategori berdasarkan lokasi, karakteristik nyeri, durasi dan keterkaitannya dengan aktivitas dan faktor yang memperparah dan faktor yang melegakan nyeri. Rasa tidak nyaman yang disebabkan oleh iskemia miokard umumnya berada pada dada, di dekat sternum, namun juga dapat dirasakan di lain tempat dekat epigastrium hingga ke rahang bawah maupun gigi bawah, di antara belikat atau di lengan hingga pergelangan tangan dan jari-jari. Rasa tidak nyaman sering dideskripsikan sebagai seperti ditekan, sesak, maupun terasa berat, terkadang terasa seperti dicekik, diikat kuat, atau rasa terbakar. Perlu ditanyakan kepada pasien secara langsung adanya rasa tidak nyaman tersebut, karena beberapa pasien tidak merasakan rasa tertekan maupun nyeri seperti yang dideskripsikan sebelumnya. Sesak napas dapat diikuti dengan angina dan rasa tidak nyaman pada dada juga dapat diikuti gejala-gejala lain yang lebih tidak spesifik seperti *fatigue*, rasa mau

pingsan, mual, terbakar, gelisah, maupun rasa seperti mau mati. Sesak napas dapat merupakan gejala adanya APS dan terkadang sulit dibedakan dari sesak napas yang berasal dari penyakit bronkopulmonal.

Durasi rasa tidak nyaman tersebut cepat, tidak lebih dari 10 menit dalam sebagian besar kasus, namun nyeri dada yang sangat singkat dalam hitungan detik juga kemungkinan bukan disebabkan angina. Karakteristik pentingnya adalah keterkaitannya dengan aktivitas, aktivitas khusus, atau stres emosional. Gejala umumnya diperberat dengan peningkatan intensitas aktivitas seperti jalan menanjak atau saat udara dingin, dan cepat hilang dalam hitungan menit jika faktor-faktor ini dihentikan atau dihilangkan. Eksaserbasi gejala setelah makanan berat atau setelah bangun tidur di pagi hari merupakan fitur klasik angina. Angina berkurang dengan latihan lebih lanjut (*walk-through angina*) atau pada upaya pengerahan tenaga kedua (*warm-up angina*). Nitrat bukal atau sublingual dapat dengan cepat meredakan gejala angina. Ambang angina dan gejalanya dapat bervariasi dari hari ke hari, bahkan pada hari yang sama.

## 2. Pemeriksaan fisik

Pada pasien yang dicurigai angina pektoris stabil penting untuk dicari adanya tanda-tanda anemia, hipertensi, penyakit jantung valvular, kardiomiopati hipertrofik obstruktif, atau aritmia. Pemeriksaan Indeks Massa Tubuh (IMT) dan bukti adanya penyakit vaskular non-koroner yang seringkali asimtomatik juga perlu dilakukan. Tanda-tanda komorbid lainnya seperti penyakit tiroid, penyakit ginjal, atau diabetes juga perlu dicermati.

Bagaimanapun juga, tidak ada tanda pemeriksaan fisik yang khas dari angina pektoris. Selama dan segera setelah episode iskemia miokardium, bunyi jantung ketiga atau keempat dapat didengar dan insufisiensi mitral dapat menjadi jelas saat iskemia. Namun demikian, tanda-tanda ini tidak spesifik.

## 3. Pemeriksaan Dasar

Langkah diagnosis selanjutnya adalah mengumpulkan data objektif dari pemeriksaan dasar jantung berupa: elektrokardiografi (EKG) istirahat, pemeriksaan laboratorium darah untuk faktor risiko penyakit aterosklerosis kardiovaskular seperti hemoglobin

terglikasi (HbA1c), profil lipid serta ekokardiografi istirahat. Pada pasien dengan hasil ekokardiografi menampilkan fraksi ejeksi kurang dari 50% dengan angina tipikal, pasien layak untuk dianjurkan angiografi invasif dengan kemungkinan revaskularisasi.

Pengkajian gejala yang tepat merupakan landasan utama utama untuk tata laksana APS. Apabila gejala angina memenuhi kriteria Sindrom Koroner Akut (SKA), klinisi harus mengikuti panduan tata laksana khusus SKA - lihat PNP SKA.

Sebelum melakukan pemeriksaan diagnostik, klinisi harus mengevaluasi keadaan umum pasien, faktor komorbid atau penyerta, dan kualitas hidup pasien. Jika berdasarkan pertimbangan tersebut revaskularisasi bukan merupakan pilihan, pemeriksaan diagnostik dapat dikurangi seminimal mungkin dan terapi harus segera dimulai, termasuk pemberian medikamentosa anti angina bahkan sebelum diagnosis Penyakit Jantung Koroner (PJK) Stabil dapat ditegakkan. Gambar 1 memuat tata laksana awal pasien dengan PJK stabil.

Pemeriksaan awal (lini pertama) pasien dengan kecurigaan PJK Stabil mencakup pemeriksaan laboratorium, EKG (Elektrokardiogram), EKG *ambulatory* (holter) jika ada kecurigaan gejala berhubungan dengan aritmia paroksismal, ekokardiografi, dan pada pasien tertentu rontgen toraks (*Cardiac X-Ray/CXR*). Pemeriksaan diagnostik dasar tersebut dapat dilakukan pada rawat jalan. Ultrasonografi arteri karotis untuk mendeteksi penebalan lapisan intima dan media dapat meningkatkan *Pre-Test Probability* (PTP) untuk penyakit jantung koroner.

Langkah ini diikuti oleh pemeriksaan non-invasif untuk menegakkan diagnosis PJK atau aterosklerosis non-obstruktif pada pasien dengan probabilitas menengah (*intermediate*). Pasien dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri (LVEF) yang menurun kurang dari 50% dan angina tipikal memiliki risiko tinggi kejadian komplikasi kardiovaskular dan sebaiknya dipertimbangkan untuk dilakukan angiografi koroner invasif tanpa melalui tahapan pemeriksaan non-invasif terlebih dahulu. Pasien dengan fraksi ejeksi 50% atau lebih, selanjutnya perlu dinilai masuk dalam dalam tiga tingkatan kemungkinan sebelum tes lebih lanjut, atau

disebut dengan istilah *Pre-Test Probabilities* (PTP). Pengelompokan PTP menggunakan tabel berdasarkan klinis angina dan golongan usia (lihat Tabel 3).

4. *Pre-Test Probability*

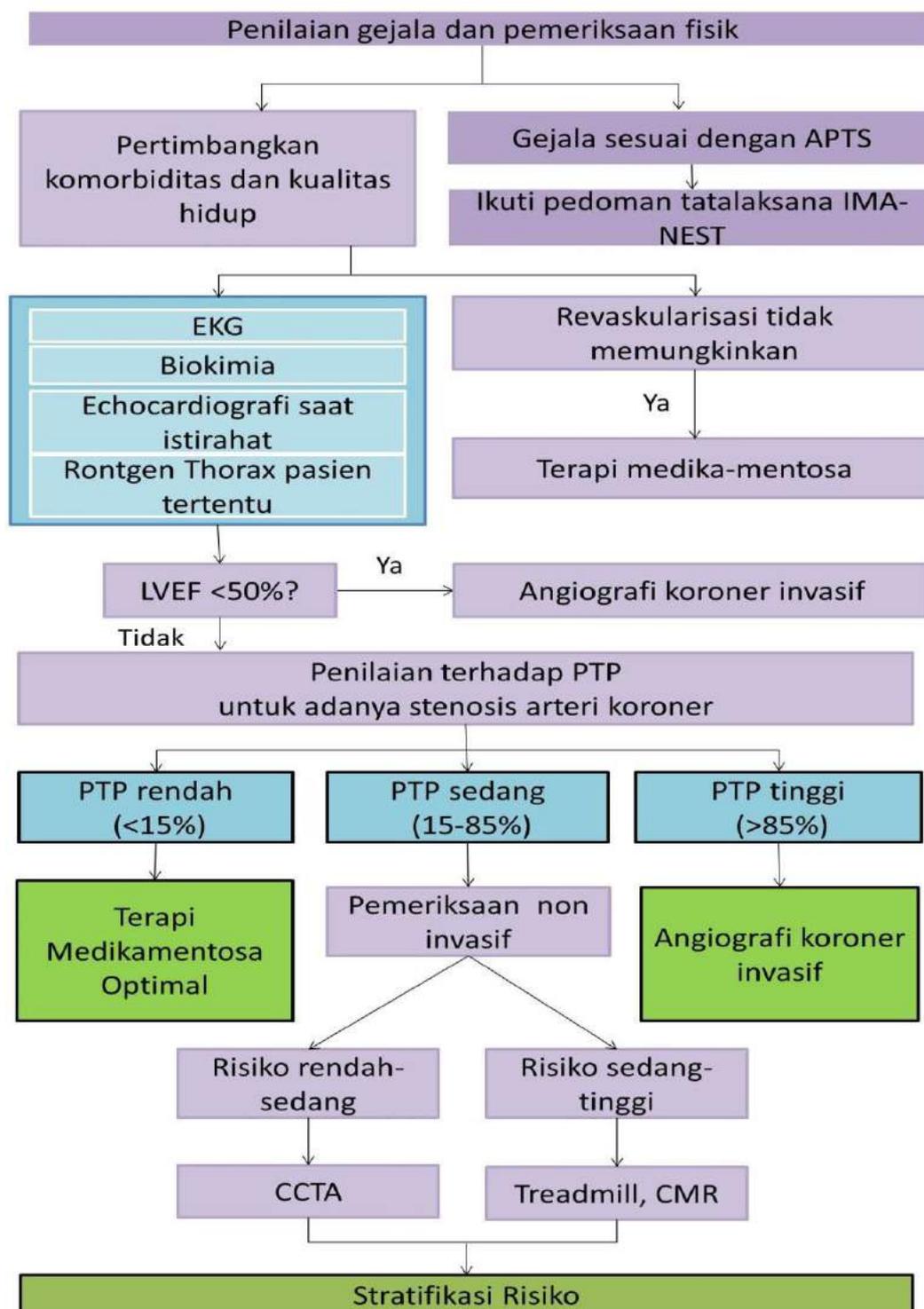
PTP merupakan model prediktif yang dapat digunakan untuk memperkirakan adanya PJK obstruktif berdasarkan data klinis berupa usia, jenis kelamin, dan gejala. Kemungkinan adanya PJK dikalkulasi melalui prevalensi PJK pada populasi dan juga manifestasi klinis pada pasien. Terdapat perbedaan tabel PTP pada panduan *European Society Cardiology* (ESC) 2013 dan 2019. Setelah diteliti lebih lanjut, terdapat overestimasi pada tabel PTP tahun 2013. Tabel PTP yang baru (tahun 2019) dapat menurunkan kebutuhan pemeriksaan diagnostik non-invasif dan invasif untuk pasien suspek angina pektoris stabil. Tabel PTP pada tahun 2019 juga mempertimbangkan gejala dispnea untuk dimasukkan dalam model prediksi terhadap adanya PJK. Namun, tabel PTP (Tabel 3) ini adalah berdasarkan populasi pada negara-negara dengan risiko PJK yang rendah, dan dapat bervariasi antar daerah dan negara.

Tabel 3. *Clinical pre-test probabilities* pada pasien dengan nyeri dada stabil.

Usia	Tipikal		Atipikal		Non-Anginal		Dispnoe	
	Laki-laki	Perempuan	Laki-laki	Perempuan	Laki-laki	Perempuan	Laki-laki	Perempuan
30-39	3%	5%	4%	3%	1%	1%	0%	3%
40-49	22%	10%	10%	6%	3%	2%	12%	3%
50-59	32%	13%	17%	6%	11%	3%	20%	9%
60-69	44%	16%	26%	11%	22%	6%	27%	14%
+70	52%	27%	34%	19%	24%	10%	32%	12%

Keterangan: angka dalam satuan persen (%)

Pasien dengan nyeri dada dan dispnea maupun dispnea saja dimasukkan ke dalam tabel PTP. Area berwarna hijau gelap adalah kelompok yang memiliki manfaat paling besar untuk pemeriksaan non-invasif (PTP>15%). Area berwarna hijau terang adalah kelompok pasien yang probabilitas PJK nya antara 5-15%, dimana melakukan pemeriksaan diagnostik dapat dipertimbangkan setelah menilai kemungkinan klinis (*clinical likelihood*) PJK.



Gambar 1. Algoritma Pendekatan Diagnosis dan Tata laksana APS

Kemungkinan klinis terjadinya PJK akan menurun jika pasien memiliki hasil uji latihan jantung EKG yang normal, dan jika tidak ada kalsium koroner yang dapat diobservasi melalui CT (Skor Agatston=0). Skor Agatston akan lebih lanjut dibahas dalam Tabel 8. Kemungkinan klinis (*clinical likelihood*) untuk terjadinya PJK akan meningkat dengan adanya faktor-faktor risiko PJK (dislipidemia, diabetes, hipertensi, merokok, riwayat keluarga PJK), perubahan pada EKG istirahat (perubahan pada gelombang

Q, segmen ST/gelombang T), disfungsi ventrikel kiri yang sugestif untuk PJK, uji latih EKG yang tidak normal, dan kalsium koroner melalui CT.<sup>4</sup> Kecenderungan PJK dipengaruhi oleh prevalensi dalam populasi dan tanda gejala klinis masing-masing pasien. Berdasarkan studi PROMISE (*Prospective Imaging Study for the Evaluation of Chest Pain*), 50% pasien yang sebelumnya diklasifikasikan memiliki risiko sedang untuk kejadian PJK direklasifikasi menjadi PTP<15% sesuai dengan PTP yang baru. Studi menunjukkan, pasien-pasien yang diklasifikasikan menjadi PTP<15% menggunakan PTP tahun 2019 memiliki risiko tahunan kejadian kardiovaskular <1%. Panduan ESC 2019 untuk sindrom koroner kronik menunjukkan bahwa pemeriksaan diagnostik harus mempertimbangkan juga preferensi pasien, sumber daya lokal, ketersediaan fasilitas, dan penentu secara klinis. Pasien dengan PTP  $\leq$  5% dapat diasumsikan memiliki probabilitas yang rendah, sehingga modalitas diagnostik hanya digunakan pada kondisi tertentu. PTP juga dapat mengindikasikan bahwa pemeriksaan invasif tidak boleh dilakukan secara rutin, kecuali jika secara klinis dan data lain mengindikasikan kecenderungan yang tinggi atas adanya PJK. Adanya risiko PJK, seperti: riwayat keluarga, dislipidemia, diabetes, hipertensi, merokok, dan faktor pola hidup lain, meningkatkan probabilitas kejadian PJK, dan dapat turut dipertimbangkan pada estimasi PTP. Jika tersedia, perubahan gelombang Q, segmen ST, atau gelombang T pada EKG, disfungsi ventrikel yang sugestif terhadap adanya iskemia, dan temuan pada uji latih EKG, jika hasil skor kalsium melalui CT dapat digunakan untuk memperbaiki estimasi PTP terhadap adanya PJK. Secara khusus, tidak adanya kalsium koroner (Agatston=0) juga berhubungan dengan prevalensi kejadian PJK (<5%) dan risiko mortalitas yang rendah (risiko tahunan <1%). Namun perlu diperhatikan bahwa pencitraan kalsium koroner tidak mengeksklusi adanya stenosis koroner yang disebabkan oleh lesi aterosklerotik non-klasifikasi, dan adanya kalsium koroner merupakan prediktor yang lemah terhadap adanya PJK obstruktif.

### C. Pemilihan Modalitas Diagnostik

Setiap pemeriksaan diagnostik memiliki maka kecenderungan klinis yang berbeda-beda untuk mendeteksi adanya PJK obstruktif. *Likelihood ratio* dari masing-masing modalitas pemeriksaan merupakan parameter yang menunjukkan kemampuannya untuk mengklasifikasikan pasien-pasien dengan tepat. Setelah melakukan penilaian PTP, dapat dilanjutkan untuk dilakukan beberapa pemeriksaan diagnostik, untuk mengestimasi rentang optimal kecenderungan secara klinis pasien tersebut menderita PJK. CTA (*Computed Tomography Angiography*) koroner lebih tepat digunakan pada pasien dengan pasien APS dengan kecenderungan PJK yang lebih rendah, belum didiagnosis PJK sebelumnya, dan yang membutuhkan kualitas pencitraan struktur yang baik. CTA dapat mendeteksi aterosklerosis koroner subklinis, dan juga dapat secara akurat menyingkirkan PJK secara anatomis dan fungsional. Akurasi lebih tinggi pada populasi dengan kecenderungan PJK yang lebih rendah. Tes fungsional untuk iskemia secara tipikal memiliki kekuatan inklusi yang lebih besar. Sebelum keputusan revaskularisasi ditegakkan, evaluasi fungsional iskemia (baik invasif maupun non-invasif) perlu dilakukan. Pemeriksaan fungsional non-invasif lebih dipilih untuk pasien yang memiliki rentang kecenderungan PJK yang lebih tinggi untuk dilakukan revaskularisasi, maupun pada pasien yang sebelumnya telah didiagnosis dengan PJK. Pasien yang dicurigai menderita PJK namun memiliki kecenderungan klinis yang rendah ( $\leq 5\%$ ) mengalami nyeri dada yang kemungkinan disebabkan oleh non-kardiak, faktor risikonya harus disesuaikan berdasarkan penilaian skor faktor risiko. Pada pasien dengan serangan angina berulang tanpa stimulus, pada saat istirahat, dan angina vasospastik harus dipertimbangkan, didiagnosis, dan ditata laksana dengan tepat.

Untuk menambahkan akurasi diagnosis dan kemungkinan secara klinis (*clinical likelihood*), pemilihan pemeriksaan non-invasif bergantung pada karakteristik pasien dan pertimbangan dari profesional, dan disesuaikan dengan ketersediaan fasilitas. Beberapa pemeriksaan diagnostik dapat dilakukan lebih baik pada pasien tertentu dibandingkan pasien lainnya. Misalnya untuk denyut jantung yang *irregular* dan adanya kalsifikasi koroner yang ekstensif terkait dengan peningkatan kemungkinan kualitas gambar non-diagnostik CTA

koroner, dan tidak dianjurkan pada pasien tersebut. *Stress echocardiografi* atau *Single Photon Emission Computed Tomography* (SPECT) dapat dikombinasikan dengan uji latih, dengan tambahan informasi seperti respon laju jantung dan toleransi pada uji latih. Uji latih EKG tidak dapat digunakan untuk tujuan diagnostik dengan adanya abnormalitas EKG yang mencegah evaluasi adanya iskemia, risiko yang berkaitan dengan pemeriksaan diagnostik yang berbeda perlu diperhitungkan risiko dan manfaatnya pada setiap individu. Misalnya, paparan radiasi terionisasi yang berkaitan dengan CTA dan pencitraan perfusi nuklir perlu dipertimbangkan kembali, khususnya pada pasien-pasien usia muda. Kontraindikasi pada stresor farmakologis dan kontras (kontras iodium dan kelasi gadolinium) juga perlu diperhitungkan. Ketika pemeriksaan tersebut digunakan dengan tepat, manfaat klinis dari diagnosis yang akurat dan terapi akan melampaui risiko dari pemeriksaan tersebut.

Pasien APS paska revaskularisasi, baik Intervensi Koroner Perkutan (IKP) maupun Bedah Pintas Arteri Koroner (BPAK), dianjurkan untuk dilakukan evaluasi. Berdasarkan *American Heart Association* 2014, dianjurkan evaluasi menggunakan modalitas sebagai berikut:

Tabel 4. Frekuensi evaluasi pasien APS pada beberapa modalitas

Indikasi	Uji latih EKG	Radio-nuclide	Stress echo	Stress CMR	Calcium scoring	CCTA	Angiografi koroner invasif
Simptomatik							
Evaluasi ekuivalen iskemia	M	S	S	S	J	M	S
Asimptomatik							
- Revaskularisasi inkomplit	M	S	S	M	J	J	J
- Revaskularisasi tambahan							

Indikasi	Uji latihan EKG	Radio-nuclide	Stress echo	Stress CMR	Calcium scoring	CCTA	Angiografi koroner invasif
memungkinkan							
Stent pada Left main	M	M	M	M	J	M	M
<5 tahun paska BPAK	J	J	J	J	J	J	J
≥5 tahun paska BPAK	M	M	M	M	J	J	J
<2 tahun paska IKP	J	J	J	J	J	J	J
≥2 tahun paska IKP	M	M	M	M	J	J	J

M=Mungkin; S= sesuai; J=Jarang  
 CMR= cardiac magnetic resonance; CCTA= Coronary computed tomography angiography; IKP = Intervensi Koroner Perkutan; BPAK= Bedah Pintas Arteri Koroner

#### Pemeriksaan Diagnostik Non-Invasif Multimodalitas

Pasien yang termasuk dalam kelompok PTP sedang (15-85%) perlu melanjutkan pemeriksaan dengan tujuan menilai iskemia dan menilai anatomi arteri koroner.

Sensitivitas dan spesifisitas seringkali digunakan untuk mendeskripsikan keakuratan suatu metode diagnostik. Meskipun sensitivitas dan spesifisitas merupakan komponen independen dari PTP, pada praktik klinis banyak tes dilakukan lebih baik pada populasi risiko rendah; sebagai contoh CTA koroner memiliki akurasi yang lebih tinggi ketika dilakukan pada populasi dengan kemungkinan PJK rendah (*low-likelihood*), yakni orang muda dan memiliki nilai kalsium koroner rendah. Tabel 5 menunjukkan sensitivitas dan spesifisitas berbagai modalitas diagnostik.

Karena keterkaitan probabilitas klinis yang memungkinkan pasien memiliki PJK dan daya metode diagnostik yang tersedia, rekomendasi tes diagnostik perlu mempertimbangkan PTP. Metode diagnostik non-invasif berbasis pencitraan untuk PJK memiliki sensitivitas dan

spesifisitas sebesar kurang lebih 85%, sehingga 15% dari hasil tes diagnostik bisa diasumsikan sebagai tidak tepat, dan sebagai konsekuensinya tidak melakukan tes sama sekali akan menurunkan jumlah diagnosis yang salah pada pasien dengan PTP di bawah 15% atau PTP di atas 85%. Ini adalah alasan mengapa panduan ini tidak merekomendasikan tes pada pasien dengan PTP di bawah 15% dan PTP di atas 85%. Pada kedua kelompok tersebut, terdapat probabilitas tinggi untuk mengasumsikan bahwa pasien tidak memiliki dan memiliki PJK.

Tabel 5. Sensitivitas dan Spesifisitas Modalitas Diagnostik pada PJK

Modalitas Diagnostik	Sensitivitas (%)	Spesifisitas (%)
Uji Latih Jantung EKG	45-50	85-90
Uji Latih Jantung Ekokardiografi	80-85	80-88
Uji Latih Jantung SPECT	73-92	63-87
<i>Dobutamine Stress Ekokardiografi</i>	79-83	82-86
<i>Dobutamine Stress MRI</i>	79-88	81-91
<i>Vasodilator Stress Ekokardiografi</i>	72-79	92-95
<i>Vasodilator Stress SPECT</i>	90-91	75-84
<i>Vasodilator Stress MRI</i>	67-94	61-85
<i>Coronary CTA</i>	95-99	64-83
<i>Vasodilator Stress PET</i>	81-97	74-91

#### 1. Menilai Iskemia

Deteksi iskemia menggunakan modalitas non-invasif yang mampu membuktikan keberadaan iskemia miokardium secara non-invasif, yaitu EKG dengan beban latihan dan pencitraan dengan uji beban. Berikut modalitas yang dapat digunakan untuk menilai iskemia:

a. *ECG exercise testing*

*ECG exercise testing* (uji latihan EKG) merupakan modalitas yang sederhana dan tersedia secara luas. *Treadmill* dan uji latihan sepeda, menggunakan monitor EKG 12 sadapan, masih merupakan pilihan yang bermanfaat untuk dilakukan pada pasien APS dan dengan PTP sedang (15–85%). Data respons laju jantung, tekanan darah, gejala, dan beban aktivitas juga bisa didapatkan dari uji latihan ini. Hal tersebut berguna untuk informasi diagnostik dan prognostik. Untuk memperoleh informasi diagnostik yang maksimal, prosedur uji latihan EKG dapat dilakukan dengan batasan gejala dan tanda klinis, tanpa pemberian pengaruh dari obat-obatan anti iskemia.

Metaanalisis menunjukkan bahwa spesifisitas dan sensitivitas uji latihan ini bervariasi tergantung pada nilai ambang diagnostik. Jika menggunakan kriteria depresi segmen ST  $\geq 0.1$  mV atau 1 mm sebagai hasil yang bermakna positif, sensitivitas terhadap deteksi adanya PJK yang signifikan (biasanya diameter stenosis 50%) ada dalam rentang 23-100% (rerata 68%) dan spesifisitas 17-100% (rerata 77%). Penambahan nilai diagnostik melalui uji latihan kardio-pulmonal (CPET) dapat meningkatkan sensitivitasnya secara bermakna, namun hal ini tidak secara luas digunakan. Uji latihan EKG dinyatakan non-diagnostik dengan adanya LBBB, irama pacu jantung, dan pada sindrom Wolff-Parkinson-White. Hasil positif palsu sering dijumpai pada pasien yang EKG saat istirahatnya tidak normal dengan adanya hipertrofi ventrikel kiri, ketidakseimbangan elektrolit, abnormalitas konduksi intraventrikel, fibrilasi atrium, dan pada penggunaan digitalis. Uji latihan EKG inkonklusif pada beberapa pasien, misalnya ketika 85% laju jantung maksimal tidak didapatkan dengan keadaan tanpa gejala dan tanda iskemia, dan ketika terdapat keterbatasan lain di luar penyakit jantungnya, misalnya masalah ortopedi, atau ketika perubahannya samar. Pada pasien-pasien seperti ini, modalitas non-invasif dengan uji stres farmakologis dapat dipilih. Uji latihan EKG yang “normal” pada pasien yang mengkonsumsi obat anti-iskemia, tidak menyingkirkan PJK

yang signifikan. Uji latihan ini juga dapat bermanfaat dalam mengevaluasi efikasi terapi medis atau evaluasi setelah revaskularisasi, maupun membantu menentukan resep latihan setelah gejala klinis telah terkontrol.

Berikut ini adalah kriteria interpretasi uji latihan jantung berdasarkan buku pedoman Uji Latihan Jantung PERKI, tahun 2016. Respons EKG dianggap respons iskemia negatif apabila:

- 1) Segmen PR memendek dan menurun/ *downsloping*.
- 2) Gelombang P meninggi.
- 3) Penurunan bagian akhir kompleks QRS (*J point*).
- 4) Segmen ST menanjak/ *upsloping* cepat setelah *J point*.
- 5) Pemendekkan interval QT.

Kriteria diagnostik iskemia miokard respon iskemia positif:

- 1) Depresi segmen ST  $\geq 1$  mm dibawah garis isoelektrik pada 60 milidetik setelah *J point* (bila segmen ST depresi horizontal atau *downsloping*).
- 2) Depresi segmen ST  $\geq 1.5$  mm dibawah garis isoelektrik pada 60 milidetik setelah *J point* (bila depresi segmen ST *upsloping*).
- 3) Elevasi segmen ST (dan elevasi *J point*)  $\geq 1$  mm pada 80 milidetik setelah *J point*.
- 4) Elevasi segmen ST di aVR. Kondisi ini dianggap seperti depresi segmen ST yang horizontal.

Kriteria sugestif iskemia miokard pada uji latihan jantung adalah:

- 1) Depresi segmen antara 0.5-1 mm dibawah garis isoelektrik pada 60 milidetik setelah *J point* (bila depresi segmen ST horizontal atau *downsloping*).
- 2) Depresi segmen ST  $> 0.7$  mm dan  $< 1.5$  mm dibawah garis isoelektrik pada 80 milidetik setelah *J point* (bila depresi segmen ST *upsloping*).
- 3) Elevasi segmen ST (dengan elevasi *J point*) antara 0.5 mm dan 1 mm.
- 4) Hipotensi yang timbul akibat uji latihan.
- 5) Nyeri dada seperti angina yang timbul karena uji latihan.

- 6) Irama ektopik ventrikular derajat tinggi terutama yang timbul pada beban uji latihan jantung yang rendah.

*Duke Treadmill Score* (DTS) merupakan salah satu metode yang paling kuat untuk stratifikasi risiko dan menilai prognosis pada uji latihan jantung dengan *treadmill*. Perhitungan skor ini berasal dari suatu penelitian kohort selama 5 tahun pada 2.842 penderita yang terdiri dari 70% laki-laki dan 30% perempuan, median usia 49 tahun, 30% dengan riwayat infark miokard dan 47% dengan angina yang khas, yang dilakukan uji latihan *treadmill* dengan protokol Bruce, dan dilakukan angiografi koroner, serta dilakukan pengamatan selama 5 tahun. Penelitian ini kemudian diuji validasi ulang oleh peneliti lain, di antaranya Shaw dkk dan terbukti kuat untuk menentukan stratifikasi risiko dan prognosis pada penderita dengan keluhan PJK atau telah terbukti PJK. *Duke Treadmill Score* (Tabel 6) diindikasikan untuk stratifikasi risiko dan prognosis pada penderita dengan keluhan atau riwayat PJK sebelumnya, pada evaluasi awal penderita yang dicurigai atau diketahui PJK dengan perubahan klinis yang bermakna. Komponen yang dihitung antara lain: durasi uji latihan jantung, elevasi segmen ST, dan derajat angina yang terjadi selama uji latihan dikerjakan.

**DTS = Durasi uji latihan – (5 x deviasi segmen ST) – (4 x skor angina)**

**Durasi latihan = jumlah waktu (menit) uji latihan treadmill dengan protokol Bruce**

Deviasi segmen ST = perubahan segmen ST (elevasi atau depresi) yang paling dalam dibanding awal latihan.

Skor angina :

0 = tidak ada angina.

1 = terdapat angina tidak menghentikan latihan.

2 = terdapat angina dan menghentikan latihan.

Untuk uji latihan dengan protokol lain maka komponen waktu dapat dikonversi ke protokol Bruce yaitu dengan rumus:

Waktu (menit) Protokol Bruce =  $([\text{Mets (Protokol lain)}] + 2.2) / 1.3$ .

Tabel 6 Stratifikasi risiko dan prognosis berdasarkan DTS<sup>6</sup>

Skor DTS	Risiko	Survival 5 tahun
>5	Rendah	97%
-10 s.d. 4	Sedang	91%
<-11	Tinggi	72%

Penggunaan DTS pada populasi khusus:

Pada penderita usia lanjut (>75 tahun), banyak komorbid yang mempengaruhi hasil DTS dan prevalensi timbulnya depresi segmen ST lebih tinggi dari yang berusia muda. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kapasitas aerobik dan gejala angina yang timbul saat uji latih yang mempunyai nilai prediksi terjadinya kejadian kardiovaskular dan kematian, sedangkan depresi segmen ST tidak dapat menilai, sehingga DTS kurang baik untuk memprediksi luaran klinis. Pada perempuan, prevalensi kejadian PJK lebih rendah dari laki-laki, sehingga stratifikasi secara klinis akan memperkuat penggunaan DTS terutama pada penderita dengan risiko sedang, sedangkan DTS yang menunjukkan risiko rendah lebih kuat untuk menyingkirkan adanya PJK.

b. *Stress echocardiography*

*Stress* diberikan dengan beban latihan atau obat. Latihan dapat dilakukan dengan *treadmill* atau sepeda ergometer. Obat pilihan untuk beban adalah dobutamin. Selain menilai gerakan dinding otot jantung, dapat juga menilai perfusi menggunakan kontras dan *doppler* jaringan dan *strain rate* untuk meningkatkan akurasi dalam menilai iskemia.

c. *Myocardial perfusion scintigraphy (Single Photon Emission Computed Tomography-SPECT dan Positron Emission Tomography-PET)*

Mencitrakan jantung dengan menyuntikkan agen *Technetium-99m* (<sup>99m</sup>Tc) ke dalam vena untuk kemudian jantung diambil gambarnya dengan kamera gamma. Beban diberikan dengan latihan atau obat. Latihan dapat dilakukan

dengan *treadmill* atau sepeda ergometer. Obat pilihan adalah adenosin, dengan alternatif dobutamin.

d. *Stress Cardiac Magnetic Resonance* (CMR)

Pilihan pertama *Stress CMR* adalah dengan memberikan obat adenosin sebagai agen beban untuk menilai perfusi saat stres, perfusi dinilai menggunakan kontras gadolinium saat kontras pertama kali lewat (*first pass*), pilihan kedua adalah dengan obat dobutamin menilai gerakan dinding otot jantung. Hasil pemeriksaan dengan alat MRI (*Magnetic Resonance Imaging*) 3 Tesla lebih akurat dibandingkan dengan MRI 1,5 Tesla.

2. Menilai anatomi arteri koroner

Deteksi aterosklerosis menggunakan modalitas non-invasif yang mampu mencitrakan dinding arteri secara non-invasif, yaitu tomografi komputer (*computed tomography* [CT]) tanpa kontras (skor kalsium, *coronary calcium scoring* [CCS]) atau dengan kontras (*Coronary Computed Tomography Angiography* [CCTA]). Pembuktian aterosklerosis ini dianjurkan dalam panduan dari ESC untuk pasien diduga APS dengan PTP 15% - 50%. Berikut modalitas pencitraan untuk menilai arteri koroner:

a. *Coronary Calcium Scoring* (CCS)

Kalsium di arteri koroner dianggap sebagai konsekuensi aterosklerosis, namun keberadaan kalsium memiliki korelasi yang rendah dengan stenosis lumen arteri koroner. Sehingga angka kalsium skor nol tidak bisa disimpulkan tidak ada *stenosis koroner*.

b. *Coronary Computed Tomography Angiography* (CCTA)

Pemberian kontras dapat memperlihatkan lumen dengan jelas, sehingga penilaian stenosis lumen dapat dilakukan. *Society of Cardiovascular Computed Tomography* (SCCT) mengelompokkan derajat stenosis lumen menjadi enam, lihat Tabel 7.

Tabel 7. Derajat stenosis lumen menurut SCCT dan kategori CAD-RADS

Derajat stenosis lumen	Terminologi	Kategori CAD-RADS
0%	Tidak tampak stenosis	CAD-RADS 0
1-24%	Stenosis minimal	CAD-RADS 1
25-49%	Stenosis ringan ( <i>mild</i> )	CAD-RADS 2
50-69%	Stenosis sedang	CAD-RADS 3
70-99%	( <i>moderate</i> )	CAD-RADS 4
100%	Stenosis berat ( <i>severe</i> )	CAD-RADS 5
	Oklusi total	

Hasil dari salah satu pemeriksaan di atas kemudian dapat dijadikan data untuk stratifikasi risiko kejadian koroner akut berdasarkan respons terhadap uji beban dan data anatomi koroner.

*Coronary Artery Calcium Data and Reporting System* (CAC-DRS) digunakan untuk mengomunikasikan temuan pada pemeriksaan CAC pada seluruh CT scan non-kontras, tanpa memperujuk pada indikasi, dan digunakan untuk memfasilitasi keputusan klinis, dengan rekomendasi untuk penatalaksanaan pasien. Skor Agatston, merupakan skor berdasarkan area plak yang mengalami kalsifikasi dan densitas maksimal dari lesi kalsifikasi tiap individu, merupakan pilihan pengukuran CAC dan dapat diterapkan untuk pemeriksaan 120 KV pada ketebalan irisan 2.5-3mm. Walaupun kategori CAC-DRS memiliki implikasi yang sama pada sistem skoring yang berbeda, penting untuk melakukan dokumentasi sistem skoring, yaitu sistem Agatston dan estimasi visual. Berikut adalah Skor Agatston dan Skor Visual (Tabel 8 dan Tabel 9) beserta risiko dan rekomendasi tata laksanaanya:

Tabel. 8 Skor Agatston

CAC-DRS	Skor CAC	Risiko	Rekomendasi
CAC-DRS 0	0	Sangat rendah	Secara umum, statin tidak direkomendasikan
CAC-DRS 1	1-99	Sedikit meningkat	Statin intensitas sedang
CAC-DRS	100-299	Cukup meningkat	Statin intensitas sedang-tinggi+ ASA 81mg
CAC-DRS	>300	Peningkatan sedang-berat	Statin intensitas tinggi + ASA 81 mg
Tidak termasuk hiperkolesterolemia familial			

Tabel 9. Skor Visual

CAC-DRS	Skor CAC	Risiko	Rekomendasi
CAC-DRS0		Sangat rendah	Statin tidak direkomendasikan
CAC-DRS1	1	Sedikit meningkat	Statin intensitas sedang
CAC-DRS2	2	Cukup meningkat	Statin intensitas sedang-tinggi+ ASA 81mg
CAC-DRS3	3	Peningkatan sedang-berat	Statin intensitas tinggi + ASA 81 mg

Tabel 10. Stratifikasi Risiko Berdasarkan Data Diagnostik Non-Invasif

Modalitas	Stratifikasi Risiko	Keterangan
<i>Exercise stress ECG</i>	Risiko rendah Risiko sedang Risiko tinggi	DTS >5 DTS -10-4 DTS <-11
Pencitraan Iskemia	Risiko tinggi  Risiko sedang Risiko rendah	Area iskemi $\geq$ 10% (SPECT), $\geq$ 2/16 segmen atau $\geq$ 3 disfungsi segmen yang terinduksi oleh dobutamin Area iskemi kurang dari kategori risiko tinggi Tidak ada iskemi
<i>Coronary CTA</i>	Risiko tinggi Risiko sedang Risiko rendah	<i>CAD RADS</i> $\geq$ 4 <i>CAD RADS</i> 3 <i>CAD RADS</i> 0-2

Tabel 11. Kelas Rekomendasi Modalitas Diagnostik APS

Rekomendasi	Kelas	Level
Pencitraan non-invasif fungsional untuk iskemia miokardium atau CTA direkomendasikan sebagai modalitas awal untuk mendiagnosis PJK pada APS di mana PJK tidak dapat disingkirkan dengan menggunakan penilaian klinis saja.	I	B
Direkomendasikan bahwa pemilihan modalitas diagnostik non-invasif berdasarkan kecenderungan secara klinis	I	C

Rekomendasi	Kelas	Level
( <i>clinical likelihood</i> ) dari PJK dan karakteristik lain yang mempengaruhi performa tes, ekspertis lokal, dan ketersediaan fasilitas.		
Pencitraan fungsional untuk iskemia miokardium direkomendasikan jika CTA menunjukkan PJK dengan signifikansi fungsional yang meragukan maupun non-diagnostik.	I	B
Angiografi koroner invasif direkomendasikan sebagai pemeriksaan alternatif untuk mendiagnosis PJK pada pasien dengan kecenderungan klinis yang tinggi, gejala yang berat yang refrakter terhadap terapi medis, atau angina tipikal pada latihan ringan dan hasil evaluasi klinis yang mengindikasikan risiko kejadian kardiovaskular yang tinggi. Penilaian fungsional invasif tersedia dan digunakan untuk mengevaluasi stenosis sebelum revaskularisasi, kecuali jika stenosisnya derajat tinggi (diameter stenosis >90%).	I	B
Uji latih EKG direkomendasikan untuk penilaian toleransi latihan, gejala, aritmia, respon tekanan darah, dan risiko kejadian kardiovaskular pada pasien tertentu.	I	C
Angiografi koroner invasif dengan ketersediaan evaluasi fungsional invasif boleh harus dipertimbangkan untuk mengkonfirmasi diagnosis PJK pada pasien dengan diagnosis yang kurang meyakinkan dari pemeriksaan non-invasif.	IIa	B
CTA koroner harus direkomendasikan	IIa	C

Rekomendasi	Kelas	Level
sebagai alternatif dari angiografi invasif jika modalitas non-invasif lain ekuivokal atau non-diagnostik.		
Uji latihan EKG dapat dipertimbangkan sebagai pemeriksaan alternatif untuk menyingkirkan dan mengindikasikan adanya PJK ketika pencitraan non-invasif tidak tersedia.	I Ib	B
Uji latihan EKG dapat dipertimbangkan untuk pasien yang sedang dalam pengobatan untuk mengevaluasi dan mengendalikan gejala dan iskemia.	I Ib	C
Uji latihan EKG tidak direkomendasikan untuk tujuan diagnostik pada pasien dengan depresi segmen ST $\geq 0.1$ mv atau yang telah diterapi dengan digitalis.	III	C
CTA koroner tidak direkomendasikan jika ada kalsifikasi koroner ekstensif, laju jantung ireguler, obesitas yang signifikan, ketidakmampuan untuk mengikuti perintah menahan napas, atau kondisi lain yang menyebabkan kesulitan mendapatkan kualitas pencitraan yang baik.	III	C
Deteksi kalsium koroner menggunakan CT tidak direkomendasikan untuk mengidentifikasi seseorang dengan PJK obstruktif.	III	C

Ketika diagnosa PJK Stabil telah dibuat, Terapi Medikamentosa Optimal (TMO) dapat dimulai dan stratifikasi risiko untuk angka kejadian komplikasi kardiovaskular harus dilakukan dengan tujuan untuk memilih pasien yang akan mendapatkan manfaat dari pemeriksaan invasif dan revaskularisasi.

#### D. Pemeriksaan Diagnostik Invasif

Untuk tujuan diagnosis, angiografi koroner invasif hanya ditujukan pada pasien yang dicurigai PJK pada kasus di mana hasil pemeriksaan non-invasif tidak konklusif, atau, pengecualian pada pasien tertentu yang memiliki masalah regulasi. Angiografi koroner invasif dapat diindikasikan jika pemeriksaan non-invasif menunjukkan adanya risiko kejadian kardiovaskular yang tinggi untuk menentukan pilihan revaskularisasi. Pada pasien dengan PTP yang tinggi dan stratifikasi dengan kecenderungan kejadian kardiovaskular yang tinggi, dan atau tidak respons terhadap medikamentosa, atau dengan angina tipikal pada beban latihan rendah, dan pada evaluasi klinis awal mengindikasikan risiko yang tinggi, maka pemeriksaan awal menggunakan angiografi koroner invasif tanpa dilakukan stratifikasi risiko menggunakan modalitas non-invasif terlebih dahulu, diperbolehkan untuk mengidentifikasi lesi yang potensial untuk dilakukan revaskularisasi.

Penilaian fungsional invasif dapat membantu angiografi koroner invasif, khususnya pada pasien dengan stenosis koroner 50-90% atau penyakit multivesel, dan jika terdapat ketidaksesuaian antara keparahan hemodinamik dan angiografik dari stenosis koroner. Angiografi koroner invasif tidak boleh dilakukan pada pasien dengan angina yang menolak prosedur invasif, dan lebih suka untuk menghindari revaskularisasi, yang bukan merupakan kandidat dari IKP maupun BPAK, atau di mana revaskularisasi tidak diharapkan untuk dapat meningkatkan status fungsional dan kualitas hidup.

#### E. Stratifikasi Risiko

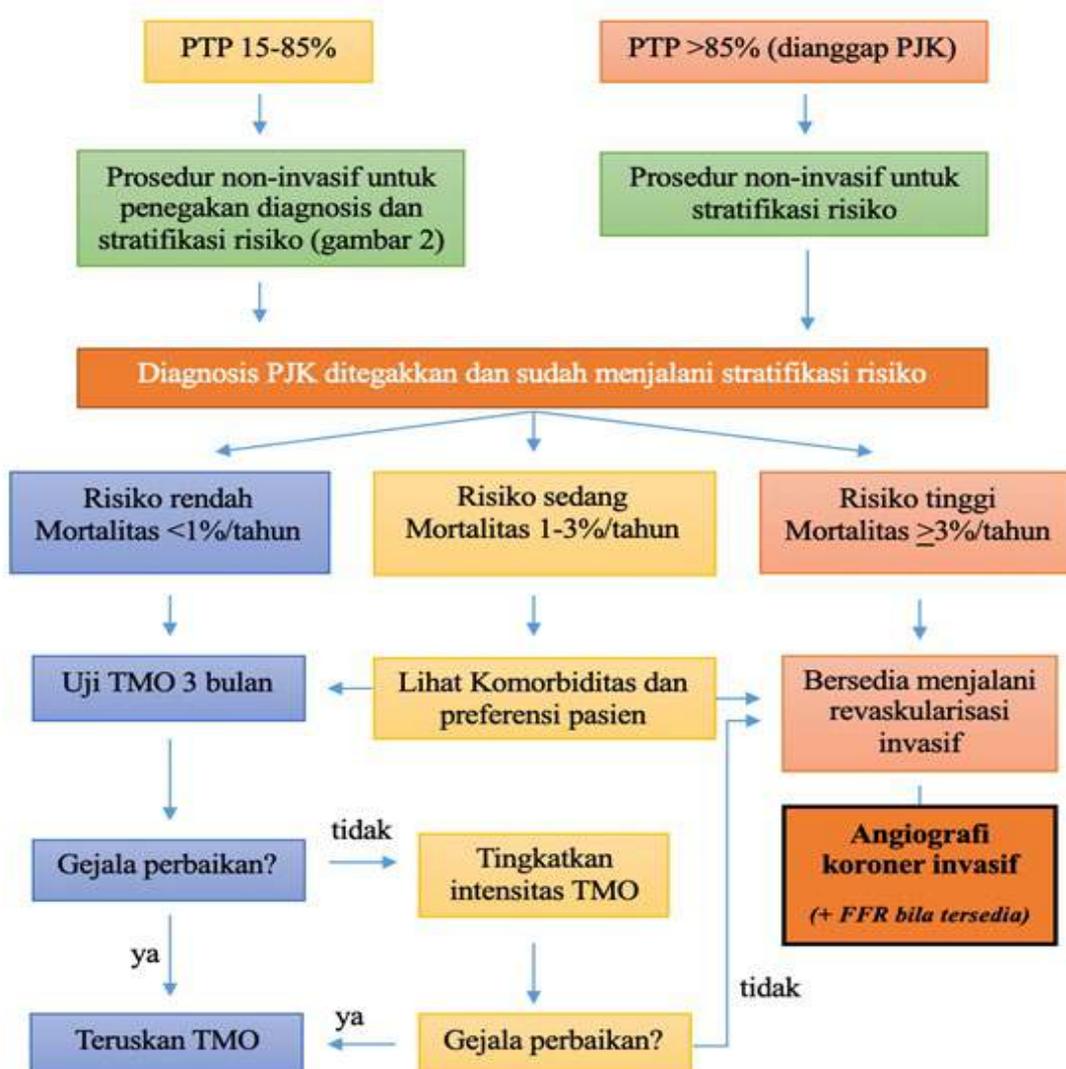
Stratifikasi risiko terhadap individu dengan PJK dapat diperoleh dengan melakukan penilaian klinis dan atau menjalani evaluasi prosedur non-invasif. Individu dengan PJK dikatakan berisiko rendah bila memiliki risiko kematian atau infark miokard <1% per tahun, dikelompokkan sebagai risiko sedang bila memiliki risiko kematian atau infark miokard  $\geq 1\%$  tapi  $\leq 3\%$  per tahun, dan tergolong risiko tinggi bila memiliki risiko kematian atau infark miokard >3% per tahun. Alur pemeriksaan dengan mempertimbangkan stratifikasi risiko bisa dilihat di Gambar 2, sedangkan temuan-temuan pada masing-masing kelompok risiko dirinci di Tabel 12. Seperti yang tampak pada

alur penanganan pasien PJK stabil Gambar 3, penegakan diagnosis pada pasien dengan PTP sedang sudah melibatkan modalitas pemeriksaan non-invasif. Prosedur non-invasif tersebut selain memastikan diagnosis PJK, juga memberikan informasi yang menentukan stratifikasi risiko pasien. Sedangkan pasien dengan PTP tinggi sudah dianggap menderita PJK, namun masih dapat dilakukan pemeriksaan non-invasif untuk stratifikasi risiko. Stratifikasi risiko pasien akan menentukan alur tata laksana selanjutnya.

Pasien dengan risiko rendah dapat menjalani TMO untuk jangka waktu observasi tertentu (umumnya 3 bulan). Apabila gejala pasien membaik, TMO dapat diteruskan. Apabila gejala pasien belum mengalami perbaikan, TMO dapat ditingkatkan dosisnya. Bila TMO tidak mampu mengatasi keluhan pasien, angiografi koroner invasif dianjurkan untuk dilakukan. Pasien berisiko tinggi dianjurkan untuk langsung menjalani prosedur angiografi koroner invasif (disertai TMO), sedangkan pasien dengan risiko sedang dapat diberikan pilihan apakah ingin menjalani TMO sesuai alur pasien berisiko rendah, atau dapat langsung menjalani pemeriksaan angiografi invasif.

Penilaian risiko kejadian kardiovaskular direkomendasikan untuk setiap pasien yang dievaluasi atas kecurigaan adanya PJK, maupun yang baru didiagnosis dengan PJK, karena penilaian ini berimplikasi pada keputusan tata laksana. Proses stratifikasi risiko digunakan untuk menilai apakah pasien tersebut memiliki risiko kejadian yang tinggi dan akan mendapatkan manfaat jika dilakukan revaskularisasi, lebih dari perbaikan gejala. Stratifikasi risiko kejadian kardiovaskular berdasarkan pada penilaian yang digunakan untuk membuat diagnosis PJK. Stratifikasi risiko kejadian kardiovaskular harus dilakukan pada semua pasien APS menggunakan evaluasi klinis, fungsi ventrikel kiri dengan ekokardiografi saat istirahat, dan pada sebagian besar kasus, penilaian non-invasif iskemia menggunakan anatomi koroner. Walaupun nilai diagnostik uji latihan EKG terbatas, adanya depresi segmen ST pada beban latihan yang rendah, dikombinasikan dengan adanya gejala saat aktivitas (angina dan atau dispnea), kapasitas latihan yang rendah, ektopik ventrikel, ataupun aritmia dan respon tekanan darah yang abnormal merupakan pertanda adanya risiko mortalitas kardiovaskular yang tinggi. Pasien dengan angina tipikal dan disfungsi sistolik dengan pola tersebut mengindikasikan bahwa PJK-

nya juga berada pada risiko yang tinggi untuk mengalami mortalitas kardiovaskular. Angiografi koroner invasif untuk stratifikasi risiko hanya diperlukan pada kelompok tertentu dengan tambahan *Fractional Flow Reserve* /FFR (jika tersedia) jika memang tepat untuk dilakukan. Penilaian risiko pada pasien dengan gagal jantung dan disfungsi ventrikel kiri. Definisi risiko kejadian kardiovaskular yang tinggi dengan menggunakan berbagai macam modalitas untuk pasien APS dirangkum dalam Tabel 12.



Gambar 2. Alur Tata laksana Pasien PJK Stabil Berdasarkan Stratifikasi Risiko

Tabel 12. Stratifikasi Risiko

<b>Risiko tinggi (kematian atau infark miokard per tahun &gt;3 %)</b>
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Disfungsi ventrikel kiri berat saat istirahat (LVEF&lt;35%) yang tidak bisa dijelaskan oleh etiologi non-koroner.</li><li>2. Kelainan area perfusi miokard saat istirahat <math>\geq 10\%</math> pada pasien tanpa riwayat atau bukti infark miokardium.</li><li>3. Kelainan area perfusi miokard <math>\geq 10\%</math> pada uji beban atau penilaian segmental mengindikasikan adanya kelainan pada lebih dari satu area pembuluh koroner.</li><li>4. Perubahan gambaran EKG pada uji latihan berupa: depresi segmen ST <math>\geq 2</math> mm pada beban kerja rendah atau bertahan hingga fase istirahat, elevasi segmen ST, atau aritmia maligna berupa ventrikular takikardi (VT) atau ventrikel fibrilasi (VF).</li><li>5. Disfungsi ventrikel kiri pada uji latihan (LVEF pada puncak latihan &lt;45% atau menurun <math>\geq 10\%</math> disaat uji latihan).</li><li>6. Dilatasi ventrikel kiri di saat uji beban.</li><li>7. Kelainan gerakan dinding ventrikel kiri pada uji beban (melibatkan &gt; 2 segmen atau 2 area pembuluh koroner).</li><li>8. Kelainan gerakan dinding ventrikel kiri pada dobutamin dosis rendah (<math>\leq 10\text{mg/kg/min}</math>) atau pada laju nadi rendah (&lt;120 x/menit).</li><li>9. Penyakit jantung koroner multipel (Stenosis <math>\geq 70\%</math>) atau stenosis <i>left main</i> (<math>\geq 50\%</math>) pada CTA koroner.</li></ol>
<b>Risiko sedang (kematian atau infark miokard per tahun 1 s/d 3 %)</b>
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Disfungsi ventrikel kiri ringan/sedang saat istirahat (LVEF 35% s.d. 49%) yang tidak bisa dijelaskan oleh etiologi non-koroner.</li><li>2. Kelainan area perfusi miokardium saat istirahat 5% s.d. 9,9% pada pasien tanpa riwayat atau bukti infark miokardium.</li><li>3. Perubahan gambaran EKG pada uji latihan berupa depresi segment ST <math>\geq 1</math> mm yang disertai gejala uji.</li><li>4. Kelainan area perfusi miokardium 5% s.d. 9,9% pada uji beban atau penilaian segmental mengindikasikan adanya kelainan</li></ol>

pada satu area pembuluh koroner namun tidak disertai dengan dilatasi ventrikel kiri.

5. Kelainan gerakan dinding ventrikel kiri pada uji latih minimal (melibatkan 1 s.d. 2 segmen atau hanya satu area pembuluh koroner).
6. Penyakit jantung koroner satu pembuluh (Stenosis  $\geq 70\%$ ) atau stenosis sedang (50% s/d 69%) pada  $\geq 2$  arteri pada CTA koroner.

**Risiko rendah (kematian atau infark miokard per tahun < 1 %**

1. Skor *treadmill* risiko rendah (score  $\geq 5$ ) atau tidak adanya perubahan segmen ST baru maupun gejala nyeri dada saat mencapai level latihan maksimal.
2. Kelainan area perfusi miokard <5% saat istirahat maupun dengan uji beban.
3. Tidak terdapat perubahan gerakan dinding LV pada uji latih
4. Tidak terdapat stenosis koroner >50% pada CTA koroner.

Penilaian risiko kejadian kardiovaskular direkomendasikan untuk setiap pasien yang dievaluasi atas kecurigaan adanya PJK, maupun yang baru didiagnosis dengan PJK, karena penilaian ini berimplikasi pada keputusan tata laksana. Proses stratifikasi risiko digunakan untuk menilai apakah pasien tersebut memiliki risiko kejadian yang tinggi dan akan mendapatkan manfaat jika dilakukan revaskularisasi, lebih dari perbaikan gejala. Stratifikasi risiko kejadian kardiovaskular berdasarkan pada penilaian yang digunakan untuk membuat diagnosis PJK. Stratifikasi risiko kejadian kardiovaskular harus dilakukan pada semua pasien APS menggunakan evaluasi klinis, fungsi ventrikel kiri dengan ekokardiografi saat istirahat, dan pada sebagian besar kasus, penilaian non-invasif iskemia menggunakan anatomi koroner. Walaupun nilai diagnostik uji latih EKG terbatas, adanya depresi segmen ST pada beban latih yang rendah, dikombinasikan dengan adanya gejala saat aktivitas (angina dan atau dispnea), kapasitas latihan yang rendah, ektopik ventrikel, ataupun aritmia dan respon tekanan darah yang abnormal merupakan pertanda adanya risiko

mortalitas kardiovaskular yang tinggi. Pasien dengan angina tipikal dan disfungsi sistolik dengan pola tersebut mengindikasikan bahwa PJK-nya juga berada pada risiko yang tinggi untuk mengalami mortalitas kardiovaskular. Angiografi koroner invasif untuk stratifikasi risiko hanya diperlukan pada kelompok tertentu dengan tambahan FFR (jika tersedia) jika memang tepat untuk dilakukan. penilaian risiko pada pasien dengan gagal jantung dan disfungsi ventrikel kiri, pasien. Definisi risiko kejadian kardiovaskular yang tinggi dengan menggunakan berbagai macam modalitas untuk pasien APS dirangkum dalam Tabel 13.

Tabel 13. Risiko tinggi kejadian kardiovaskular pada pasien APS

Modalitas	Keterangan
Uji latihan EKG	Mortalitas kardiovaskular >3% per tahun berdasarkan DTS
Pencitraan perfusi SPECT atau PET	Area iskemia $\geq 10\%$ dari miokardium ventrikel kiri
Stress echocardiography	$\geq 3$ dari 16 segmen hipokinesia atau akinesia dengan induksi stres
CMR	$\geq 2$ dari 16 segmen dengan defek perfusi stres atau $\geq 3$ disfungsi segmen yang diinduksi dobutamin
CTA koroner atau angiografi koroner invasif	3 <i>vessel disease</i> dengan stenosis proksimal, lesi pada <i>left main</i> , atau lesi <i>proximal anterior descending</i> .
Tes fungsional invasif	FFR $\leq 0.8$ , iwFR $\leq 0.89$

## F. Tata Laksana Non-farmakologis dan Farmakologis

### 1. Rehabilitasi Kardiovaskular

Tujuan tata laksana APS adalah untuk mengurangi gejala dan memperbaiki prognosis. Tata laksana PJK meliputi modifikasi pola hidup, kontrol faktor risiko PJK, dan terapi farmakologis

berdasarkan bukti-bukti yang ada, dan edukasi pasien. Rehabilitasi jantung direkomendasikan untuk pasien PJK. Rehabilitasi jantung umumnya diberikan pada pasien setelah infark miokardium atau setelah intervensi koroner, namun harus dipertimbangkan juga untuk dilakukan pada seluruh pasien dengan PJK, termasuk pasien dengan angina kronis. Rehabilitasi jantung berbasis latihan efektif menurunkan mortalitas total dan angka hospitalisasi dari pasien PJK. Bukti-bukti juga menunjukkan efek menguntungkan dari rehabilitasi jantung untuk meningkatkan kualitas hidup.

a. Rokok

Rokok merupakan prediktor independen yang kuat atas terjadinya PJK. Dalam hal ini, rokok termasuk merokok secara pasif dan aktif. Manfaat berhenti merokok terhadap perbaikan PJK telah banyak dilaporkan. Berhenti merokok dapat menurunkan mortalitas sebesar 36% setelah terjadinya infark miokardium. Terapi sulih nikotin aman untuk pasien PJK. Bupropion dan varenicline juga terbukti aman pada pasien dengan PJK stabil pada beberapa studi, namun keamanan penggunaan varenicline sempat dipertanyakan, karena pada suatu metaanalisis ternyata varenicline berhubungan dengan sedikit peningkatan pada kejadian kardiovaskular.

b. Diet

Konsumsi diet yang sehat akan mengurangi risiko PJK. Asupan energi harus dibatasi pada energi yang dibutuhkan untuk mempertahankan (atau mencapai) massa tubuh yang sehat, yaitu  $>18,5$  dan  $< 23$  kg/m<sup>2</sup>. Diet yang sehat adalah diet tinggi serat, antioksidan, vitamin, mineral, polifenol, lemak tidak jenuh tunggal dan ganda, rendah garam, rendah gula, rendah lemak jenuh, lemak trans dan rendah karbohidrat. Diet ini dapat dicapai dengan meningkatkan konsumsi buah, sayuran, *legume*, ikan, kacang, biji-bijian, gandum utuh, minyak nabati (terutama minyak zaitun murni), dan produk susu serta mengurangi asupan kue, roti, minuman kemasan manis (*soft drink*), daging merah dan daging olahan. Dan membatasi asupan lemak jenuh sampai

<10% kalori dan menggantinya dengan asupan lemak tak jenuh ganda, lemak trans <1%, , natrium <2.300 mg/hari (pengurangan natrium sampai 1.500 mg/hari akan mendapatkan hasil yang lebih baik), 30-45 g serat per hari, ≥200 g buah/hari (2-3 porsi), ≥200 g sayuran per hari (2-3 porsi), konsumsi ikan 1-2 kali per minggu (sebaiknya ikan berlemak), 30 g kacang-kacangan, gula <10% kalori.

<b>Tabel 12. Karakteristik Diet sehat</b>
Lemak jenuh sampai <10% kalori dan menggantinya dengan asupan lemak tak jenuh ganda
Lemak trans <1%
Natrium <2.300 mg/hari (pengurangan natrium sampai 1.500 mg/hari akan mendapatkan hasil yang lebih baik),
30-45 g serat per hari
≥200 g buah/hari (2-3 porsi)
≥200 g sayuran per hari (2-3 porsi)
Konsumsi ikan 1-2 kali per minggu (sebaiknya ikan berlemak)
30 g kacang-kacangan
Gula <10% kalori

Secara umum, jika mengikuti aturan diet yang sehat, tidak ada suplementasi tambahan yang diperlukan. Konsumsi N-3 *Polyunsaturated Fatty Acid* (PUFA) yang berasal dari minyak ikan berpotensi memiliki efek yang menguntungkan untuk menanggulangi faktor risiko PJK, khususnya untuk menurunkan trigliserida. Namun, tidak semua uji klinis randomisasi membuktikan bahwa suplementasi PUFA dapat menurunkan kejadian kardiovaskular. Sehingga, direkomendasikan untuk meningkatkan konsumsi PUFA melalui konsumsi ikan

dibandingkan dengan melalui suplemen makanan. Konsumsi ikan yang dianjurkan untuk mendapatkan dosis N-3 yang dianjurkan adalah 1-2 kali per minggu. Suplementasi diperlukan bagi mereka yang tidak dapat mengonsumsi bahan makanan sumber akibat kondisi klinis tertentu seperti alergi atau intoleransi atau tidak dapat memenuhi rekomendasi asupan ikan harian. Dari berbagai penelitian didapatkan bahwa dosis suplementasi N-3 bervariasi. Suplementasi N-3 dapat diberikan antara 1-4 gram/hari dengan mempertimbangkan faktor kebiasaan asupan makan bahan makanan sumber N-3 harian, formulasi kapsul N-3 dan penyakit penyerta.

Konsumsi diet yang sehat akan mengurangi risiko PJK. Asupan energi harus dibatasi pada energi yang dibutuhkan untuk mempertahankan (atau mencapai) massa tubuh yang sehat, yaitu  $<25\text{mg}/\text{m}^2$ . Secara umum, jika mengikuti aturan diet yang sehat, tidak ada suplementasi tambahan yang diperlukan. Konsumsi N-3 *Polyunsaturated Fatty Acid* (PUFA) yang berasal dari minyak ikan, berpotensi memiliki efek yang menguntungkan untuk menanggulangi faktor risiko PJK, khususnya untuk menurunkan trigliserida. Namun, tidak semua uji klinis randomisasi membuktikan bahwa suplementasi PUFA dapat menurunkan kejadian kardiovaskular. Sehingga direkomendasikan untuk meningkatkan konsumsi PUFA melalui konsumsi ikan dibandingkan dengan melalui suplemen makanan.

c. **Aktivitas Fisik**

Aktivitas fisik rutin berhubungan dengan penurunan morbiditas dan mortalitas kardiovaskular pada pasien PJK. Latihan aerobik perlu diberikan pada pasien dengan PJK sebagai program rehabilitasi jantung. Pasien dengan riwayat IMA (Infark Miokard Akut), BPAK, IKP, APS, gagal jantung kronis yang stabil, harus melaksanakan latihan aerobik intensitas sedang-berat  $\geq 3$  kali seminggu dan 30 menit setiap sesi. Pada pasien PJK yang signifikan dan bukan kandidat untuk dilakukan revaskularisasi, latihan fisik menjadi

alternatif untuk memperbaiki gejala dan meningkatkan prognosis.

d. Aktivitas Seksual

Aktivitas seksual berkaitan dengan beban latihan mencapai 6 Metabolic Equivalent (MET) (1 MET=3.5 konsumsi Oksigen/kg/menit) tergantung kepada tipe aktivitas. Aktivasi simpatis untuk rangsangan seksual mungkin dapat meningkatkan tekanan darah dan laju jantung lebih dari yang diperkirakan pada saat pengukuran latihan. Aktivitas seksual dapat mencetuskan iskemia, dan nitrogliserin sebelum hubungan seksual dapat membantu, begitu pula untuk aktivitas lain. Pasien dengan angina ringan, pasien yang telah sukses menjalani revaskularisasi koroner, dan pasien dengan NYHA (*New York Heart Association*) kelas I secara umum tidak memerlukan evaluasi khusus sebelum kembali melakukan aktivitas seksual. Pasien dengan gejala yang lebih parah, termasuk angina sedang, perlu melakukan uji latih jantung untuk meningkatkan kapasitas latihan dan mengurangi konsumsi oksigen miokard selama aktivitas seksual. Disfungsi ereksi berkaitan dengan faktor risiko kardiovaskular dan lebih sering dijumpai pada pasien PJK. Hal yang menyebabkan disfungsi ereksi pada penderita PJK adalah karena adanya disfungsi endotel dan kemungkinan akibat obat antihipertensi, khususnya penyekat beta dan thiazid meningkatkan risiko disfungsi ereksi. Intervensi pola hidup dan farmakologis, termasuk menurunkan massa tubuh, latihan fisik, berhenti merokok, dan terapi statin dapat memperbaiki disfungsi ereksi. Terapi farmakologis dengan menggunakan inhibitor PDE5 (*Phosphodiesterase 5*) efektif, aman, dan dapat ditoleransi pada pasien APS. Pasien risiko rendah seperti yang sudah didefinisikan sebelumnya, dapat menerima inhibitor PDE5 tanpa pemeriksaan jantung. Penggunaan nitrat bersamaan dengan inhibitor PDE5 merupakan kontraindikasi absolut karena memiliki efek sinergi dalam vasodilatasi dan dapat menyebabkan hipotensi dan kegagalan hemodinamik. Inhibitor PDE5 tidak direkomendasikan pada pasien hipotensi

dengan gagal jantung berat (NYHA III-IV), angina refrakter, maupun kejadian kardiovaskular dalam waktu dekat. Pasien harus diinformasikan mengenai interaksi obat yang berbahaya jika dikonsumsi dengan nitrat. Jika pasien yang mengkonsumsi inhibitor PDE5 mengalami nyeri dada, nitrat tidak boleh diberikan dalam 24 jam pertama (untuk sildenafil, vardenafil) dan hingga 48 jam pertama (untuk tadalafil).

e. Manajemen Massa Tubuh

Berat Badan (BB) berlebih dan obesitas berhubungan dengan peningkatan risiko kematian pada PJK. Penurunan BB direkomendasikan pada pasien dengan BB yang berlebih (*overweight*) dan obesitas, untuk mendapatkan beberapa efek yang menguntungkan seperti penurunan tekanan darah, perbaikan dislipidemia, dan metabolisme glukosa. Adanya gejala *sleep apnea* harus ditelusuri, khususnya pada pasien obesitas. *Sleep apnea* berhubungan dengan peningkatan mortalitas dan morbiditas kardiovaskular.

Tujuan umum manajemen BB minimal adalah mencegah terjadinya peningkatan BB, menurunkan BB, dan mempertahankan BB untuk jangka panjang. Pengukuran BB, Indeks Massa Tubuh (IMT) dan lingkar perut selain diukur saat awal asesmen untuk menentukan derajat *overweight* dan obesitas, seharusnya juga diukur saat pemantauan untuk menilai efikasi tata laksana penurunan BB.

Efek primer yang diharapkan dari penurunan BB adalah perubahan pada kadar gula darah puasa, trigliserida, dan kolesterol. Pasien yang mengalami penurunan BB sebanyak 5-10% menunjukkan penurunan kadar trigliserid, kolesterol total, dan *low-density lipoprotein* (LDL) yang signifikan. Penurunan BB >10% menunjukkan hasil yang jauh lebih signifikan lagi. Penurunan BB sebesar 5-10% menghasilkan perbaikan terhadap faktor risiko kardiovaskular, dan semakin banyak penurunan BB yang dapat dicapai, maka perbaikan faktor risiko akan lebih besar lagi.

Berat badan berlebih dan obesitas berhubungan dengan peningkatan risiko kematian pada PJK. Penurunan massa tubuh direkomendasikan pada pasien yang berlebih

(*overweight*) dan obesitas, untuk mendapatkan beberapa efek yang menguntungkan seperti penurunan tekanan darah, perbaikan dislipidemia, dan metabolisme glukosa. Adanya gejala *sleep apnea* harus ditelusuri, khususnya pada pasien obesitas. *Sleep apnea* berhubungan dengan peningkatan mortalitas dan morbiditas kardiovaskular.

f. Tata Laksana Lipid

Dislipidemia harus ditata laksana sesuai dengan panduan dislipidemia, melalui intervensi pola hidup dan farmakologis. Pasien PJK memiliki risiko yang sangat tinggi untuk kejadian kardiovaskular dan pengobatan statin harus dipertimbangkan. Target kadar LDL adalah <70 mg/dL atau penurunan LDL >50% jika konsentrasi target tidak tercapai. Pada sebagian besar pasien, hal ini dapat dicapai dengan monoterapi statin. Intervensi lain (fibrat, resin, asam nikotinat, ezetimibe) dapat menurunkan LDL namun tidak memiliki manfaat dalam luaran klinis pasien, walaupun peningkatan TG dan HDL (*High Density Lipoprotein*) yang rendah berhubungan dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular, bukti uji klinis tidak cukup kuat untuk membuatnya menjadi target terapi. Untuk pasien yang menjalani IKP untuk APS, atorvastatin dosis tinggi dapat menurunkan frekuensi infark miokardium peri-prosedural pada pasien yang baru menerima statin, maupun pasien yang telah lama mengonsumsi statin. Sehingga, pemberian statin intensitas tinggi sebelum dilakukan IKP perlu dipertimbangkan.

Lemak tidak jenuh dan lemak trans berhubungan dengan meningkatkan kadar kolesterol LDL dan meningkatkan risiko penyakit jantung. Mengganti asupan lemak jenuh dengan karbohidrat kompleks lebih baik daripada karbohidrat sederhana. Pasien dapat dianjurkan untuk mengganti konsumsi *butter*, mentega, minyak kelapa dengan minyak zaitun murni dan kanola dengan tetap mengurangi asupan lemak total.

g. Hipertensi

Peningkatan tekanan darah merupakan faktor risiko mayor untuk PJK, gagal jantung, stroke, dan gagal ginjal. Terdapat bukti yang kuat untuk mempertahankan tekanan darah sistolik <140 mmHg dan diastolik <90 mmHg pada pasien APS dengan hipertensi.

Diet untuk pasien hipertensi, fokus pada pengurangan konsumsi natrium. Diet DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) menunjukkan bahwa restriksi sampai asupan 2 gram per hari berhubungan dengan penurunan tekanan darah sistolik. Asupan kalium yang didapat dari konsumsi sayuran dan buah juga memiliki efek penurunan tekanan darah sehingga harus dianjurkan pada pasien hipertensi yang tidak memiliki risiko hiperkalemia. Pengurangan asupan natrium bukan hal yang mudah, secara minimal perlu disampaikan kepada pasien adalah dengan mengurangi makanan yang diproses dengan tambahan garam seperti makanan yang diasinkan, daging berbumbu dan makanan kaleng.

h. Diabetes dan Komorbid Lain

Diabetes merupakan faktor risiko kuat untuk terjadinya komplikasi kardiovaskular, meningkatkan risiko perburukan PJK, dan harus ditata laksana secara teliti, dengan target HbA1C (hemoglobin terglukasi) <7% secara umum, dan <6.5%-6.9% untuk dasar tiap individu. Kontrol gula darah harus berdasarkan pertimbangan tiap individu, tergantung pada karakteristik pasien, termasuk usia, adanya komplikasi, dan durasi terjadinya diabetes. Untuk faktor komorbid lain, tata laksana faktor risiko juga direkomendasikan, termasuk tata laksana massa tubuh sehat, latihan fisik, dan terapi statin. Target tekanan darah pada populasi diabetes dengan PJK adalah <140/85 mmHg. Pemberian ACEI (*Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor*) diperlukan karena bersifat renal protektif. Pasien dengan gagal ginjal kronis membutuhkan perhatian khusus untuk pengendalian faktor risiko. Statin pada umumnya dapat ditoleransi pada penderita gagal ginjal kronis stadium 1-2 (GFR>60-89 mL/min/1.73m<sup>2</sup>) sedangkan

pada stadium 3-5, statin dengan ekskresi ginjal minimal perlu dipilih (atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, rosuvastatin).

Intervensi diet dalam manajemen diabetes fokus pada meminimalkan jumlah karbohidrat dalam total kalori yang dibutuhkan pasien dan menganjurkan pemilihan jenis karbohidrat dengan indeksi glikemik yang rendah. *The American Diabetes Association* merekomendasikan konsumsi karbohidrat sebesar 44%-46% dari total kalori, dengan bahan makanan biji-bijian utuh (*whole grain*) dan mengurangi asupan gula sederhana. Kualitas asupan lemak juga perlu diperhatikan yaitu dengan meningkatkan asupan PUFA dan mengurangi lemak trans. Tidak mengonsumsi gula, makanan dan minuman mengandung tambahan gula perlu ditekankan pada pasien karena akan meningkatkan risiko terjadinya diabetes.

i. Faktor Psikososial

Depresi, kecemasan, dan stres umum terjadi pada pasien dengan PJK. Pasien harus dinilai secara psikososial dan diberikan penanganan yang tepat. Rujukan untuk psikoterapi, pemberian obat-obatan dan penanganan kolaboratif diperlukan untuk gejala yang signifikan dari depresi maupun ansietas. Pendekatan ini dapat menurunkan gejala dan meningkatkan kualitas hidup.

j. *External Counterpulsation* (ECP)

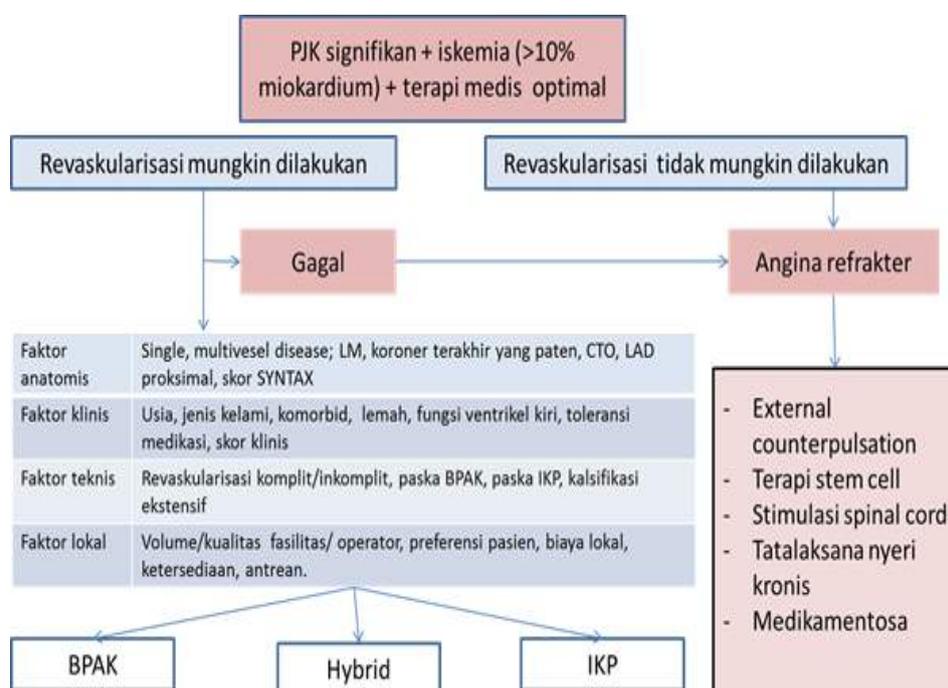
Terapi ECP merupakan sebuah teknik non-invasif dengan tujuan mengurangi gejala angina, yang dinilai objektif dari keadaan iskemik miokardium, dan peningkatan pada fungsi ventrikel kiri (sistolik dan diastolik). *European Society of Cardiology* (ESC) telah memberikan rekomendasi kelas IIa dengan *Level of Evidence B* sebagai panduan pengobatan pada pasien dengan angina pektoris refrakter (Gambar 5), di mana sebelumnya hanya mendapatkan rekomendasi IIb. Hal ini disebabkan adanya hasil-hasil penelitian yang telah menunjukkan hasil yang baik seperti pada MUST-EECP dan hasil pada *The International ECP Patient Registry* yang dipublikasikan pada tahun 2008.

Kelompok pasien yang akan mendapat manfaat dari ECP:

- 1) Pasien PJK dengan angina refrakter, sudah dalam terapi iskemia dan angina, yang tidak memungkinkan dilakukan BPAK (Bedah Pintas Arteri Koroner) ataupun IKP (Intervensi Koroner Perkutan) :
  - a) Pasien yang menolak tindakan invasif.
  - b) Pada angiografi menunjukkan aterosklerosis luas pada distal pembuluh darah.
  - c) Lesi yang tidak dapat dicapai.
  - d) Pasien dengan komorbid DM, gangguan ginjal dan penyakit paru yang dikelompokkan sebagai risiko tinggi.
  - e) Gangguan fungsi ventrikel kiri yang berat.
  - f) Berisiko tinggi BPAK.
  - g) Terjadi restenosis setelah IKP.
  - h) Oklusi *graft* pasca BPAK.
- 2) Pasien dengan kardiomiopati iskemik karena PJK:
  - a) Gagal jantung stabil dengan NYHA II dan III.
  - b) Sering dirawat karena edema paru.
  - c) Memiliki disfungsi ventrikel kiri (LVEF <35%).

Terapi ECP dikontraindikasikan pada:

- 1) Regurgitasi katup jantung yang berat.
- 2) Aneurisma aorta atau diseksi aorta.
- 3) Aritmia yang tidak terkendali (Atrial fibrilasi/flutter dan Ventrikel ekstrasistol).
- 4) Penyakit oklusi pembuluh darah ekstremitas yang berat, yang dapat menghambat aliran retrograde darah.
- 5) Keadaan tromboflebitis dan trombosis vena dalam.
- 6) Gangguan perdarahan atau pada pemakaian antikoagulan dengan hasil INR yang belum disesuaikan.
- 7) Gagal jantung yang belum terkompensasi.
- 8) Tindakan kateterisasi jantung 2 minggu terakhir untuk menurunkan risiko perdarahan pada daerah bekas tusukan pada arteri femoralis.
- 9) Keadaan hipertensi pulmonal yang berat.
- 10) Dalam masa kehamilan.



Gambar 3. Pemilihan ECP sebagai Tata laksana Pasien APS dengan Angina Refrakter

## 2. Tata Laksana Farmakologis

Tujuan pemberian tata laksana farmakologis pada pasien APS adalah untuk memperbaiki gejala dan untuk mencegah kejadian kardiovaskular. Untuk melegakan gejala angina, nitrogliserin kerja cepat dapat memberikan kelegaan sementara dari gejala angina. Obat-obatan anti-iskemia dan modifikasi pola hidup memberikan peran untuk meminimalisir eradikasi gejala dalam jangka waktu panjang (pencegahan jangka panjang). Tujuan farmakoterapi dan modifikasi pola hidup bertujuan untuk: (i) menurunkan progresi plak; (ii) menstabilkan plak dengan menurunkan inflamasi dan (iii) mencegah trombosis, ruptur plak, maupun erosi. Rekomendasi terapi farmakologis terangkum dalam Tabel 14.

Tabel 14. Rekomendasi Terapi Farmakologis Anti-Iskemia pada APS

Indikasi	Kelas	Level
Rekomendasi umum		
Terapi Medis optimal setidaknya 1 obat untuk pereda angina/iskemia + obat untuk pencegahan.	I	C

Indikasi	Kelas	Level
Direkomendasikan untuk mengedukasi pasien mengenai penyakitnya, faktor risiko dan strategi terapi.	I	C
Diindikasikan untuk mengevaluasi respons terapi setelah memberikan terapi (2-4 minggu setelah inisiasi obat).	I	C
Rekomendasi khusus		
Direkomendasikan pemberian nitrat kerja cepat.	I	B
Terapi lini pertama diindikasikan dengan pemberian penyekat beta dan atau CCB ( <i>Calcium Channel Blocker</i> ) untuk mengendalikan laju jantung dan gejala.	I	A
Jika gejala angina tidak dapat terkontrol dengan penyekat beta atau CCB, maka kombinasi penyekat beta dan CCB perlu dipertimbangkan.	Ila	C
Terapi lini pertama dengan menggunakan kombinasi penyekat beta dan CCB dapat dipertimbangkan.	Iib	B
Nitrat kerja panjang dipertimbangkan sebagai terapi lini kedua jika terapi inisial dengan penyekat beta dan/atau CCB non-DHP dikontraindikasikan, tidak dapat ditoleransi, maupun tidak adekuat dalam mengendalikan gejala angina.	Ila	B
Jika menggunakan nitrat kerja panjang, interval bebas nitrat maupun interval nitrat dosis rendah harus dipertimbangkan untuk mengurangi toleransi.	Ila	B

Indikasi	Kelas	Level
Nicorandil, ranolazine, ivabradine, atau trimetazidine harus dipertimbangkan sebagai terapi lini kedua untuk menurunkan frekuensi angina dan memperbaiki toleransi latihan, pada pasien yang tidak dapat menoleransi, memiliki kontraindikasi, maupun yang gejalanya tidak dapat dikendalikan secara adekuat dengan menggunakan penyekat beta, CCB, dan nitrat kerja panjang.	Ila	B
Pada pasien dengan laju jantung yang rendah dan tekanan darah yang rendah, ranolazine atau trimetazidine dapat dipertimbangkan sebagai terapi lini pertama untuk mengurangi frekuensi angina dan meningkatkan toleransi latihan.	Iib	C
Pada pasien tertentu, kombinasi penyekat beta atau CCB dengan obat lini kedua (ranolazine, nicorandil, trimetazidine) dapat dipertimbangkan sebagai terapi lini pertama tergantung pada laju jantung, tekanan darah, dan toleransi pada masing-masing obat tersebut.	Iib	B
Nitrat tidak direkomendasikan pada pasien dengan kardiomiopati hipertrofik obstruktif atau dengan kombinasi inhibitor fosfodiesterase.	III	B

a. Obat-obatan anti Iskemia

1) Nitrat

Nitrat menyebabkan vasodilatasi arteri dan vena, yang menjadi dasar perbaikan gejala angina. Nitrat bekerja dengan komponen aktifnya NO, dan dengan menurunkan *preload*.

- a) Nitrat kerja cepat untuk angina akut. Nitrogliserin sublingual merupakan terapi inisial standar untuk angina. Ketika gejala angina muncul, pasien harus duduk beristirahat (berdiri menyebabkan sinkop, berbaring meningkatkan aliran balik vena dan kerja jantung) dan konsumsi nitrogliserin sublingual (0,3-0,6 mg) tiap 5 menit hingga nyeri hilang atau maksimal 1,2 mg telah dikonsumsi dalam 15 menit. Nitrogliserin semprot bekerja lebih cepat. Nitrogliserin juga dapat diberikan sebagai profilaksis ketika kemungkinan akan terjadinya angina, misalnya aktivitas setelah makan, stres emosional, aktivitas seksual dan dalam cuaca dingin. Isosorbid dinitrat (5 mg sublingual) membantu menggagalkan serangan angina untuk sekitar 1 jam. Karena dinitrat membutuhkan konversi hepatic untuk menjadi mononitrat, onset (dalam 3-4 menit) lebih lambat dibandingkan nitrogliserin. Setelah pencernaan oral, efek hemodinamik dan anti-angina bertahan dalam beberapa jam.
- b) Nitrat kerja panjang untuk profilaksis angina. Nitrat kerja panjang tidak efektif secara terus menerus jika secara rutin diberikan dalam periode waktu yang lama tanpa interval tanpa-nitrat atau interval rendah-nitrat sekitar 8-10 jam (toleransi). Perburukan disfungsi endotel merupakan komplikasi potensial dari nitrat jangka panjang, sehingga pada praktiknya, penggunaan nitrat jangka panjang sebagai terapi lini pertama untuk pasien angina perlu di re-evaluasi.
- Isosorbid dinitrat (sediaan oral) sering diberikan untuk profilaksis angina. Pada penelitian dengan menggunakan plasebo sebagai kontrolnya, durasi latihan meningkat secara signifikan 6-8 jam setelah pemberian dosis oral tunggal dari 15-120 mg isosorbid dinitrat, namun hanya 2 jam ketika dosis yang sama diberikan secara berulang 4 kali sehari,

walaupun dengan konsentrasi isosorbid dinitrat yang lebih tinggi selama terapi akut. Pada penelitian multisenter dengan jumlah sampel yang besar dibuktikan bahwa dengan formulasi *extended-release* isosorbid dinitrat, dosis 2 kali sehari, dengan 40 mg di pagi hari dan diulangi 7 jam kemudian, tidak lebih baik dibandingkan dengan plasebo. Mononitrat memiliki dosis dan efek yang mirip dengan isosorbid dinitrat. Toleransi nitrat dapat dicegah dengan mengubah dosis dan waktu pemberian, sama halnya dengan sediaan *slow-release*. Jadi hanya sediaan mononitrat *rapid-release* 2 kali sehari atau dosis sangat tinggi dari *slow-release* yang memberikan manfaat anti-angina jangka panjang.

Efek samping nitrat antara lain hipotensi. Ini merupakan efek samping nitrat yang paling berbahaya. Sedangkan sakit kepala merupakan efek samping nitrat yang paling sering. Sakit kepala (aspirin dapat mengurangi gejala) dapat menyebabkan kepatuhan pasien menurun. Kegagalan terapi nitrat dapat terjadi akibat resistensi nitrat dan toleransi nitrat. Beberapa obat dapat berinteraksi dengan nitrat, misalnya potensiasi efek vasodilator oleh penghambat kanal kalsium. Hipotensi berat dapat terjadi dengan pemberian bersamaan dengan inhibitor PDE5 untuk pengobatan disfungsi ereksi atau hipertensi paru. Jika tidak sengaja atau sudah pasien terlanjur mengonsumsi kombinasi inhibitor PDE5 dan nitrat, maka agonis adrenergik alfa dan epinefrin diperlukan. Nitrat juga tidak boleh diberikan bersamaan penyekat alfa adrenergik.

2) *B-Blocker* (Penyekat Beta).

Penyekat beta dapat bekerja secara langsung ke jantung untuk menurunkan laju jantung, kontraktilitas, konduksi atrioventrikular dan aktivitas ektopik.

Pemberian penyekat beta juga dapat meningkatkan perfusi area iskemia dengan memperpanjang diastolik dan meningkatkan resistensi vaskular pada area non-iskemia. Pada pasien *post* miokard infark, penyekat beta menurunkan 30% risiko kematian kardiovaskular dan infark miokard. Penyekat beta juga bersifat protektif pada pasien APS, namun masih belum ada bukti uji klinis dengan kontrol plasebo. Penyekat beta efektif untuk mengendalikan angina dinduksi aktivitas, meningkatkan kapasitas latihan, dan mengurangi episode iskemia simptomatis dan non-simptomatis. Dalam mengendalikan angina, penyekat beta dan penyekat kanal kalsium memiliki kemiripan. Penyekat beta dapat dikombinasikan dengan dihidropiridin untuk mengendalikan angina. Kombinasi terapi penyekat beta dengan verapamil dan diltiazem harus dihindari karena risiko bradikardi dan blok AV. Terdapat bukti-bukti yang menyatakan bahwa penggunaan penyekat beta untuk pasien pasca infark miokard atau gagal jantung bermanfaat untuk memperbaiki prognosis, dan penyekat beta direkomendasikan sebagai terapi antiangina lini pertama pada penderita APS tanpa kontraindikasi. Nevibolol dan bisoprolol sebagian disekresikan oleh ginjal, sedangkan carvedilol dan metoprolol dimetabolisme oleh hepar, sehingga lebih aman diberikan pada pasien dengan penurunan fungsi ginjal.

3) Penyekat Kanal Kalsium/ *Calcium Channel Blocker* (CCB)

CCB bekerja sebagai vasodilator dan untuk menurunkan resistensi vaskular perifer. CCB diklasifikasikan menjadi CCB dihidropiridin (DHP) dan non-dihidropiridin (non-DHP). CCB secara selektif menghambat pembukaan kanal-L pada sel otot polos dan pada miokardium. Perbedaan DHP dan non-DHP adalah pada lokasi ikatannya dengan porus kanal kalsium dan selektivitas pada pembuluh darah lebih besar pada DHP (amlodipine, nifedipine, dan felodipine). Non-DHP

menghambat nodus dan cenderung menurunkan laju jantung dan sebagai antiangina.

a) Non-DHP

Verapamil dapat digunakan untuk berbagai jenis angina (angina diinduksi aktivitas, vasospastik, dan angina tidak stabil), takikardi supraventrikel, dan hipertensi. Bukti-bukti menunjukkan keamanan penggunaannya, namun dengan risiko blok jantung, bradikardia, dan gagal jantung. Dibandingkan dengan metoprolol, kemampuan anti-anginanya sama. Dibandingkan dengan atenolol dalam tata laksana hipertensi dengan PJK, verapamil memiliki angka kejadian diabetes yang lebih rendah, dan serangan angina yang lebih rendah, juga memiliki kejadian depresi psikologis yang lebih rendah. Kombinasi penyekat beta dengan verapamil tidak dianjurkan. Diltiazem memiliki risiko efek samping yang rendah, dan memiliki keunggulan dibandingkan dengan verapamil dalam penanganan angina. Seperti verapamil, diltiazem bekerja sebagai vasodilator perifer, meredakan konstiksi koroner yang diinduksi aktivitas, memiliki efek inotropik negatif, dan inhibisi nodus jantung. kombinasinya dengan penyekat beta juga tidak dianjurkan.

b) Dihidropiridin (DHP)

*Nifedipine* kerja panjang merupakan vasodilator arteri kuat dengan beberapa efek samping. Pada uji *ACTION* (uji klinis skala besar menggunakan plasebo sebagai kontrol), nifedipine jangka panjang dinyatakan aman untuk APS dan mengurangi kebutuhan angiografi koroner dan intervensi kardiovaskular. Kontraindikasi nifedipine (stenosis aorta berat, kardiomiopati obstruktif, gagal jantung) dan kombinasinya dengan penyekat beta dengan hati-hati, pada umumnya aman. Efek samping vasodilatasi termasuk sakit kepala dan edema

tungkai. Amlodipin memiliki waktu paruh yang panjang dan toleransi yang baik. Sehingga pemberian amlodipin sehari sekali sebagai anti-angina dan antihipertensi bisa digunakan. Efek sampingnya pada umumnya adalah edema tungkai. Pada pasien PJK dan tekanan darah normal, amlodipin mengurangi kejadian kardiovaskular dalam uji klinis 24 bulan. Iskemia diinduksi aktivitas lebih efektif dengan kombinasi amlodipin dan penyekat beta.

4) Ivabradine

Ivabradine merupakan obat untuk menurunkan laju jantung, dan secara selektif menghambat aliran nodus sinus 1(f) *pacemaker*, sehingga mengurangi kebutuhan oksigen tanpa efek inotropik maupun efek pada tekanan darah. Ivabradine dapat digunakan untuk pasien APS yang intoleran atau tidak cukup dikendalikan dengan penyekat beta, dan yang laju jantungnya melebihi 60 kali per menit (irama sinus). Ivabradine sama efektifnya dengan atenolol dan amlodipine pada pasien APS; penambahan ivabradine 7,5 mg 2 kali sehari pada pemberian terapi atenolol menyebabkan pengendalian laju jantung dan gejala angina yang lebih baik. Pada uji klinis *BEAUTIFUL*, ivabradine menurunkan kematian kardiovaskular, dan hospitalisasi akibat infark miokardium dan gagal jantung. Efeknya lebih besar pada pasien dengan laju jantung  $\geq 70$  kali per menit. Sehingga ivabradine merupakan obat anti-angina yang efektif secara independen, maupun dengan kombinasi penyekat beta.

5) Nicorandil

Nicorandil merupakan nitrat derivat dari nicotinamide yang dapat digunakan untuk pencegahan dan pengobatan jangka panjang angina, dan dapat ditambahkan setelah pemberian penyekat beta dan CCB. Nicorandil mendilatasi arteri koroner epikardium dan menstimulasi kanal Kalium sensitif-ATP ( Adenosine

Triphosphate) pada otot polos pembuluh darah. Penggunaan nicorandil oral jangka panjang dapat menstabilisasi plak koroner pada pasien APS. Efek samping yang dapat terjadi antara lain: ulkus oral, usus, dan perianal.

6) Trimetazidine

Trimetazidine merupakan modulator metabolik anti-iskemia dengan efikasi anti-anginal yang mirip dengan propranolol pada dosis 20 mg 3 kali sehari. Laju jantung dan puncak latihan tidak berubah pada kelompok uji trimetazidine, sehingga trimetazidine dijelaskan memiliki kerja anti-iskemia non-mekanis. Penggunaan trimetazidine 35 mg 2 kali sehari dengan kombinasi penyekat beta (atenolol) memperbaiki iskemia miokardium, namun masih dikontraindikasikan untuk penyakit Parkinson dan gangguan motorik lain. Pada penderita diabetes, trimetazidine memperbaiki HbA1C dan glikemia. Penggunaannya pada APS belum diteliti secara luas.

7) Ranolazine

Ranolazine merupakan inhibitor selektif untuk aliran natrium dengan efek metabolik dan anti-iskemia. Dosis 500-2.000 mg per hari mengurangi angina dan meningkatkan kapasitas latihan tanpa mengubah laju jantung maupun tekanan darah. Konsentrasi ranolazine plasma meningkat dengan inhibitor sitokrom P3A (CYP3A), seperti diltiazem, verapamil, antibiotik makrolida, jus anggur. Klirens ranolazine berkurang dengan gangguan ginjal dan hepar. Ranolazine meningkatkan QTc dan penggunaannya pada pasien dengan QT yang memanjang maupun kombinasi dengan obat-obatan yang memperpanjang interval QT harus sangat berhati-hati.

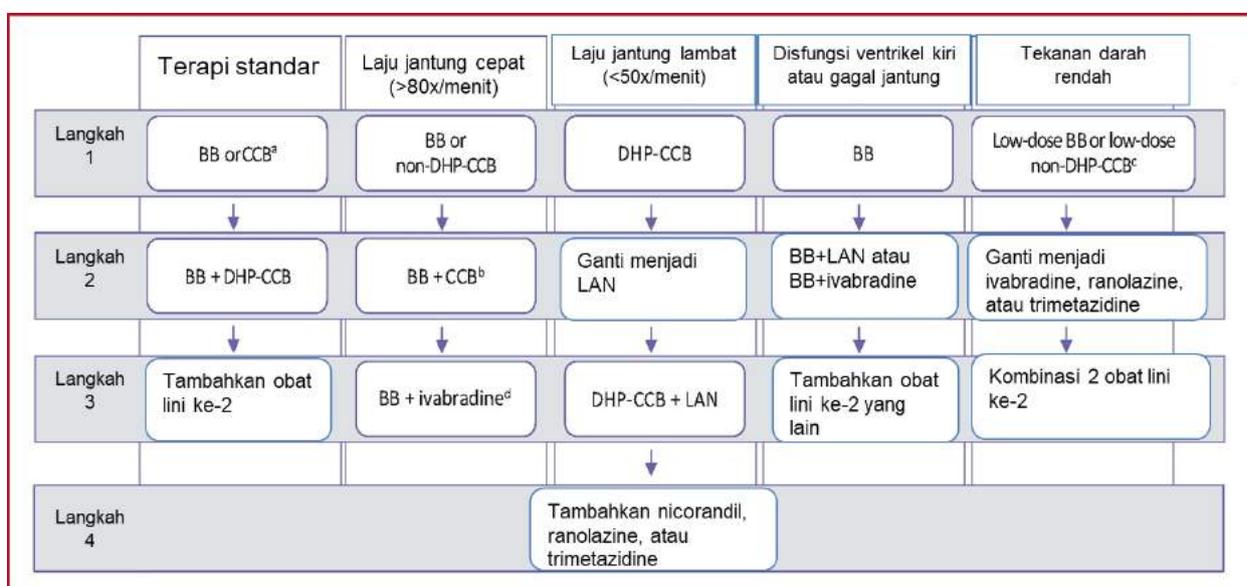
8) Allopurinol

Allopurinol merupakan inhibitor xantin oksidase yang menurunkan asam urat pada pasien dengan gout, dan juga bersifat anti-angina. Hanya terdapat sedikit

bukti klinis, namun pada uji klinis 65 pasien APS, allopurinol 600 mg/hari meningkatkan waktu depresi segmen ST dan nyeri dada. Pada pasien dengan gangguan ginjal, allopurinol dosis tinggi dapat memiliki efek toksik. Pada penderita APS yang diobati secara optimal, allopurinol mengurangi stres oksidatif vaskuler pada pasien gagal jantung dengan ATP yang baik.

9) Molsidomine

Molsidomine merupakan donor NO secara langsung, dan memiliki efek anti-iskemia yang mirip dengan isosorbid dinitrat. Pemberian jangka panjang sehari sekali 16 mg, sama efektifnya dengan pemberian 2 kali sehari 8 mg.



Gambar 4. Tata laksana Pemberian anti-iskemia pada pasien angina pectoris stabil (diadaptasi dari panduan ESC 2019)

b. Pasien dengan Hipotensi

Pasien dengan tekanan darah yang rendah dapat diberikan mulai dosis rendah, dengan preferensi penggunaan obat yang terbatas efeknya pada tekanan darah, seperti ivabradine (pada ritme sinus), ranolazine atau trimetazidine.

c. Pasien dengan Bradikardia

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa peningkatan laju jantung istirahat merupakan faktor risiko independen yang kuat untuk perburukan pada pasien APS. Terdapat

hubungan yang linear antara laju jantung istirahat dengan kejadian kardiovaskular. Manfaat klinis didapatkan dengan penurunan laju jantung <60 kali per menit, dan merupakan target penting dalam tata laksana pasien APS. Pasien dengan laju jantung yang rendah harus diperlakukan berbeda. Obat-obatan penurun laju jantung (penyekat beta, ivabradine, CCB) harus dihindari atau digunakan dengan berhati-hati, dan jika diperlukan dimulai pada dosis rendah. Obat-obat anti-angina yang tidak memiliki efek menurunkan laju jantung lebih dipilih untuk digunakan pada pasien kelompok ini.

## G. Pencegahan

### 1. Antiplatelet

Antiplatelet menurunkan agregasi platelet dan dapat mencegah pembentukan trombus. Aspirin dosis rendah merupakan pilihan dan Clopidogrel (CPG) dapat dipertimbangkan untuk beberapa pasien. Penggunaan antiplatelet berhubungan dengan peningkatan risiko perdarahan.

#### a. Aspirin dosis rendah

Aspirin tetap menjadi pengobatan pencegahan untuk trombosis arteri. Aspirin bekerja dengan menghambat COX-1 (siklooksigenase) secara ireversibel sehingga menurunkan produksi tromboksan dan mencegah agregasi platelet, dengan dosis kronis  $\geq 75$  mg/hari. Berbeda dengan efek antiplatelet, efek samping gastrointestinal aspirin meningkat dengan peningkatan dosisnya. Rasio optimal risiko dan manfaatnya berada pada dosis 75-150 mg/hari.

#### b. Inhibitor P2Y12

Inhibitor P2Y12, termasuk thienopyridine bekerja sebagai antagonis reseptor ADP, yaitu P2Y12, sehingga menghambat agregasi platelet. Clopidogrel dianjurkan sebagai lini ke-2, khususnya untuk penderita yang intoleran terhadap aspirin. Prasugrel dan ticagrelor merupakan antagonis P2Y12 yang memiliki efek inhibisi platelet yang lebih besar dan berhubungan dengan penurunan kejadian kardiovaskular dibandingkan dengan clopidogrel pada penderita sindroma koroner akut, namun belum ada uji klinis yang mengevaluasi manfaat obat ini pada pasien APS. Belum ada bukti yang

menyatakan manfaat pada pasien APTS (Angina Pektoris Tidak Stabil) dan IMA-NEST (Infark Miokard Akut Non-ST Elevasi) yang telah stabil.

c. Kombinasi Antiplatelet

Pengobatan antiplatelet ganda yang mengombinasikan aspirin dan thienopiridine merupakan standar penatalaksanaan pasien dengan sindrom koroner akut, termasuk setelah fase akut, ketika pasien telah stabil maupun pada pasien APS yang telah menjalani IKP. Antiplatelet ganda tidak menunjukkan manfaat pada pasien dengan penyakit vaskular yang stabil maupun yang berisiko kejadian aterotrombosis. Kombinasi terapi antiplatelet juga telah diteliti dengan antagonis *protease activated receptor type 1* (PAR-1). Kematian kardiovaskuler, infark miokardium, dan stroke berkurang secara signifikan dengan tambahan vorapaxar pada terapi antiplatelet standar pada pasien APS, dan manfaat ini nampak pada pasien pasca infark miokardium. Namun, risiko perdarahan meningkat hingga risiko sedang-berat, termasuk risiko perdarahan intrakranial. Jadi, berdasarkan analisis *post-hoc*, terapi kombinasi antiplatelet mungkin bermanfaat hanya pada pasien tertentu yang memiliki risiko tinggi untuk kejadian kardiovaskular, namun tidak direkomendasikan secara sistematis pada semua pasien APS.

Tabel 15 pilihan obat anti-platelet ganda dengan kombinasi anti-trombosis pada pasien yang memiliki kejadian iskemik tinggi maupun sedang, dan tidak memiliki risiko perdarahan yang tinggi.

Pilihan Obat	Dosis	Indikasi	Peringatan
Clopidogrel	75 mg	Pasien paska infark miokardium yang dapat menoleransi	

Pilihan Obat	Dosis	Indikasi	Peringatan
		penggunaan obat anti-platelet ganda selama 1 tahun	
Prasugrel	10 mg 1x sehari atau 5 mg 1x sehari, bila massa tubuh <60kg atau usia > 75 tahun	Pasien paska revaskularisasi akibat infark miokardium yang dapat menoleransi penggunaan obat anti-platelet ganda selama 1 tahun	Usia > 75 tahun
Rivaroxaban	2.5 mg 2 kali sehari	Pasca infark miokardium > 1 tahun atau PJK multivesel	Klirens kreatinin 15-29 mL/menit
Ticagrelor	60 mg 2 kali sehari	Pasien pasca infark miokardium yang dapat menoleransi penggunaan anti-platelet ganda selama 1 tahun	

d. Respon yang minimal terhadap antiplatelet

Respon terhadap anti-platelet bervariasi pada tiap individu, tergantung pada kepatuhan akselerasi *turnover* platelet, interaksi obat, dan karakteristik pasien (usia, jenis kelamin, diabetes) dan polimorfisme (sitokrom P450 2C19,

*ATP-binding cassette sub-family B member 1* untuk CPG). Pengaruh variasi genetik terhadap respon antiplatelet telah ditemukan pada subjek dengan sindroma koroner akut, namun belum ditemukan pada pasien APS. Belum ada rekomendasi untuk pemeriksaan genetik pada pasien APS.

## 2. Antikoagulan

### a. Antikoagulan pada pasien dengan ritme sinus

Anti-koagulan menghambat pembentukan thrombin, yang memegang peranan penting dalam proses koagulasi dan aktivasi platelet. Antikoagulan menurunkan risiko kejadian trombosis arteri. Kombinasi terapi antiplatelet dan antikoagulan dosis standar dari warfarin atau apixaban untuk pencegahan sekunder setelah sindroma koroner akut berkaitan dengan ketidakseimbangan manfaat dan komplikasi perdarahan.

Namun, penggunaan rivaroxaban dosis rendah (2.5 mg 2 kali sehari) menurunkan kejadian infark miokardium, stroke, dan kematian akibat penyakit kardiovaskular pada pasien stabil yang ditata laksana dengan aspirin dan clopidogrel setelah sindroma koroner akut. Pada penelitian COMPASS (*Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies*), kombinasi rivaroxaban dengan aspirin dibandingkan dengan aspirin saja, dan dengan rivaroxaban 5 mg 2 kali sehari saja, menunjukkan penurunan kejadian iskemia dengan peningkatan risiko perdarahan yang didominasi perdarahan non-fatal, pada pasien sindroma koroner kronik.<sup>18</sup> Penurunan risiko kejadian kardiovaskular semakin besar pada populasi diabetes, penyakit arteri perifer, dan penyakit gagal ginjal sedang, juga pada perokok.

### b. Antikoagulan pada pasien dengan fibrilasi atrium

Terapi antikoagulan direkomendasikan pada pasien dengan fibrilasi atrium dan sindroma koroner kronis untuk menurunkan risiko stroke iskemik dan kejadian iskemik lainnya. Penggunaan antikoagulan pada pasien dengan fibrilasi atrium menunjukkan keunggulan dibandingkan dengan monoterapi aspirin maupun clopidogrel, berdasarkan pemberian antiplatelet ganda untuk pencegahan stroke,

sehingga diindikasikan untuk kondisi ini. Penggunaan *Novel Oral Anti-coagulant* (NOAC) lebih dianjurkan dibandingkan dengan *Vitamin K antagonist* (VKA).

Pada tata laksana peri-prosedural, direkomendasikan untuk menghindari penghentian sementara dari pemberian VKA, jika memungkinkan, direkomendasikan penghentian NOAC selama 12-48 jam sebelum IKP elektif, bergantung pada fungsi ginjal dan regimen NOAC-nya. Akses radial lebih dianjurkan dengan UFH periprocedural baik pada dosis standar (70-100 U/kg) atau, pada pasien dengan penghentian VKA sementara, pada dosis yang lebih rendah, yaitu 30-50 U/kg. Premedikasi dengan aspirin 75-100mg per hari direkomendasikan, dan clopidogrel (300-600 mg dosis awal, bila tidak dalam terapi rumatan) direkomendasikan prasugrel atau ticagrelor. Pada pasien yang mendapatkan VKA, aspirin, dan clopidogrel paska IKP, harus memiliki target INR dalam rentang 2,0-2,5.

Pada penelitian AGUSTUS (studi klinis terandomisasi yang membandingkan keamanan apixaban dengan VKA dan aspirin, dengan aspirin plasebo pada pasien dengan fibrilasi atrium dan PJK) ditemukan bahwa apixaban berhubungan bermakna dengan perdarahan mayor maupun perdarahan non-major yang relevan dibandingkan dengan VKA, dan bahwa aspirin dibanding dengan plasebo, berhubungan bermakna dengan kejadian perdarahan yang lebih banyak. Kombinasi yang paling aman ada pada kombinasi apixaban dan plasebo dengan tambahan inhibitor P2Y12 clopidogrel. Sehingga, bila diperkirakan risiko trombosis dalam stent melampaui risiko perdarahan, dianjurkan penggunaan antikoagulan oral. Aspirin dan clopidogrel selama  $\geq 1$  bulan. Monoterapi antikoagulan oral secara umum direkomendasikan selama 6-12 bulan setelah IKP pada pasien dengan fibrilasi atrium.

- c. Terapi antitrombotik pada pasien dengan dan tanpa operasi jantung

Pemberian aspirin dilanjutkan pada pasien sindroma koroner kronik yang menjalani operasi jantung elektif, dan

antitrombotik lain dihentikan bergantung pada durasi dan indikasi obat. Prasugrel dihentikan  $\geq 7$  hari sebelum operasi, clopidogrel  $\geq 5$  hari sebelumnya, ticagrelor  $\geq 3$  hari sebelumnya, dan rivaroxaban, apixaban, edoxaban, dan dabigatran 1-2 hari sebelumnya, bergantung pada dosis dan fungsi ginjal. Pemberian aspirin kembali setelah operasi BPAK dapat meningkatkan patensi jaringan cangkok. Peran antiplatelet ganda atau terapi dengan aspirin dan rivaroxaban setelah BPAK menunjukkan patensi jaringan cangkok yang lebih baik dibandingkan dengan monoterapi aspirin, pada pasien angina pektoris stabil yang dilakukan BPAK elektif.

Pada pasien yang menjalani operasi non-kardiak, terdapat peningkatan risiko terjadinya infark miokard. Setelah dilakukan IKP, bila memungkinkan, direkomendasikan untuk menunda operasi elektif sampai periode pemberian antiplatelet ganda selesai. Penundaan operasi non-kardiak antara 3-6 bulan dapat dipertimbangkan.<sup>4</sup> Pilihan antiplatelet ganda dan kombinasi dengan antitrombotik dapat dilihat pada Tabel 15.

### 3. *Lipid Lowering Agents*

Pasien dengan PJK dikelompokkan menjadi kelompok yang berisiko sangat tinggi, dengan target tata laksana penurunan LDL mencapai  $\geq 50\%$  dari LDL dasar, dan target kadar LDL adalah  $< 55\text{mg/dL}$ . Bila pasien belum menggunakan statin sebelumnya, direkomendasikan untuk mendapatkan statin intensitas tinggi untuk menurunkan kadar LDL, dan bila pasien saat ini sudah mengonsumsi obat penurun LDL, direkomendasikan untuk meningkatkan intensitasnya. Latihan fisik, menu diet yang seimbang, dan pengendalian berat badan direkomendasikan untuk seluruh pasien. Suplementasi fitosterol dapat menurunkan LDL namun belum terbukti secara klinis, dan dapat juga digunakan untuk pasien dengan intoleransi terhadap statin dengan risiko kejadian kardiovaskular yang tinggi. Inhibitor PCSK-9 (*Proprotein convertase subtilisin-kexin type 9*) sangat efektif dalam menurunkan kolesterol, menurunkan kadar LDL dengan stabil ( $50\text{mg/dL}$ ). Namun, harga PCSK9 yang relatif mahal tidak dapat diterapkan pada sebagian besar fasilitas kesehatan, Pada pasien

yang menjalani IKP, atorvastatin dosis tinggi menunjukkan pengurangan frekuensi kejadian kardiovaskular periprocedural baik pada pasien yang baru mendapatkan statin, maupun pada pasien dengan terapi statin jangka panjang.

4. Obat Penghambat Sistem Renin Angiotensin Aldosterone

Inhibitor renin angiotensin menurunkan mortalitas, kejadian infark miokardium, stroke, dan gagal jantung, riwayat penyakit vaskular, risiko tinggi diabetes. ACEI patut dipertimbangkan untuk diberikan pada pasien APS, khususnya dengan tambahan faktor risiko hipertensi, fraksi ejeksi ventrikel kiri  $\leq 40\%$ , penderita diabetes dan gagal ginjal, kecuali dikontraindikasikan. Tidak semua uji klinis membuktikan bahwa ACEI menurunkan tingkat mortalitas akibat apapun, mortalitas akibat kardiovaskuler, infark miokardium non-fatal, stroke, dan gagal jantung pada pasien PJK dengan ejeksi fraksi yang masih dipertahankan. ARB (Angiotensin Receptor Blocker) dapat menjadi terapi alternatif pada pasien APS di mana ACEI diindikasikan namun tidak dapat ditoleransi oleh pasien. Tidak ada studi yang menyebutkan keunggulan penggunaan ARB dibandingkan ACEI pada APS. Penyekat aldosterone dengan spironolakton atau eplerenone direkomendasikan untuk diberikan pada pasien pasca infark miokard tanpa disfungsi renal yang signifikan atau hiperkalemia, yang telah mendapatkan dosis terapeutik ACEI dan penyekat beta, dengan LVEF  $\leq 40\%$  dan memiliki diabetes ataupun gagal jantung.

5. Obat-obatan lain

Penggunaan inhibitor COX-2 dan OAINS (*Obat Anti Inflamasi Non Steroid*) non selektif berhubungan dengan peningkatan risiko kejadian kardiovaskular. Pada pasien dengan risiko tinggi yang membutuhkan anti nyeri, direkomendasikan untuk menggunakan asetaminofen atau aspirin pada dosis minimal yang efektif, khususnya untuk terapi jangka pendek. Pereda rasa nyeri yang digunakan untuk pasien APS yaitu OAINS dengan dosis sekecil mungkin yang sudah memberikan efek, dan dapat dikombinasikan dengan aspirin dosis rendah untuk inhibisi platelet yang efektif.

Tabel 16. Rekomendasi Farmakoterapi untuk Pencegahan Kejadian Kardiovaskular

Rekomendasi	Kelas	Level
Terapi antitrombotik pada pasien dengan APS dan irama sinus		
Aspirin 75-100mg setiap hari direkomendasikan pada pasien yang sebelumnya pernah infark miokardium atau yang telah menjalani revaskularisasi.	I	A
Clopidogrel 75 mg setiap hari direkomendasikan sebagai alternatif aspirin pada pasien yang intoleransi terhadap aspirin.	I	B
Clopidogrel 75 mg setiap hari dapat direkomendasikan sebagai preferensi terhadap aspirin, pada pasien yang simptomatik maupun asimtomatik, atau dengan PAD ( <i>Peripheral Artery Disease</i> ) ataupun dengan riwayat stroke iskemia atau dengan TIA ( <i>Transient Ischemic Attack</i> ).	Iib	B
Aspirin 75-100mg dapat dipertimbangkan pada pasien tanpa riwayat infark miokardium atau revaskularisasi, namun dengan bukti definitif adanya PJK pada pencitraan.	Iib	C
Menambahkan terapi antitrombotik pada aspirin untuk pencegahan sekunder dapat dipertimbangkan pada pasien dengan risiko tinggi kejadian iskemia dan tanpa risiko perdarahan.	Iia	A
Penambahan obat antitrombotik pada aspirin untuk pencegahan sekunder jangka panjang dapat dipertimbangkan pada pasien yang setidaknya memiliki risiko peningkatan yang sedang terhadap kejadian iskemia dan tanpa risiko tinggi perdarahan.	Iib	A
Terapi antitrombotik pasca IKP pada pasien dengan APS dan irama sinus.		

Rekomendasi	Kelas	Level
Aspirin 75-100 mg setiap hari direkomendasikan setelah pemasangan <i>stent</i> .	I	A
Clopidogrel 75 mg setiap hari setelah <i>loading</i> (misalnya 600mg atau >5 hari untuk terapi lanjutan) direkomendasikan sebagai tambahan terhadap aspirin, untuk 6 bulan setelah pemasangan <i>stent</i> koroner, tidak terkecuali untuk jenis <i>stent</i> , kecuali jika durasi yang lebih singkat (1-3 bulan) diindikasikan karena perdarahan yang mengancam nyawa.	I	A
Clopidogrel 75 mg setiap hari setelah <i>loading</i> yang tepat dipertimbangkan pada pasien untuk 3 bulan pada pasien dengan risiko tinggi perdarahan yang mengancam nyawa.	Ila	A
Clopidogrel 75 mg setiap hari setelah <i>loading</i> harus dipertimbangkan selama 3 bulan pada pasien dengan risiko yang sangat tinggi untuk perdarahan yang mengancam nyawa	Iib	C
Prasugrel atau ticagrelor dapat dipertimbangkan, setidaknya sebagai terapi inisial, untuk situasi yang spesifik yang berisiko tinggi (misalnya <i>stent</i> suboptimal atau prosedur lain yang menyebabkan risiko trombosis <i>stent</i> tinggi, <i>left main</i> yang rumit, atau <i>stent</i> untuk multivesel) atau jika obat anti-platelet ganda tidak dapat digunakan karena intoleransi aspirin.	Iib	C
Terapi antitrombotik pada pasien APS dan Fibrilasi atrium		
Jika antikoagulan oral diinisiasi pada pasien dengan AF yang diindikasikan untuk mendapatkan NOAC ( <i>Novel Oral Anti-coagulant</i> ),	I	A

Rekomendasi	Kelas	Level
maka NOAC lebih dipilih dibandingkan VKA ( <i>Vitamin K antagonist</i> )		
Terapi antikoagulan oral (NOAC atau VKA dengan rentang waktu terapi >70%) direkomendasikan pada pasien dengan AF dan yang skor CHA2DS2-VASc nya $\geq 2$ pada pria dan $\geq 3$ pada wanita.	I	A
Antikoagulan oral jangka panjang dipertimbangkan pada pasien AF dan dengan Skor CHA2DS2-VASc 1 pada pria dan 2 pada wanita.	Ila	B
Aspirin 75-100 mg setiap hari (atau clopidogrel 75mg) dapat dipertimbangkan sebagai tambahan terapi antikoagulan oral pada pasien dengan AF, riwayat infark miokardium, dan yang memiliki risiko rekurensi kejadian iskemik yang tinggi yang tidak memiliki risiko perdarahan yang tinggi.	Iib	B
Terapi antitrombotik pada pasien paska IKP dengan AF atau indikasi lain dari obat antikoagulan oral		
Direkomendasikan untuk memberikan aspirin dan clopidogrel peri-prosedural pada pasien yang menjalani implantasi <i>stent</i> koroner	I	C
Pada pasien yang memenuhi syarat untuk diberikan NOAC, direkomendasikan dengan NOAC (apixaban 5 mg 2 kali sehari, dabigatran 150 mg 2 kali sehari, edoxaban 60 mg sehari sekali, atau rivaroxaban 20 mg sehari sekali) lebih dipilih dibandingkan VKA dengan kombinasi terapi antiplatelet.	I	A
Jika risiko perdarahan ditimbang lebih besar daripada trombosis dan atau stroke iskemik,	Ila	B

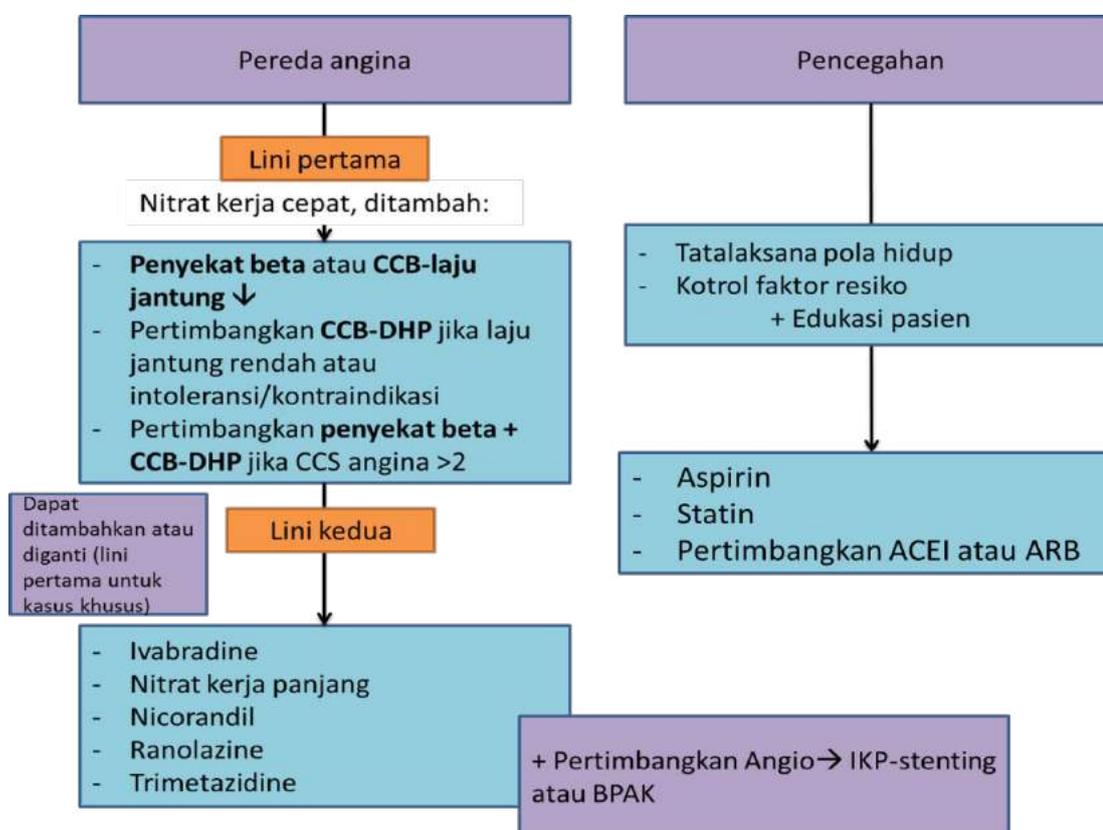
Rekomendasi	Kelas	Level
maka penggunaan rivaroxaban 15 mg sehari sekali lebih dipilih dibandingkan 20 mg sehari sekali, dengan kombinasi antiplatelet tunggal atau ganda.		
Jika risiko perdarahan ditimbang lebih besar dibanding trombosis, dabigatran 110 mg 2 kali sehari lebih direkomendasikan dibandingkan dengan dabigatran 150 mg 2 kali sehari, dengan kombinasi antiplatelet tunggal atau ganda.	Ila	B
Setelah IKP tanpa komplikasi, penghentian awal aspirin ( $\leq 1$ minggu) dan pemberian antiplatelet ganda menggunakan antikoagulan oral dan clopidogrel dapat dipertimbangkan jika risiko trombosis rendah, atau jika risiko perdarahan ditimbang lebih besar dibandingkan risiko trombosis tanpa mempertimbangkan jenis <i>stent</i> .	Ila	B
Terapi <i>triple</i> dengan menggunakan aspirin, clopidogrel, dan antikoagulan oral untuk durasi $\geq 1$ bulan dapat dipertimbangkan ketika risiko trombosis <i>stent</i> melebihi risiko perdarahan, dengan durasi total ( $\leq 6$ bulan) diputuskan berdasarkan penilaian terhadap risiko dan diputuskan saat keluar dari rumah sakit.	Ila	C
Pada pasien dengan indikasi pemberian VKA dengan kombinasi dengan aspirin dan/atau clopidogrel, dosis intensitas VKA harus diregulasi dengan teliti dengan rentang target INR ( <i>international normalized ratio</i> ) 2,0-2,5 dan dengan rentang terapi $>70\%$ .	Ila	B
Terapi ganda dengan antikoagulan oral dan ticagrelor atau prasugrel dapat dipertimbangkan sebagai alternatif terapi <i>triple</i> dengan	Iib	C

Rekomendasi	Kelas	Level
antikoagulan oral, aspirin, dan clopidogrel pada pasien dengan risiko sedang atau risiko tinggi untuk trombosis <i>stent</i> , tanpa mempertimbangkan jenis <i>stent</i> .		
Penggunaan ticagrelor atau prasugrel tidak direkomendasikan sebagai bagian dari terapi antitrombotik <i>triple</i> dengan aspirin dan antikoagulan oral.	III	C
Penggunaan PPI ( <i>Proton Pump Inhibitor</i> )		
Penggunaan PPI bersamaan direkomendasikan untuk pasien yang menerima monoterapi aspirin, antiplatelet ganda, atau antikoagulan oral tunggal yang berisiko tinggi terhadap perdarahan saluran pencernaan.	I	A
Obat penurun lipid		
Statin direkomendasikan pada semua pasien APS	I	A
Jika target tidak tercapai dengan statin dosis maksimal yang dapat ditoleransi, kombinasi dengan ezetimibe direkomendasikan.	I	B
Untuk pasien dengan risiko sangat tinggi, yang tidak mencapai target pada dosis maksimal yang dapat ditoleransi dari statin dan ezetimibe, maka kombinasi dengan inhibitor PCSK9 direkomendasikan.	I	A
ACEI		
ACEI (atau ARB) direkomendasikan jika pasien memiliki kondisi penyerta (gagal jantung, hipertensi, atau diabetes).	I	A
ACEI harus dipertimbangkan pada pasien APS	Ia	A

Rekomendasi	Kelas	Level
dengan risiko sangat tinggi terhadap kejadian kardiovaskular.		
Obat-obatan lain		
Penyekat beta direkomendasikan pada pasien dengan disfungsi ventrikel kiri atau gagal jantung sistolik.	I	A
Pada pasien dengan IMA-EST sebelumnya, terapi oral jangka panjang dengan penyekat beta harus dipertimbangkan.	Ila	B

#### H. Tata Laksana

Gambar 5 merangkum tata laksana medis untuk pasien APS. Strategi umum ini dapat dimodifikasi sesuai komorbid pasien, kontraindikasi, preferensi individu, dan biaya obat. Tata laksana medis meliputi kombinasi setidaknya 1 obat pereda angina ditambah obat-obatan untuk memperbaiki prognosis, dan penggunaan nitroglicerine sublingual untuk tata laksana nyeri dada. Direkomendasikan untuk menggunakan penyekat beta atau CCB untuk ditambahkan pada nitrat kerja cepat sebagai terapi lini pertama untuk mengendalikan laju jantung dan gejala. Jika gejala tidak terkendali, disarankan untuk mengubah ke pilihan lain dari penyekat beta atau CCB atau dengan mengombinasikan CCB DHP dengan penyekat beta. Kombinasi CCB yang menurunkan laju jantung dan penyekat beta tidak dianjurkan. Obat-obatan anti-angina lain dapat digunakan sebagai lini kedua ketika gejala tidak terkendali dengan baik. Pada pasien tertentu dengan intoleransi atau kontraindikasi terhadap penyekat beta dan CCB, obat-obatan lini kedua dapat digunakan sebagai lini pertama. Pencegahan kejadian kardiovaskular dengan optimal tercapai dengan meresepkan antiplatelet dan statin. Pada pasien tertentu penggunaan ACEI atau ARB dapat dipertimbangkan.



Gambar 5. Tata Laksana Farmakologis dan Non-farmakologis pasien APS

## I. Revaskularisasi

### 1. Intervensi Koroner Perkutan

IKP merupakan prosedur yang aman untuk diterapkan pada pasien APS khususnya pada pasien yang memiliki anatomi koroner yang sesuai. Risiko mortalitas IKP pada APS <0,5%. Efikasi IKP pada APS dibandingkan dengan terapi medis dan BPAK akan dibahas lebih lanjut dalam subab ini.

#### a. Tipe *stent* dan terapi antiplatelet ganda

*Bare Metal Stent* (BMS) memiliki rekurensi 20-30% untuk angiografi stenosis dalam 6-9 bulan setelah implantasi. *Drug Eluting Stent* (DES) mengurangi insiden restenosis angiografi dan iskemia akibat revaskularisasi berulang. DES generasi pertama memiliki manfaat yang luas, walaupun terdapat sedikit peningkatan insiden dari trombosis onset lambat yang berkaitan dengan endotelialisasi yang terlambat, dan memerlukan terapi antiplatelet ganda untuk mencegah trombosis dalam stent. Perbandingan *Sirolimus-Eluting Stent* (SES) dan *Pacitaxel-Eluting Stents* (PES) menunjukkan bahwa hasil angiografi lebih baik pada SES. DES generasi kedua (lebih tipis dan dapat dibiodegradasi dengan polimer yang

lebih biokompatibel) menunjukkan keunggulan dalam hal luaran klinis, baik keamanan maupun efikasiya jika dibandingkan dengan DES generasi pertama. DES generasi kedua direkomendasikan sebagai pilihan pada pasien APS yang tidak memiliki kontraindikasi untuk pemberian terapi antiplatelet ganda. Uji metaanalisis mengonfirmasi bahwa pra-terapi CPG pada pasien APS yang menjalani IKP elektif tidak mengurangi mortalitas maupun *Major Adverse Cardiac Events* (MACE), sebagaimana dibandingkan dengan pemberian CPG pada laboratorium kateterisasi jantung. IKP *ad-hoc* (revaskularisasi dalam prosedur yang sama) tidak dianjurkan memberikan CPG sebelum anatomi koroner diketahui. Manfaat yang didapatkan dengan pemberian antiplatelet ganda sebelum kateterisasi jantung tidak sebanding dengan risiko perdarahan yang akan didapatkan, pada populasi yang tidak memerlukan *stent* (PJK yang tidak signifikan atau PJK yang membutuhkan BPAK). Penggunaan prasugrel atau ticagrelor tidak direkomendasikan pada pasien APS yang menjalani terapi IKP, kecuali pada pasien dengan risiko yang tinggi misalnya yang telah diketahui mengalami trombosis dalam *stent*. Direkomendasikan untuk memberikan 6-12 bulan terapi antiplatelet ganda setelah pemasangan *stent* generasi pertama. Direkomendasikan untuk memberikan antiplatelet ganda pada pasien APS yang menjalani IKP menggunakan DES generasi terbaru selama 6-12 bulan, kecuali pada pasien yang memiliki risiko perdarahan yang besar, boleh diberikan 1-3 bulan.

b. Penilaian derajat stenosis

Jika pencitraan non-invasif dikontraindikasikan, tidak tersedia, maupun non-diagnostik, pengukuran FFR selama infus adenosine dapat membantu mengidentifikasi stenosis secara fungsional atau hemodinamik, termasuk iskemia, dan justifikasi revaskularisasi. Pada pasien dengan FFR >0,8, terapi medis menunjukkan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan revaskularisasi cepat. *Fractional Flow Reserve*, walaupun umumnya tidak bermanfaat untuk setiap lei derajat tinggi (>90% pada angiografi), yang secara praktis

pasti memiliki  $FFR \leq 0,8$ , dapat membantu memutuskan waktu dilakukannya revaskularisasi dalam kondisi klinis yang tidak menentu. Pengukuran FFR pada penderita *multivessel disease* dapat mengubah pemilihan strategi (IKP atau BPAK) dan revaskularisasi berdasarkan penilaian fungsional dari stenosis pada lokasi koroner kritis. Situasi kritis lain untuk dilakukannya revaskularisasi adalah stenosis pada LM (*Left Main*). FFR juga dapat bermanfaat untuk pasien pasca SKA. Setelah lesi penyebabnya disembuhkan, pasien dipertimbangkan sebagai pasien yang stabil. Pencitraan non-invasif segera setelah fase akut bisa jadi tidak memungkinkan, kontraindikasi, maupun berbahaya.

Penggunaan *Intravascular Ultrasound* (IVUS) telah banyak diteliti pada pasien APS dengan berbagai lesi. Tidak seperti FFR, IVUS merupakan modalitas pencitraan diagnostik dan tidak menghasilkan penilaian untuk keparahan fungsional dari stenosis. IVUS lebih bagus dibandingkan dengan FFR, karena dapat menampilkan karakterisasi dari lesi dari ukuran dan komposisi plak dan dapat mengendalikan ekspansi plak. *Optical Coherence Tomography* (OCT) telah dikembangkan sebagai modalitas pencitraan intrakoroner dengan resolusi yang tinggi ( $<10\mu\text{m}$ ) dapat memberikan penilaian secara detail dari komponen yang superfisial, termasuk ketebalan *fibrous cap* dan plak lipid. Kegunaan OCT pada pasien APS dengan plak yang rentan belum ditegaskan.

2. Bedah Pintas Arteri Koroner
  - a. Cangkok arteri vs cangkok vena

Selama 25 tahun terakhir, teknik prinsip BPAK adalah dengan menggunakan arteri mammaria interna ke arteri koroner LAD (*Left Anterior Descending*) dengan tambahan cangkok vena sebagaimana dibutuhkan. Teknik ini memiliki perbaikan dalam pertahanan hidup dan penurunan insiden infark miokardium, angina yang rekuren, dan kebutuhan revaskularisasi berulang. Beberapa studi angiografi telah mengkonfirmasi keunggulan cangkok arteri mammaria interna dibandingkan cangkok vena baik pada fase awal maupun

akhir setelah BPAK. Cangkok arteri mamaria interna bilateral tidak meningkatkan mortalitas dini pasca-operasi dan atau morbiditas. Tidak terdapat perbedaan signifikan dalam survival 10 tahun, insiden infark miokardium, kematian maupun stroke pada kelompok pasien dengan cangkok arteri mamaria interna bilateral dibandingkan dengan cangkok arteri mamaria interna tunggal, namun terdapat peningkatan insiden sedikit lebih besar pada kelompok cangkok arteri mamaria interna bilateral dalam rekonstruksi luka bekas operasi pada sternum akibat dehiscensi (1,9% vs 0,6%). Arteri radialis juga telah diajukan sebagai cangkok arteri kedua. Penelitian menunjukkan bahwa patensi arteri radialis lebih superior secara signifikan dan setara dengan cangkok vena. Tingkat patensi cangkok vena saphena magna sedikit lebih rendah pada operasi *off-pump* dan ketika diambil menggunakan endoskopi dibandingkan dengan menggunakan teknik terbuka. Kenyataannya, cangkok vena lebih luas digunakan dibandingkan dengan cangkok arteri (kecuali pada kasus cangkok arteri mamaria interna ke arteri koroner LAD).

b. Pembedahan dengan dan tanpa pompa

Pembedahan *off-pump* telah dilakukan sekitar 3 dekade lalu. Beberapa penelitian dan metaanalisis menunjukkan bahwa tidak terdapat mortalitas yang signifikan dengan penggunaan metode *off-pump*, terdapat penurunan angka stroke, transfusi, operasi ulang, dan perdarahan perioperatif dan komplikasi *post-operatif*. Uji klinis skala besar (ROOBY (*Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass*) dan CORONARY (*The CABG Off- or On-Pump Revascularization Study*) menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada luaran prier selama 30 hari. Uji ROOBY mengungkapkan luaran yang lebih buruk pada *off-pump* (9,9% vs 7,4%), sedangkan uji CORONARY masih belum melaporkan hasilnya saat panduan ini dibuat.

J. Revaskularisasi vs Medikamentosa

1. Pasca Infark miokard

Studi *Swiss Interventional Study on Silent Ischaemia Type II* (SWISSI II) meneliti pasien dengan riwayat IMA-EST maupun IMA-

NEST, dan membandingkan terapi IKP dengan terapi medikamentosa pada pasien yang stabil dengan iskemia miokardium yang tidak bergejala. Dalam periode 10 tahun, kejadian bebas kematian kardiovaskular dan infark miokardium non-fatal maupun revaskularisasi secara signifikan ditemukan pada kelompok IKP. IKP juga secara signifikan menurunkan kecepatan kematian kardiovaskular dan kematian akibat sebab apapun. Bukti objektif iskemia juga ditemukan pada kelompok yang menjalani revaskularisasi. Uji DANAMI membandingkan pertanggung jawaban strategi invasif IKP atau BPAK pada 503 pasien yang mengalami iskemia miokardium yang telah mendapatkan terapi trombolisis pada infark miokardium pertamanya. *Stress test* dilakukan saat pasien pulang, dan angiografi dilakukan dalam 2 minggu setelah *stress test*. Pasien dengan APTS telah dieksekusi. Hasilnya, angina dan iskemia terdapat pada 25%, angina saja pada 16%, dan 57% memiliki iskemia stabil pada *stress test*. Setelah diikuti selama 2,5 tahun, strategi invasif terbukti berhubungan dengan penurunan insiden re-infark dan gejala angina yang lebih jarang. Hal ini tercatat pada pasien dengan iskemia simtomatis maupun non-simtomatis. Sebaliknya, pada uji *Occluded Artery Trial (OAT)*, IKP rutin 28 hari setelah infark miokardium tidak menunjukkan manfaat untuk mengurangi kematian, re-infark, maupun gagal jantung pada 4 tahun berikutnya. Studi-studi terkini menunjukkan IKP awal menurunkan kematian maupun kejadian infark miokard.

## 2. Disfungsi ventrikel kiri

Secara umum, revaskularisasi meningkatkan angka harapan hidup pada pasien dengan klinis yang lebih berat, khususnya jika disertai disfungsi ventrikel kiri. Disfungsi ventrikel kiri telah diketahui sebagai indikator kuat untuk prognosis yang buruk. Beberapa studi menunjukkan bahwa harapan hidup lebih baik pada pasien yang menjalani BPAK dibandingkan dengan pemberian medikamentosa saja pada pasien disfungsi sistolik ringan-sedang. Uji klinis CASS yang membandingkan BPAK vs medikamentosa menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan signifikan dari harapan hidup, kecuali pada pasien dengan fraksi ejsi 0,35-0,49, dan berkaitan dengan 3 *vessel disease*. Uji klinis

*Surgical Treatment for Ischaemic Heart Failure (STICH)* menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan dalam tahun pada kelompok BPAK vs terapi medis optimal pada populasi fraksi ejeksi yang lebih rendah lagi (<0,35).

3. Iskemia luas

Studi observasional dari uji CASS dan metaanalisis menunjukkan manfaat BPAK pada pasien *3 vessel disease* (atau LM disease), namun tidak ada perbedaan pada 1 atau *2 vessel disease*, kecuali pada pasien dengan keterlibatan LAD proksimal dengan tambahan 1 arteri koroner mayor lainnya. Studi ini menunjukkan efikasi yang lebih baik pada BPAK dibandingkan dengan terapi medikamentosa yang optimal dalam hal peredaan gejala. Pada pasien dengan angina yang parah, harapan hidup meningkat dengan meningkatnya fungsi ventrikel kiri. Semakin besar jumlah stenosis proksimalnya, semakin besar manfaat BPAK. Studi observasional juga menunjukkan keuntungan BPAK pada pasien *2 vessel disease* dengan adanya iskemia ekstensif maupun iskemia yang berat. Manfaat revaskularisasi pada pasien dengan iskemia ekstensif masih diteliti pada studi ISCHEMIA.

4. Arteri koroner kiri utama

Peningkatan harapan hidup ditunjukkan pada pasien BPAK dengan stenosis >50% atau stenosis pada LM. Rekomendasi kelas I diberikan untuk revaskularisasi untuk stenosis pada LM >50%.

5. Revaskularisasi pada populasi risiko rendah

Uji COURAGE (*Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation*) membandingkan IKP + terapi medis optimal dengan terapi medis optimal saja pada pasien dengan APS atau iskemia dan lesi koroner yang cocok untuk dilakukannya IKP. Target populasi pada penelitian ini adalah pasien dengan angina pektoris kronis dengan Kelas *Canadian Cardiovascular Society* I-III, pasien pasca infark miokardium yang stabil, dan pasien asimtomatis dengan bukti objektif adanya iskemia miokardium. Hasil dari penelitian ini adalah tidak ada perbedaan signifikan pada infark miokardium non-fatal dan mortalitas selama *follow-up* 3 tahun. Uji BARI-2D mengevaluasi perbedaan pasien yang dilakukan IKP atau BPAK dibandingkan dengan terapi medis optimal. Pasien dengan stenosis >70% dengan

gejala angina dirandomisasi bahkan pada pasien tanpa iskemia yang tercatat. Sebaliknya, sekitar 30% pasien asimtomatik dengan *stress test* yang positif. Periode *follow-up* selama 5 tahun menunjukkan tidak ada perbedaan angka mortalitas, kejadian stroke, maupun infark miokard pada kedua kelompok. Pasien dengan gejala yang paling berat dipilih untuk dilakukan BPAK dibandingkan dengan IKP, dan kelompok yang berisiko lebih tinggi yang memiliki manfaat dari revaskularisasi awal (penurunan kejadian infark miokard dibandingkan dengan pasien yang diberikan medikamentosa saja). Penurunan hospitalisasi dan re-admisi signifikan terjadi pada FFR  $\leq 0,8$  kelompok IKP dibandingkan dengan FFR  $\leq 0,8$  pada kelompok medikamentosa optimal. Tidak terdapat perbedaan laju kematian atau infark miokardium pada kedua kelompok. Jadi, dapat disimpulkan bahwa pemberian medikamentosa optimal dapat memperbaiki luaran jangka panjang pada pasien yang diterapi secara konservatif maupun pasien yang menjalani revaskularisasi, menurunkan efek revaskularisasi dalam peningkatan harapan hidup pasien non-SKA.

Pada pasien APS risiko rendah, setelah terjadi iskemia dan seleksi klinis dan angiografis, tata laksana pemberian terapi medis optimal merupakan pendekatan yang baik dan aman. Keputusan untuk dilakukan tata laksana konservatif khususnya pada pasien dengan komorbiditas risiko tinggi, anatomi yang sulit, asimtomatik, atau pada pasien tanpa iskemia ekstensif. Jika terapi medis optimal inisial gagal dan pasien masih bergejala, atau ketika risiko iskemia signifikan, pilihan revaskularisasi dapat dipertimbangkan.

#### K. Kriteria Revaskularisasi dan Pemilihan Modalitas Revaskularisasi

Indikasi untuk revaskularisasi pada pasien PJK stabil adalah pasien yang telah mendapat terapi sesuai rekomendasi dengan gejala yang masih persisten dan/atau untuk peningkatan prognosis. Dengan pengecualian pada kasus stenosis subtotal pada pembuluh darah utama, gambaran angiografi saja tidak cukup untuk menentukan indikasi IKP, butuh adanya bukti iskemia. Tabel 17 memuat indikasi revaskularisasi pada pasien PJK stabil. Ada dua strategi revaskularisasi

yang dapat dipilih dalam menangani PJK stabil, yaitu Intervensi Koroner Perkutan (IKP) atau Bedah Pintas Arteri Koroner (BPAK).

Tabel 17. Indikasi Revaskularisasi pada PJK Stabil

Rekomendasi	Kelas
Lesi LM dengan stenosis >50% <sup>a</sup>	I
Stenosis proksimal LAD >50% <sup>a</sup>	I
2 atau 3 sumbatan pembuluh darah >50% <sup>a</sup> dengan penurunan fungsi jantung (LVEF ≤35%)	I
Area iskemia luas (>10%) yang dideteksi oleh tes fungsional, atau hasil FFR abnormal <sup>b</sup>	I
Satu satunya arteri koroner yang paten dengan stenosis >50% <sup>a</sup>	I
Setiap stenosis koroner yang signifikan <sup>a</sup> dengan adanya angina berat atau angina ekuivalen yang tidak mendapat respon adekuat dengan terapi medikamentosa optimal	I
Sesak napas / gejala gagal jantung dengan bukti iskemik > 10% pada area dengan stenosis koroner >50%	II
Stenosis ≥70% di pembuluh non - LM atau ≥50% di pembuluh LM dengan bukti iskemia signifikan pada pemeriksaan non invasif; apabila FFR tidak tersedia <sup>c</sup>	II
Pasien yang stabil dengan terapi optimal dengan lesi pembuluh selain: (1) Lesi LM atau proksimal LAD (2) Satu satunya arteri koroner paten (3) Penyumbatan dengan bukti iskemik miokard ≥10%	III
Penyumbatan dengan FFR ≥0,8	III

<sup>a</sup> Dengan bukti iskemia yang didefinisikan dengan FFR < 0,8 atau IFR < 0,89 atau > 90% stenosis di pembuluh darah utama

<sup>b</sup> FFR < 0,75 di pembuluh darah yang stenosis

$c \geq 10\%$  pada SPECT, atau  $> 2/16$  segment pada CMR, atau  $> 3$  segmen pada dobutamin stress echo atau pasien dengan risiko tinggi (LVEF  $< 50\%$  pada pemeriksaan ekokardiografi, mortalitas KV (Kardiovaskuler)  $> 3\%/tahun$  berdasarkan Uji-latih EKG)

## BAB IV SIMPULAN DAN REKOMENDASI

Pasien dengan APS perlu ditemukan dan distratifikasi risikonya sebelum mengalami kejadian koroner akut. Pendekatan pada pasien yang diduga APS berdasarkan keluhan nyeri dada stabil, dilakukan dengan menilai PTP atas karakteristik nyeri dada, usia dan jenis kelamin. Pasien dengan PTP rendah (<15%) tidak perlu dipelajari lebih lanjut ke arah APS, pasien dengan PTP tinggi (>85%) dengan hasil evaluasi klinis risiko tinggi, dapat lanjut ke pemeriksaan angiografi invasif. Pasien dengan PTP sedang (15-85%) dianjurkan menjalani pemeriksaan untuk menilai iskemia dan anatomi arteri koroner dengan berbagai pilihan modalitas. Hasil dari pemeriksaan tersebut dijadikan data untuk stratifikasi risiko kejadian koroner akut. Pasien dengan golongan risiko kejadian koroner akut tinggi, berdasarkan data diagnostik non-invasif, dianjurkan untuk melanjutkan ke pemeriksaan angiografi invasif.

Demikian panduan ini dibuat dengan harapan dapat dijadikan penuntun dalam praktik klinik sehari-hari. Hal-hal yang masih memerlukan perbaikan atau pemutakhiran berdasarkan hasil penelitian yang terbaru akan terus dilakukan. Konsultasi di antara teman sejawat akan lebih mempermudah penerapan panduan ini.

MENTERI KESEHATAN  
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

BUDI G. SADIKIN

Salinan sesuai dengan aslinya  
Kepala Biro Hukum  
Sekretariat Jenderal Kementerian Kesehatan,  
  
Indah Febrianti, S.H., M.H.  
NIP 197802122003122003