

SKRIPSI

**PENGARUH β -BLOCKER TERHADAP PROGNOSIS GAGAL JANTUNG
DENGAN/TANPA PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF KRONIS**



Penulis:

TAFANA FADHILLAH LAILI

NIM. 011811133024

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS AIRLANGGA

SURABAYA

2021

SKRIPSI

**PENGARUH β -BLOCKER TERHADAP PROGNOSIS GAGAL JANTUNG
DENGAN/TANPA PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF KRONIS**



Penulis:

TAFANA FADHILLAH LAILI

NIM. 011811133024

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS AIRLANGGA

SURABAYA

2021

IR-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

**PENGARUH β -BLOCKER TERHADAP PROGNOSIS GAGAL JANTUNG
DENGAN/TANPA PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF KRONIS**

SKRIPSI

Untuk memenuhi persyaratan dalam menyelesaikan tahap sarjana Program Studi
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Penulis:

TAFANA FADHILLAH LAILI

NIM. 011811133024

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS AIRLANGGA

SURABAYA

2021

LEMBAR PERSETUJUAN

Skripsi ini telah disetujui untuk diujikan

Tanggal 19 Januari 2022

Pembimbing I



Dr. J. Nugroho Eko Putranto, dr., Sp.JP(K)FIHA

NIP. 196801102016016101

Pembimbing II



Dr. Resti Yudhawati Meliana, dr., Sp.P(K)

NIP. 19761206200912200

Mengetahui,

Ketua Program Studi Kedokteran



Dr. Purwo Sri Rejeki, dr., M.Kes

NIP. 197506122005012003

LEMBAR KEPUTUSAN TIM PENGUJI

PENGARUH β -BLOCKER TERHADAP PROGNOSIS GAGAL JANTUNG

DENGAN/TANPA PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF KRONIS

SKRIPSI

Oleh:

TAFANA FADHILLAH LAILI

NIM. 011811133024

Disetujui dan diterima setelah diuji oleh

Tim Penguji Program Studi Kedokteran

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Surabaya, 19 Januari 2022

Menyetujui,

Ketua Penguji



Raden Mohammad Budiarto, dr., Sp.JP(K)FIHA

NIP. 197608012010121002

Pembimbing Utama



Dr. J. Nugroho Eko Putranto, dr., Sp.JP(K)FIHA

NIP. 196801102016016101

Pembimbing Serta



Dr. Resti Yudhawati Meliana, dr., Sp.P(K)

NIP. 197612062009122002

SURAT PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan dibawah ini, saya:

Nama : Tafana Fadhillah Laili
NIM : 011811133024
Program Studi : Kedokteran
Fakultas : Kedokteran
Jenjang : Sarjana (S1)

Menyatakan bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiat dalam penulisan skripsi saya yang berjudul:

**PENGARUH β -BLOCKER TERHADAP PROGNOSIS GAGAL JANTUNG
DENGAN/TANPA PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF KRONIS**

Apabila suatu saat nanti terbukti melakukan tindakan plagiat, maka saya akan menerima sanksi yang telah ditetapkan.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Surabaya, 23 Januari 2022



Tafana Fadhillah Laili

NIM. 011811133024

LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI ILMIAH

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui karya ilmiah saya yang berjudul:

**PENGARUH β -BLOCKER TERHADAP PROGNOSIS GAGAL JANTUNG
DENGAN/TANPA PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF KRONIS**

Untuk dipublikasikan atau disampaikan di internet atau media lain, yaitu Digital Library Perpustakaan Universitas Airlangga untuk kepentingan akademik sesuai dengan Undang – Undang Hak Cipta. Demikian pernyataan persetujuan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Surabaya, 23 Januari 2022



Tafana Fadhillah Laili

NIM. 011811133024

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kepada Allah SWT yang telah mengizinkan saya selaku penulis untuk menyelesaikan skripsi dengan judul “PENGARUH β -BLOCKER TERHADAP PROGNOSIS GAGAL JANTUNG DENGAN/TANPA PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF KRONIS”. Penulis memahami dan sadar penuh bahwa penyusunan tugas akhir ini dapat terpenuhi atas bantuan dari berbagai pihak. Oleh sebab itu, perkenankanlah saya menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. Segenap keluarga yakni Mama Zuliana Hendrik Suhartatik, Abah Misro'i Husein, Kakak Luthfi Abdilah Arzaqi, Adik Robby Abdillah Zam-zami, dan anggota keluarga lainnya yang senantiasa memfasilitasi studi, memberikan dukungan, serta mendoakan saya hingga saat ini.
2. Dr. J. Nugroho Eko Putranto, dr., Sp.JP(K)FIHA selaku dosen pembimbing I yang telah memberikan masukan, dukungan, dan waktu selama proses penyusunan proposal berlangsung hingga skripsi terselesaikan.
3. Dr. Resti Yudhawati Meliana, dr., Sp.P(K) selaku dosen pembimbing II yang telah memberikan masukan, dukungan, dan waktu selama proses penyusunan proposal berlangsung hingga skripsi terselesaikan.
4. Raden Mohammad Budiarto, dr., Sp.JP(K)FIHA selaku dosen penguji yang telah memberikan masukan dan waktu selama penyelesaian skripsi.
5. Dr. Achmad Lefi, dr., Sp.JP(K)FIHA selaku dosen wali yang telah memberikan dukungan dan motivasi selama proses perkuliahan.
6. Dr. Pudji Lestari, dr., M.Kes selaku Penanggung Jawab Modul Penelitian yang telah memfasilitasi dan membantu berjalannya penyusunan proposal hingga skripsi.

7. Dr. Maftuchah Rochmanti, dr., M.Kes selaku Ketua Program Studi Kedokteran Universitas Airlangga periode 2015-2020 yang telah memberikan izin dalam pembuatan proposal.
8. Dr. Purwo Sri Rejeki, dr., M.Kes selaku Ketua Program Studi Kedokteran Universitas Airlangga yang telah memberikan izin dalam pembuatan skripsi.
9. Prof. Dr. Soetojo, dr., Sp.U(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga periode 2015-2020 yang telah memberikan kesempatan untuk menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
10. Prof. Dr. Budi Santoso, dr., Sp.OG(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan untuk menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
11. Seluruh staf dan tenaga kependidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
12. Irma Indriyani Harwanto, Abdul Haq, Bella Salsabila, Dinda Dwi Purwati, dan teman – teman saya yang tidak dapat saya sebutkan satu per satu karena telah memberikan dukungan, doa, dan waktu untuk berkeluh kesah selama menjalani studi.
13. Rekan-rekan komting dan seluruh teman – teman Achilles 2018 telah memberikan dukungan.
14. Semua pihak yang turut berkontribusi dalam penyusunan karya tulis ilmiah yang tidak dapat saya sebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa masih terdapat banyak kekurangan dan masih perlu penyempurnaan dalam skripsi ini. Dengan demikian, penulis mengharapkan kritik dan saran yang konstruktif dari para pembaca. Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi pihak yang memerlukan.

Surabaya, 23 Januari 2022



Penulis

RINGKASAN

Gagal jantung merupakan salah satu penyakit kardiovaskular dengan sindroma klinis kompleks disebabkan adanya gangguan struktural maupun fungsional dari proses pengisian ventrikel atau ejeksi darah (Yancy dkk., 2013). Data yang diperoleh dari Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 menunjukkan prevalensi gagal jantung di Indonesia sebesar 1,5% atau 29,550 orang. Diketahui bahwa gagal jantung sering dijumpai hadir bersama Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK). Prevalensi kehadiran PPOK pada pasien gagal jantung kronis berkisar 23-33% (Pirina dkk., 2017).

Berdasarkan GOLD (2020), PPOK didefinisikan sebagai penyakit dengan gejala respirasi persisten dengan keterbatasan aliran udara karena abnormalitas pada jalan napas dan/atau alveolar. Klasifikasi PPOK didasarkan oleh severitas sesuai kelasnya berlandaskan persentase prediksi FEV-1. Pengukuran FEV-1 juga membantu menentukan perkiraan prognosis pada PPOK. Penyakit komorbiditas antara gagal jantung dan PPOK memiliki keterkaitan sehingga memengaruhi pemilihan terapi (Bhatt dkk., 2015).

Dalam melakukan prosedur diagnostik dan prognostik gagal jantung dapat melakukan uji biomarker plasma BNP atau NT-proBNP. Nilai *cut-off* NT-pro BNP adalah <450 pg/mL untuk usia <50 tahun, <900 pg/mL untuk usia 50-75 tahun, dan <1.800 pg/mL untuk usia >75 tahun. Sedangkan *cut-off* BNP >100 pg/mL sudah dapat mengindikasikan gagal jantung (Valle dkk., 2013). Pedoman GOLD (2020) menggunakan kalkulasi persentase nilai FEV-1 yang diprediksi dalam menentukan tingkat severitas PPOK *mild*, *moderate*, *severe*, atau *very severe*.

Tatalaksana terapi penyakit kardiovaskular umum menggunakan obat golongan β -blocker (Mehvar dan Brocks, 2001). Penggunaan β -blocker sebagai terapi gagal jantung memberikan dampak perbaikan struktur dan fungsi ventrikel, umumnya pada

blokade reseptor β_1 (Dézsi dan Szentés, 2017). Sedangkan pada golongan yang bekerja memblokir reseptor β_2 menimbulkan efek bronkokonstriktor (Baker dan Wilcox, 2016). Penelitian *systematic review* ini memilih carvedilol golongan β -blocker *non-selective* dan bisoprolol golongan β_1 -selective blocker sebagai variabel independen.

Studi ini dilakukan dengan 5 penelitian dengan metode *Randomized Controlled Trials* (RCT) yang membahas pengaruh carvedilol dan bisoprolol terhadap nilai klinis gagal jantung dengan/tanpa PPOK. Total partisipan yang terlibat sejumlah 459 partisipan. Seluruh artikel menunjukkan pengaruh carvedilol cukup menurunkan kadar BNP dan NT-proBNP baik pada gagal jantung dengan/tanpa PPOK namun kurang berdampak bahkan dapat menurunkan nilai FEV-1. Sedangkan pada rerata nilai FEV-1 yang mengalami perbaikan ditunjukkan oleh kelompok terapi bisoprolol pada seluruh populasi sampel.

**PENGARUH β -BLOCKER TERHADAP PROGNOSIS GAGAL JANTUNG
DENGAN/TANPA PENYAKIT PARU OBSTRUKTIF KRONIS**

ABSTRAK

Latar Belakang: Gagal jantung merupakan sindroma klinis oleh adanya kelainan struktural maupun fungsional jantung dengan salah satu gejala khasnya adalah sesak napas. Gagal jantung sering dijumpai berdampingan dengan Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK) yang merupakan penyakit dengan gejala pernapasan persisten dan keterbatasan aliran udara oleh karena kelainan saluran napas dan/atau alveolus. Rasio mortalitas pasien gagal jantung dengan PPOK mencapai angka tujuh kali lebih tinggi dibandingkan individu dengan penyakit tunggal. Pemberian β -blocker umum diberikan dalam perawatan pasien gagal jantung, sedangkan pada gagal jantung dengan PPOK dikenal cukup menguntungkan untuk menurunkan mortalitas dan menurunkan eksaserbasi.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh β -blocker terhadap prognosis gagal jantung dengan/tanpa PPOK ditinjau dari BNP, NT-proBNP, dan FEV-1.

Metode: Penelitian ini merupakan *systematic review*. Pencarian literatur melalui *PubMed*, *Science Direct*, dan *ClinicalTrial.gov*. Total artikel yang dipilih adalah 5 studi yang membandingkan efek carvedilol dan bisoprolol pada populasi intervensi. Sejumlah 3 studi melakukan intervensi pada populasi gagal jantung, 1 studi melakukan intervensi pada populasi gagal jantung dengan PPOK, dan 1 studi melakukan intervensi pada populasi gagal jantung dengan/tanpa PPOK.

Hasil: Keseluruhan artikel yang ditelaah dalam *systematic review* ini merupakan studi *Randomized Controlled Trials* (RCT). Studi komparasi seluruh penelitian memaparkan penurunan kadar BNP dan NT-proBNP pada seluruh populasi gagal jantung dengan/tanpa PPOK lebih signifikan oleh pemberian carvedilol namun berisiko menurunkan nilai FEV-1 pada gagal jantung dengan PPOK. Pada pemberian bisoprolol tidak memiliki dampak yang signifikan terhadap perbaikan BNP atau NT-proBNP namun mampu meningkatkan hasil FEV-1 pada total populasi.

Kesimpulan: Pemberian β -blocker pada gagal jantung dengan/tanpa PPOK dapat dijadikan pertimbangan sebagai terapi pilihan disesuaikan dengan selektivitas kinerja golongan obat dalam blokade reseptor serta perlu dilakukan titrasi dosis untuk mengetahui efek dosis minimum hingga toleransi maksimum.

Kata Kunci: Gagal Jantung, PPOK, β -Blocker, NT-proBNP, FEV-1

**EFFECTS OF β -BLOCKER ON PROGNOSIS OF HEART FAILURE
WITH/WITHOUT CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE**

ABSTRACT

Introduction: Heart failure is a clinical syndrome caused by structural and functional abnormalities of the heart with one of the typical symptoms is shortness of breath. Heart failure is often found side by side with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) which is a disease with persistent respiratory symptoms and airflow limitation due to airway and/or alveolus abnormalities. The mortality ratio of heart failure patients with COPD is seven times higher than of individuals with a single disease. Administration of β -blockers is commonly given in the treatment of heart failure patients, while in heart failure with COPD it is known to be quite beneficial for reducing mortality and reducing exacerbations.

Aim: This study aims to determine the effect of β -blockers on the prognosis of heart failure with/without COPD in terms of BNP, NT-proBNP, and FEV-1.

Method: This research is a systematic review. Literature searches via PubMed, Science Direct, and ClinicalTrial.gov. The total number of articles selected was 5 studies comparing the effects of carvedilol and bisoprolol in the intervention population. A total of 3 studies intervened in the heart failure population, 1 study intervened in the heart failure population with COPD, and 1 study intervened in the heart failure population with/without COPD.

Result: All articles reviewed in this systematic review are Randomized Controlled Trials (RCT) studies. Comparative study of all studies showed that the reduction in BNP and NT-proBNP levels in the entire population of heart failure with/without COPD was more significant with carvedilol administration but had a risk of lowering FEV-1 values in heart failure with COPD. Bisoprolol did not have a significant effect on improving BNP or NT-proBNP but was able to increase FEV-1 results in the total population.

Conclusion: Administration of β -blockers in heart failure with/without COPD can be considered as the treatment of choice according to the selectivity of the performance of the drug class in receptor blockade and dose titration is necessary to determine the effect of the minimum dose to maximum tolerance.

Keywords: Heart Failure, COPD, β -Blocker, NT-proBNP, FEV-1

DAFTAR ISI

SAMPUL DALAM	i
LEMBAR PERSETUJUAN	iii
LEMBAR KEPUTUSAN TIM PENGUJI.....	iv
SURAT PERNYATAAN ORISINALITAS	ii
LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI ILMIAH.....	ii
UCAPAN TERIMA KASIH.....	ii
RINGKASAN	ii
ABSTRAK	iv
ABSTRACT	v
DAFTAR GAMBAR.....	x
DAFTAR TABEL	xii
BAB 1	1
PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.4.1 Manfaat Akademis	4
1.4.2 Manfaat Praktis	4
BAB 2	5
TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Anatomi dan Fisiologi Sistem Kardiovaskular	5
2.1.1 Jantung.....	5
2.1.2 Pembuluh Darah.....	6

2.2	Anatomi dan Fisiologi Sistem Respirasi	7
2.2.1	Saluran Nafas Atas	7
2.2.2	Saluran Nafas Bawah	8
2.3	Gagal Jantung	9
2.3.1	Definisi dan Epidemiologi	9
2.3.2	Etiologi, Faktor Risiko, dan Komorbiditas	11
2.3.3	Patofisiologi	12
2.3.4	Diagnosis	13
2.3.5	Tatalaksana	15
2.3.6	Prognosis	18
2.4	Penyakit Paru Obstruktif Kronis	19
2.4.1	Definisi dan Epidemiologi	19
2.4.2	Etiologi, Faktor Risiko, dan Komorbiditas	21
2.4.3	Patofisiologi	22
2.4.4	Diagnosis	23
2.4.5	Tatalaksana	25
2.4.6	Prognosis	28
2.5	Beta Blocker	29
2.5.1	Beta Blocker pada Gagal Jantung	31
2.5.2	Beta Blocker pada PPOK	32
2.5.3	Prognosis Gagal Jantung dengan PPOK	33
BAB 3		36
KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN		36
3.1	Kerangka Konseptual	36
3.2	Penjelasan Kerangka Konseptual	37
3.3	Hipotesis Penelitian	38
BAB 4		39
METODE PENELITIAN		39
4.1	Jenis dan Rancangan Penelitian	39
4.2	Populasi, Besar Sampel, dan Teknik Pengambilan Sampel	41

4.2.1	Populasi	41
4.2.2	Sampel dan Besar Sampel	41
4.2.3	Teknik Pengambilan Sampel	41
4.3	Variabel Penelitian	42
4.3.1	Klasifikasi Variabel.....	42
4.3.2	Definisi Operasional Variabel.....	43
4.4	Bahan Penelitian	44
4.5	Instrumen Penelitian.....	45
4.6	Lokasi dan Waktu Penelitian	46
4.6.1	Lokasi Penelitian	46
4.6.2	Waktu Pelaksanaan	46
4.7	Prosedur Penelitian dan Pengambilan Data.....	47
4.7.1	Prosedur Penelitian.....	47
4.7.2	Pengambilan Data	47
4.8	Cara Mengolah dan Menganalisis Data.....	48
4.8.1	Cara Mengolah Data.....	48
4.8.2	Cara Menganalisis Data.....	49
BAB 5		50
HASIL PENELITIAN		50
5.1	Hasil Pencarian Literatur.....	50
5.2	Hasil Penilaian Kualitas Literatur	51
5.3	Karakteristik Studi Literatur	55
5.4	Hasil Analisis	60
5.4.1	Pengaruh β -Blocker terhadap Nilai FEV-1	60
5.4.2	Pengaruh β -Blocker terhadap Kadar BNP/NT-proBNP	64
BAB 6		70
PEMBAHASAN		70
6.1	Pengaruh Pemberian Carvedilol dan Bisoprolol pada Gagal Jantung	70

6.2	Pengaruh Pemberian Carvedilol dan Bisoprolol pada Gagal Jantung dengan PPOK	73
6.3	Pengaruh β -blocker terhadap Prognosis Gagal Jantung dengan/tanpa PPOK	74
BAB 7		76
PENUTUP.....		76
7.1	Kesimpulan	76
7.2	Saran.....	76
DAFTAR PUSTAKA.....		78

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Komparasi Klasifikasi Gagal Jantung Berdasarkan NYHA dan ACC/AHA (Yancy dkk., 2013).....	10
Gambar 2. 2 Rekomendasi Nilai Cut-Off BNP dan NT-proBNP dalam Diagnosis Gagal Jantung (Valle dkk., 2013).....	15
Gambar 2. 3 Tujuan Tatalaksana Farmakologis Gagal Jantung (PERKI, 2020)	16
Gambar 2. 4 Rekomendasi Terapi Tahapan Gagal Jantung Berdasarkan ACC/AHA (Yancy dkk., 2013).....	17
Gambar 2. 5 Komparasi Tatalaksana Gagal Jantung Berdasarkan ACC/AHA dan ESH/ESC (van der Meer dkk., 2019)	18
Gambar 2. 6 Algoritma Diagnosis PPOK (Bukhardt dan Pankow, 2014).....	24
Gambar 2. 7 Manifestasi Temuan pada PPOK (Bukhardt dan Pankow, 2014)	25
Gambar 2. 8 Pendekatan Paralel Manajemen PPOK (Matsunaga dkk., 2019).....	26
Gambar 2. 9 Tahap Pendekatan Terapi Awal PPOK (Matsunaga dkk., 2019).....	27
Gambar 2. 10 Karakteristik Penggunaan Beta Blocker (Dézsi dan Szentes, 2017)....	30
Gambar 2. 11 Terapi Beta Blocker pada Gagal Jantung (Klapholz, 2009)	34
Gambar 5. 1 Diagram PRISMA Penelitian.....	50
Gambar 5. 2 Median FEV-1 Pasca Intervensi.....	60
Gambar 5. 3 Dosis Ekuivalen β -Blocker (Jabbour dkk., 2010) Error! Bookmark not defined.	
Gambar 5. 4 Nilai Rerata FEV-1 Pasca Terapi	61
Gambar 5. 5 Perubahan Nilai FEV-1 Sesuai Intervensi (Toyoda dkk., 2017).....	62
Gambar 5. 6 Perbandingan Perubahan Nilai FEV-1 (Lainscak dkk., 2011).....	64
Gambar 5. 7 Komparasi NT-proBNP Pasca Terapi pada Gagal Jantung	65
Gambar 5. 8 NT-proBNP Pasca 24 Minggu Pemberian Intervensi	66

Gambar 5. 9 Plasma BNP Pra dan Pasca Intervensi.....	67
Gambar 5. 10 NT-proBNP Pasca Terapi Gagal Jantung dengan PPOK	68
Gambar 5. 11 Perbandingan Perubahan NT-proBNP (Lainscak dkk., 2011).....	69

DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1 Klasifikasi Tingkat Severitas Keterbatasan Aliran Udara pada PPOK (GOLD, 2020).....	21
Tabel 4. 1 Kerangka Penulisan Systematic Review oleh Khan dkk. (2003) dan Pengembangannya oleh Cook dan West (2012).....	39
Tabel 4. 2 Kerangka PICO.....	40
Tabel 4. 3 Jenis Studi dan Teknik Sampling.....	42
Tabel 4. 4 Definisi Operasional Variabel	43
Tabel 4. 5 Lokasi Penelitian.....	46
Tabel 5. 1 Rincian Penilaian Kualitas Literatur.....	53
Tabel 5. 2 Karakteristik Studi Literatur.....	55