

BAB II

KAJIAN PUSTAKA DAN KERANGKA PEMIKIRAN

2.1 Kajian Pustaka

2.1.1 Penyakit Arteri Koroner

2.1.1.1 Definisi Penyakit Arteri Koroner

Penyakit Arteri Koroner adalah kondisi yang terjadi ketika adanya ketidakseimbangan suplai dan kebutuhan oksigen pada miokardium yang disebabkan karena penyumbatan aliran darah sehingga menyebabkan iskemik miokardium. Penyebab paling sering terjadinya iskemik miokardium adalah aterosklerosis pada arteri koroner epikardial.²⁰

2.1.1.2 Epidemiologi Penyakit Arteri Koroner

Data *World Health Organization* (WHO) menunjukkan 32 % orang di dunia meninggal akibat penyakit kardiovaskular pada tahun 2012 dari seluruh kematian di dunia. Penyakit arteri koroner menyumbang sekitar 42% dari seluruh kematian yang disebabkan karena penyakit kardiovaskular.³

Data dari Riset Kesehatan Dasar (*Riskesdas*) pada tahun 2013 menunjukkan bahwa prevalensi penyakit arteri koroner di Indonesia berdasarkan diagnosis dokter sebesar 0.5% atau diperkirakan sekitar 883.447 orang.⁵

2.1.1.3 Klasifikasi Penyakit Arteri Koroner

Berdasarkan proses patofisiologi dan derajat keparahan iskemik miokard dapat diklasifikasikan sebagai berikut.

a) *Chronic Stable Angina*

Chronic stable angina atau angina pektoris stabil adalah nyeri dada yang berhubungan dengan aktifitas fisik dan stres emosi yang diakibatkan karena oklusi sebagian dari arteri koroner. Kualitas nyeri biasanya merupakan nyeri yang tumpul seperti rasa tertindih atau berat di dada, rasa desakan yang kuat dari dalam atau di bawah diafragma, seperti diremas-remas atau dada mau pecah dan biasanya pada keadaan yang berat disertai dengan keringat dingin dan sesak napas serta perasaan takut mati.²¹

Angina pektoris stabil paling sering disebabkan karena adanya aterosklerosis yang mengakibatkan oklusi sebagian arteri koroner. Pada saat aktifitas fisik pembuluh darah mampu menerima aliran darah sebesar 5-6 kali lipat pada normalnya namun apabila terdapat sumbatan >50% maka akan mengakibatkan iskemik miokardium hingga menyebabkan nyeri dada.²¹

b) Sindrom Koroner Akut

Sindrom koroner akut terjadi apabila plak aterosklerosis ruptur dan membentuk trombus hingga menyumbat arteri koroner. Penyempitan arteri koroner akibat trombus tersebut mengakibatkan iskemik miokardium sehingga terjadi angina pektoris tidak stabil yaitu nyeri dada yang terjadi saat istirahat atau nyeri hebat dan biasanya nyerinya jelas atau biasanya lambat laun bertambah berat. Apabila aliran darah tidak kembali dalam 20 menit maka akan mengakibatkan nekrosis miokard yang bisa menimbulkan infark miokard dengan elevasi segmen ST atau infark miokard non elevasi segmen ST.²⁰

2.1.2 Sindrom Koroner Akut (SKA)

2.1.2.1 Definisi Sindrom Koroner Akut (SKA)

Sindrom Koroner Akut (SKA) merupakan manifestasi dari penyakit jantung koroner yang terdiri dari Infark miokard dengan elevasi segmen ST (*STEMI: ST segment elevation myocardial infarction*), infark miokard dengan non elevasi segmen ST (*NSTEMI: non ST segment elevation myocardial infarction*), angina pectoris tidak stabil (*UAP: unstable angina pectoris*).¹

2.1.2.2 Epidemiologi Sindrom Koroner Akut

Data *World Health Organization* (WHO) menunjukkan 17,5 juta orang di dunia meninggal akibat penyakit kardiovaskuler pada tahun 2012 atau 31% dari 56,5 juta kematian di seluruh dunia.³ Di *United States* lebih dari 780.000 orang menderita sindrom koroner akut setiap tahunnya dengan 70% menderita infark miokard non elevasi segmen ST. Perbandingan laki-laki dan wanita sekitar 3 : 2.²² Survei *Sample Registration System* (SRS) pada 2014 di Indonesia menunjukkan Penyakit Arteri Koroner (PAK) menjadi penyebab kematian tertinggi kedua setelah stroke pada semua umur³ dengan 7,2% diakibatkan oleh SKA.⁶

2.1.2.3 Faktor Risiko Sindrom Koroner Akut

Faktor risiko dari SKA terdiri dari faktor risiko yang dapat dimodifikasi dan tidak dapat dimodifikasi. Umur, jenis kelamin laki-laki atau wanita sesudah menopause, dan riwayat keluarga merupakan faktor resiko major atau konvensional yang tidak dapat dimodifikasi sedangkan dislipidemia, hipertensi, rokok, obesitas,

diabetes dan resisten insulin merupakan faktor risiko major atau konvensional yang dapat dimodifikasi.²⁰

2.1.3 Infark Miokard Akut (IMA)

2.1.3.1 Definisi Infark Miokard Akut

Infark miokard akut adalah bagian dari sindrom koroner akut yang sebagian besar disebabkan karena rupturnya plak aterosklerosis dengan agregasi platelet dan membentuk trombus intakoroner sehingga suplai darah pada miokardium tidak adekuat dan menyebabkan nekrosis miokardium.²

2.1.3.2 Epidemiologi Infark Miokard Akut

Tahun 2015 prevalensi infark miokard akut didunia ada sekitar 7,29 juta²³ sedangkan di Indonesia prevalensi STEMI ssat ini meningkat dari 25% menjadi 40%.⁷ Studi Swedish *registry* menunjukkan bahwa prevalensi STEMI dengan perawatan akan menurunkan kematian. Usia rata-rata sindrom koroner akut adalah 68 tahun, dengan rasio laki-laki dan wanita 3 :2. Insiden sindrom koroner akut di amerika serikat lebih dari 780.000 dan 70% diantaranya adalah NSTEMI.²²

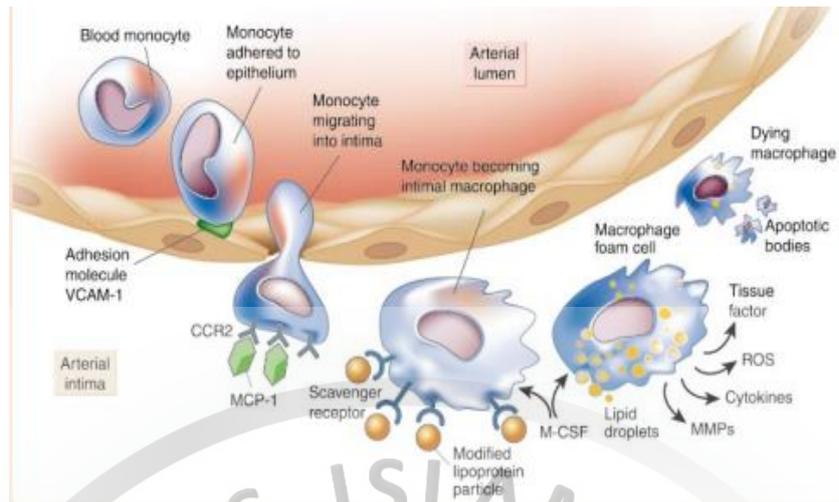
2.1.3.3 Aterosklerotik Infark Miokard Akut

1. Proses Aterosklerosis

Terjadinya sindrom koroner akut diawali dengan proses aterosklerosis. Aterosklerosis adalah peradangan yang berlangsung lama yang melibatkan adanya plak - plak yang menonjol ke dalam lumen sehingga menyumbat pembuluh darah yang terjadi secara bertahap. Plak aterosklerosis terdiri dari inti yang mengandung

banyak lemak, dilapisi sel otot polos yang tumbuh secara abnormal dan bagian luarnya terdiri dari jaringan ikat yang kaya akan kolagen.¹¹

Proses awal terjadinya aterosklerosis adalah adanya disfungsi atau kerusakan sel endotel yang disebabkan karena berbagai faktor risiko seperti hipertensi, diabetes melitus ataupun radikal bebas yang menyebabkan endotel menjadi lebih permeabel terhadap lipoprotein.¹¹ Disfungsi endotelium menstimulasi pengeluaran berbagai molekul adesi seperti *selektin*, *monocyte chemoattractant protein-1* (*MCP-1*) dan *vascular cell adhesion molecule-1* (*VCAM-1*) yang akan menarik monosit ke dalam tunika intima, selain sel monosit *VCAM-1* juga akan menarik limfosit T ke dalam tunika intima melalui lapisan endotel yang rusak bersama *IP-10* (*Inducible protein-1*), *Mig* (*Monokine induced by interferon-g*) dan *I-TAC* (*Interferon inducible T-cell a-chemoattractant*). Monosit tersebut akan membesar dan berdiferensiasi menjadi sel fagositik yaitu sel makrofag. Sel makrofag akan memfagosit LDL yang teroksidasi sehingga membentuk butir-butir lemak sehingga terlihat seperti busa yang disebut dengan sel busa atau *foam cell*. Sel busa kemudian akan membentuk *fatty streak* yang terbentuk dari penumpukan sel busa dibawah pembuluh darah.⁹ Pembentukan sel busa dan aktivasi sel limfosit T akan menarik platelet dan leukosit ke dalam dinding pembuluh darah.¹¹ Hal ini menyebabkan migrasi sel otot polos dari tunika media ke tunika intima yang disertai dengan proses proliferasi dan pembentukan matriks ekstraseluler sehingga membentuk *fibrous cap* yang merupakan bagian luar dari plak aterosklerosis. Plak – plak tersebut secara progresif akan menonjol ke dalam lumen pembuluh darah hingga menyebabkan penyempitan pembuluh darah⁹



Gambar 2.1 Proses Aterosklerosis

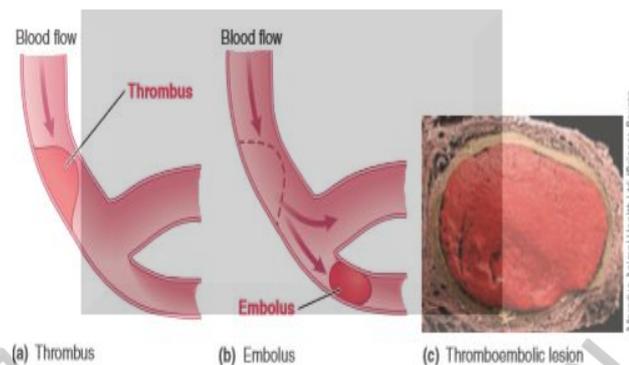
Dikutip dari : *Libby Inflammation in Atherosclerosis*¹⁰

2. Ruptur plak Aterosklerosis

Inti yang mengandung lemak atau *lipid core* pada plak aterosklerosis akan membesar apabila terpapar terus menerus oleh kolesterol dalam jumlah yang banyak seperti pada dislipidemia.⁹ Plak dengan *lipid core* yang besar akan cenderung memiliki *fibrous cap* yang tipis²⁴ karena adanya sekresi enzim proteinase yang dihasilkan oleh makrofag yang dapat menurunkan matriks ekstraseluler dan membatasi sintesis kolagen baru.⁹ Plak yang tidak stabil terdiri dari inti yang mengandung banyak lemak dan infiltrasi sel makrofag. *Fibrous cap* yang tipis akan mudah ruptur sehingga disebut *vulnerable plaque*, plak yang ruptur biasanya terjadi pada tepi plak yang berdekatan dengan intima yang normal atau bahu dari timbunan lemak.²¹ Plak yang ruptur akan berkontak dengan aliran darah yang selanjutnya melibatkan *tissue factor* dan agregasi platelet yang diaktifkan oleh trombin yang dihasilkan dari kaskade koagulasi sehingga membentuk trombus.⁹

3. Trombosis dan Agregasi Trombosit

Trombosis terjadi karena interaksi dari lemak yang mengandung banyak trombosit dengan sel busa serta otot polos yang berperan dalam ekspresi faktor jaringan dalam plak tidak stabil. Faktor jaringan akan menghasilkan pembentukan trombin dan fibrin dari faktor VIIa yang memulai kaskade reaksi enzimatik. Adanya agregasi platelet dari reaksi gangguan fungsi endotel mengakibatkan platelet mengeluarkan isi granulasi sehingga memicu agregasi, vasokonstriksi dan pembentukan trombus.²¹ Trombus dapat membesar secara bertahap hingga menutup pembuluh darah atau dapat juga terlepas dan bersirkulasi (*embolus*) sehingga mengakibatkan stenosis pada pembuluh darah koroner atau pembuluh darah lain.¹¹



Gambar 2.2 Tromboembolisme

Dikutip dari : *Sherwood Physiology 9th Edition*¹²

4. Iskemik Miokardium

Menyempitnya pembuluh darah utama arteri koroner mengakibatkan aliran darah ke otot jantung berkurang. Iskemik atau kerusakan jaringan otot jantung terjadi ketika suplai aliran darah tidak sebanding dengan kebutuhan oksigen dan nutrisi otot jantung. Miokardium menjadi lebih dingin dan kebiruan dalam waktu 8 sampai 10 detik setelah aliran darah ke otot jantung berkurang. Cadangan oksigen

juga akan digunakan sehingga akan terjadi metabolisme anaerob yaitu glikolisis yang akan memenuhi kebutuhan miokardium sekitar 65-70% dari total kebutuhan energi. Setelah 20 sampai 30 detik terjadinya iskemik miokard terjadi perubahan gambaran *elektrokardiogram* (EKG). Iskemik miokardium juga menyebabkan pengeluaran berbagai hormon seperti *katekolamin* (*epinephrine and norepinephrine*) dan *angiotensin II*. Katekolamin akan mengganggu fungsi simpatik dan parasimpatik sehingga terjadi detak jantung yang tidak teratur, dan pelepasan glikogen, glukosa, dan lemak yang disimpan dari sel-sel tubuh yang akan meningkatkan konsentrasi asam lemak bebas dan gliserol dalam darah. Sedangkan *Angiotensin II* akan berpengaruh terhadap terjadinya infark miokardium.²⁰

5. Nekrosis Miokardium

Nekrosis miokardium atau kematian sel terjadi apabila dalam waktu 20 menit aliran darah tidak kembali normal. Nekrosis jaringan otot jantung mengakibatkan keluarnya enzim intraseluler ke dalam ruang interstitial melalui membran sel yang rusak kemudian ke aliran limfatik akan membawa enzim ke dalam sirkulasi sistemik²⁰. Enzim intraseluler ini meliputi *aspartate aminotransferase (AST)*, *lactate dehydrogenase*, *creatine kinase isoenzyme MB (CK-MB)*, *myoglobin*, *carbonic anhydrase III (CA III)*, *myosin light chain (MLC)* dan *cardiac troponin I dan T (cTnI dan cTnT)*¹⁶

2.1.3.4 Nonaterosklerotik Infark Miokard Akut

Selain melalui proses aterosklerosis, ada beberapa penyakit yang dapat mengakibatkan infark miokard akut tanpa pembentukan trombus diantaranya:

1. Sindrom vaskulitis

2. Emboli koroner (dari endocarditis, katup jantung artifisial)
3. Anomali kongenital arteri koroner
4. Trauma koroner atau aneurisma
5. *Spontaneous coronary artery dissection*
6. Spasme arteri koroner yang parah
7. Meningkatnya viskositas darah (polycythemia vera, trombositosis)
8. *Severe aortic stenosis*²

2.1.3.5 Klasifikasi Infark Miokard Akut

1. Infark Miokard dengan Elevasi Segmen ST (STEMI)

STEMI merupakan suatu keadaan oklusi total pembuluh darah arteri koroner. Diagnosis STEMI ditegakkan jika terdapat keluhan angina pectoris akut disertai elevasi segmen ST yang persisten di dua sadapan yang bersebelahan.¹

2. Infark Miokard dengan Non Elevasi Segmen ST (NSTEMI)

NSTEMI adalah suatu keadaan oklusi parsial pada pembuluh darah arteri koroner. Diagnosis NSTEMI ditegakkan bukan hanya saat adanya keluhan angina pectoris tanpa elevasi segmen ST, rekaman ekg saat presentasi juga dapat berupa depresi segmen ST, inversi gelombang T, gelombang T yang datar dan gelombang T *pseudo-normalization*. Perbedaan antara NSTEMI dan angina pectoris tidak stabil dapat dilihat dari peningkatan marka jantung seperti CK-MB atau troponin T/I.¹

2.1.3.6 Patofisiologi Infark Miokard Akut dengan ST Elevasi (STEMI)

STEMI sering disebabkan karena adanya oklusi total atau persisten pada arteri koroner yang disebabkan karena trombus. Gangguan suplai darah yang terganggu akan segera mengakibatkan kerusakan miokardium dan ketika semakin lama suplai darah tersumbat maka semakin banyak jumlah otot jantung yang hilang. Pada studi ekperimental binatang oklusi akan merambat seperti gelombang, kerusakan miokardium akan menyebar dari bagian dalam otot jantung (*sub-endocardial myocardium*) ke bagian terluar (*sub-epicardial myocardium*). Individu yang bertahan dari STEMI, otot yang mengalami infark secara bertahap akan digantikan oleh jaringan parut (fibrosis) dan luasnya kerusakan miokardium akan menentukan kemampuan memompa jantung secara keseluruhan dan merupakan faktor penentu terjadinya gagal jantung.²³

2.1.3.7 Patofisiologi Infark Miokard Akut dengan Non ST Elevasi (NSTEMI)

Patofisiologi yang berperan terhadap perkembangan NSTEMI:

1. Ruptur plak atau erosi plak dengan tumpukan trombus non oklusif
2. Obstruksi dinamis yang disebabkan oleh :
 - a. Spasme arteri koroner epikardium
 - b. Resistensi pembuluh darah koroner;
 - c. Vasokonstriktos lokal seperti tromboksan A₂, yang dilepaskan dari trombosit;
 - d. Disfungsi dari endotel koroner; dan
 - e. Stimulus adrenergik termasuk dingin dan kokain

3. Penyempitan hebat lumen arteri koroner yang disebabkan oleh pembentukan aterosklerotik yang progresif atau restenosis pasca-intervensi koroner perkutan
4. Inflamasi²⁵

2.1.3.8 Manifestasi Klinis Infark Miokard Akut

Rasa yang tidak nyaman disekitar dada yang dialami selama infark miokard menyerupai angina pektoris secara kualitatif tetapi biasanya lebih parah, berlangsung lebih lama, dan dapat menyebar lebih luas. Gejala awal biasanya timbul dengan cepat, rasa sakit tidak berkurang saat istirahat.

Tanda dan Gejala Infark Miokard:

- 1) Karakteristik Nyeri : Parah, persistent, disekitar substernal
- 2) Efek Simpatik : Diaphoresis, kulit menjadi dingin dan lembab
- 3) Efek Parasimpatik (efek vagal) : Mual, muntah, lemah
- 4) Respon inflamasi : Demam ringan
- 5) Jantung : S₂ gallop , murmur sistolik (jika terdapat mitral regurgitasi atau VSD)
- 6) Lainnya : *Pulmonary rales* (jika terdapat *heart failure*)²

2.1.4 Biomarka Jantung pada Nekrosis Miokard

2.1.4.1 Jenis-jenis Biomarka Jantung pada Nekrosis Miokard

a. *Aspartate Aminotransferase (AST)*

Aspartate Aminotransferase merupakan biomarka yang digunakan pada tahun 1954 untuk diagnosis infark miokard namun saat ini sudah sangat jarang digunakan karena tidak spesifik untuk infark miokard, AST juga akan meningkat pada saat terjadi kerusakan hati, otot skeletal dan kerusakan hati.¹⁶

b. Lactate Dehydrogenase (LDH)

Lactate Dehydrogenase terdiri dari beberapa isoenzim yaitu LDH1, LDH2, LDH3, LDH4, LDH5. Isoenzim yang ditemukan pada jantung adalah LDH1 dan LDH2. Namun LDH tersebut tidak spesifik untuk infark miokard karena dapat meningkat pada saat kerusakan ginjal akut dan hemolisis.¹⁶

c. Creatine Kinase Isoenzyme MB (CK-MB)

Creatine Kinase Isoenzyme MB menjadi gold standard selama lebih dari 20 tahun untuk diagnosis infark miokard tetapi CK-MB tidak hanya meningkat pada saat terjadi infark miokard tapi juga pada saat gangguan otot seperti trauma otot skeletal akut (59%) dan penyakit otot kronik (78%). Adanya biomarka yang lebih sensitif mengakibatkan CK-MB sudah jarang digunakan.¹⁶

d. Myosin Light Chains (MLC)

Myosin Light Chains adalah biomarka yang cukup sensitif pada saat terjadi nekrosis miokard dan akan meningkat dalam darah 3-6 jam setelah timbulnya nyeri dada. Terdiri dari molekul miosin yang terdapat pada jantung dan otot skeletal. Puncaknya terjadi pada hari ke-4 setelah onset nyeri.¹⁶

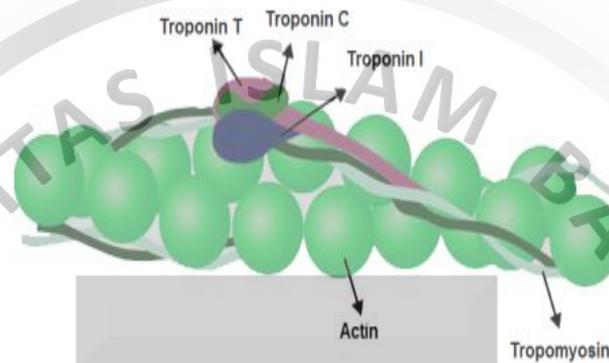
e. Troponin

Troponin merupakan kompleks protein globular yang mengontrol interaksi aktin dan miosin serta bertanggung jawab terhadap kontraksi miosit¹¹. Subunit troponin terdiri atas 3 subunit yaitu troponin C (TnC), troponin I (TnI), dan troponin T (TnT).¹⁷

1) Struktur Troponin

Troponin C memiliki berat molekul 18 kDa dan berperan sebagai pengikat Ca^{2+} , Troponin I memiliki berat molekul 26 kDa berperan menghambat

aktivitas ATPase aktomiosin, dan Troponin C mengatur ikatan troponin pada tropomyosin dengan berat molekul paling besar yaitu 39 kDa. Troponin I dan Troponin T mempunyai isoform jantung. Struktur asam amino troponin T dan I yang ditemukan pada otot jantung berbeda dengan struktur troponin pada otot skeletal, sedangkan struktur troponin C pada otot jantung dan skeletal mirip.¹⁷

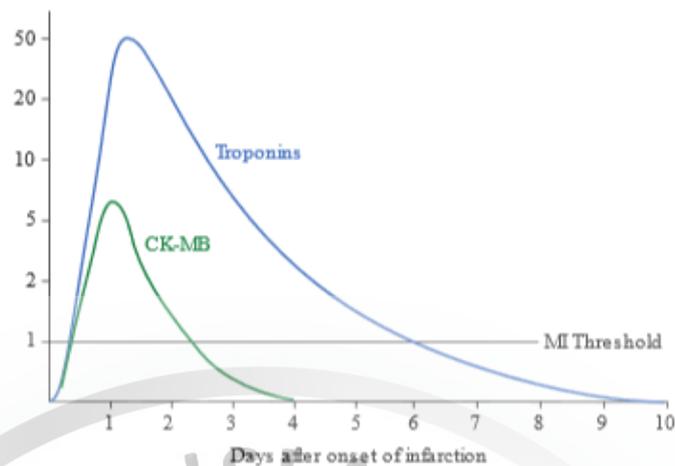


Gambar 2.3 Struktur Troponin

Dikutip dari: Journal of biology and today's world

2.1.4.2 Troponin Sebagai Biomarka pada Infark Miokard Akut

Ketika terjadi nekrosis miokard troponin akan masuk ke sirkulasi akibat dari membran sel yang lebih permeabel, oleh karena itu troponin dapat terdeteksi pada pemeriksaan tes darah. Tes yang tersedia untuk mengukur troponin jantung adalah tes Troponin I dan T.¹⁷ Kadar troponin T akan meningkat dalam darah sekitar 3-5 jam setelah jejas miokard dan akan tetap bertahan selama 5-14 hari sedangkan troponin I mulai meningkat 3 jam setelah terjadi jejas dan tetap meningkat selama 5-7 hari. Keduanya akan mencapai puncak setelah 18 dan 36 jam terjadi jejas miokard.²



Gambar 2.4 Evolusi serum biomarka pada infark miokard akut
 Dikutip dari : Pathophysiology of Heart Disease 6th edition²²

Pemeriksaan kadar cTnT mempunyai sensitivitas sampai 100% terhadap kerusakan miokard dalam 4-6 jam setelah IMA tetapi memiliki spesifitas yang lebih rendah dibanding troponin I karena dapat meningkat juga pada saat penyakit ginjal dan jejas otot skeletal. cTnT dapat bertahan 5-14 hari di dalam darah yang dapat mengganggu diagnosis perluasan IMA atau adanya re-infark. Troponin I lebih spesifik pada jejas miokard dan tidak meningkat pada saat jejas otot skeletal. Troponin I mempunyai sensitivitas 100% pada 6 jam setelah IMA. Troponin I juga adalah petanda biokimia IMA yang ideal karena mempunyai sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi.¹⁷

Tabel 2.1 Perbandingan Troponin T dan Troponin I

Troponin T	Troponin I
1) Indikator Infark miokard yang sensitif dan spesifik	1) Indikator Infark miokard yang sensitif dan sangat spesifik
2) Troponin T juga didapatkan selama jejas otot, pada penyakit otot, regenerasi otot, gagal ginjal kronik	2) tidak ditemukan setelah trauma atau regenerasi otot skeletal.
3) Bertahan 5 –14 hari di dalam darah	3) Bertahan 5 – 10 hari di dalam darah

Dikutip dari : Sensitivitas dan Spesifisitas Troponin T dan I pada Diagnosis Infark Miokard Akut⁹

Tabel 2.2 Keuntungan dan Kerugian Troponin Dibandingkan Biomarka Lainnya

Biomarka	Keuntungan	Kerugian
CK-MB	Indikator IMA yang sensitif dan spesifik. Berguna untuk diagnosis re- infark yang terjadi 48 setelah IMA awal.	Peningkatan kadar dipengaruhi oleh kerusakan otot skeletal, gangguan atau trauma termasuk kardioversi dan pembedahan. Kadar serum meningkat 6-8 jam setelah iskemik.
Mioglobin	Kadar serum cepat meningkat setelah IMA. Indikator IMA yang sensitif. Indikator IMA yang sangat sensitif jika kadar serum dua kali dengan sampel serial tiap 2 jam.	Spesifitasnya rendah sebagai indikator IMA karena banyak gangguan lain yang mempengaruhi.
LDH	Indikator IMA yang cukup sensitive	LDH didapatkan pada semua sel yang bermetabolisme, dan jika sel rusak maka ditemukan peningkatan kadar LDH dalam serum
Troponin	Indikator IMA yang sensitif dan spesifik. Nilai prognostic yang kuat pada angina tidak stabil	Peningkatan yang lama setelah IMA mengaburkan perluasan IMA atau re-infark

Dikutip dari : Sensitivitas dan Spesifisitas Troponin T dan I pada Diagnosis Infark Miokard Akut⁹

2.1.4.3 Diagnosis Banding Peningkatan Troponin I

1. Gagal Jantung

Peningkatan troponin I pada gagal jantung berhubungan dengan adanya infark miokardium. Infark miokardium mengganggu fungsi miokardium karena menyebabkan pengurangan kontraktilitas yang mengakibatkan penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri.² Troponin I dikeluarkan karena ketegangan dinding miokard yang berlebihan dari volume dan tekanan berlebih. Selain itu, peningkatan ketegangan dinding menyebabkan iskemia subendokardial. Pada pasien dengan gagal jantung kronis yang stabil terdapat peningkatan nilai troponin I yang ditemukan pada 15-23% kasus.²⁹

2. Hipertrofi Ventrikel Kiri

Hipertrofi ventrikel kiri patologis dapat diinduksi oleh berbagai penyakit yaitu hipertensi sistemik, diabetes, kardiomiopati metabolik dan infark miokard.³⁰ Infark miokard mengakibatkan penurunan perfusi ginjal yang akan mengaktifasi *renin angiotensin aldosterone system*. Aktivasi RAAS mengakibatkan peningkatan angiotensin II dan aldosterone, angiotensin II berkontribusi pada kematian sarkomer, kehilangan normal kolagen matriks yang akan menyebabkan penurunan kontraktilitas miokard, dan dilatasi ventrikel.² Infark miokard mengakibatkan keluarnya troponin dari miokardium akibat adanya nekrosis miokard. Penelitian Siciliano tahun 2002 menunjukkan bahwa pasien hipertrofi ventrikel kiri terdapat sedikit peningkatan troponin I.³¹

2.1.5 Stenosis Arteri Koroner

Stenosis arteri koroner adalah menyempitnya pembuluh darah koroner yang disebabkan oleh kondisi patologis.¹⁰ Stenosis arteri koroner di dahului oleh proses aterosklerosis yang membentuk plak, plak tersebut dapat ruptur dan berkontak dengan darah sehingga membentuk trombus, trombus ini dapat menyumbat aliran darah koroner dan dapat juga menjadi emboli sehingga menyumbat arteri koroner yang lebih distal. Adanya stenosis arteri koroner dapat mengurangi suplai aliran darah pada miokardium yang akhirnya mengakibatkan iskemik miokard.²⁰

2.1.6 Angiografi

Angiografi koroner terdiri dari visualisasi anatomi koroner di bawah pancaran sinar-X dalam menangkap gambar yang difasilitasi dengan injeksi langsung media kontras ke dalam arteri koroner epikardial melalui kateter dari arteri perifer ke *aortic root* dan ke *coronary ostia*.¹⁰ Pembuluh darah koroner terdiri dari dua arteri koroner yang muncul dari sinus valsava dibagian proksimal ascending aorta yaitu arteri koroner kiri dan kanan. *Left main artery* yang berasal dari sinus aorta kiri bercabang menjadi dua cabang yaitu *left anterior descending coronary artery (LAD)* dan *left circumflex coronary artery (LCx)* namun pada 20-30% orang dapat bercabang menjadi tiga cabang yaitu ramus intermedius. Arteri koroner kanan berasal dari sinus aorta kanan berjalan melalui sulkus koronarius di antara atrium dan ventrikel bercabang menjadi nodus sinoatrial, marginal kanan, nodus atrioventrikular, dan interventrikular posterior.

Cabang dari arteri koroner kiri yaitu *left anterior descending artery (LAD)* berjalan di atas permukaan anterior ventrikel kiri di *sulcus interventrikular anterior*. Arteri Ini dibagi menjadi tiga bagian, bagian proksimal, bagian tengah dan

bagian distal yang akan memperdarahi bagian anteroseptal dan anterolateral ventrikel kiri. *Left circumflex coronary artery (LCx)* bejalan secara posterolateral diantara atrium dan ventrikel kiri yang bercabang menjadi marginal kiri mengikuti batas kiri jantung memperdarahi atrium kiri dan pada 40% orang LCx dapat bercabang menjadi nodus sinoatrial yang akan memperdarahi atrium kiri dan nodus sinoatrial. Ramus intermedius akan memperdarahi bagian anterolateral atau inferolateral ventrikel kiri.²⁶

Cabang dari arteri koroner kanan yaitu nodus sinoatrial memperdarahi bagian nodus sinoatrial. Arteri koroner kanan kemudian turun di sulkus koronarius dan bercabang menjadi marginal kanan memperdarahi bagian ventrikel kanan dan apeks jantung. Arteri koroner kanan kemudian berbelok ke kiri dan berlanjut di sulkus koronarius ke aspek posterior jantung dan bercabang menjadi nodus interventrikular yang memperdarahi nodus atrioventrikular.²⁷

Derajat keparahan stenosis dapat nilai menggunakan pemeriksaan invasif dan non-invasif. Pemeriksaan non-invasif terdiri dari *Computed Tomography Coronary Angiography*²⁸ *Contrast-Enhanced Computed Tomography*, sedangkan untuk pemeriksaan invasif yaitu angiografi koroner. Pemeriksaan angiografi menjadi *gold standard* untuk menentukan keparahan stenosis arteri koroner dan terdapat dalam *American Heart Association and American College of Cardiology (AHA/ACC) clinical practice guidelines*. Pemeriksaan ini dilakukan dengan menginjeksikan media kontras melalui pemasangan kateter atau tabung plastik kecil ke dalam arteri koroner¹⁰ yang dapat menggambarkan derajat stenosis, lokasi dan morfologi dari lesi aterosklerotik termasuk trombus dan kalsifikasi.¹³

Berdasarkan pemeriksaan angiografi derajat keparahan stenosis di kategorikan sebagai :

- a. *1 Vessel Disease (1-VD)* yaitu stenosis $\geq 70\%$ pada satu pembuluh darah epikardial
- b. *2 Vessel Disease (2-VD)* yaitu stenosis $\geq 70\%$ pada dua dari pembuluh darah epikardial
- c. *3 Vessel Disease (3-VD)* yaitu stenosis $\geq 70\%$ pada tiga pembuluh darah epikardial
- d. *Left Main Disease* yaitu stenosis $\geq 50\%$ pada *left main coronary artery*²⁹
- e. *Non significant lesion* yaitu stenosis pada pembuluh darah epikardial atau pada cabang-cabang arteri koroner lainnya $< 50\%$
- f. *Normal coroner* yaitu tidak adanya stenosis pada pembuluh darah epikardial atau pada cabang-cabangnya.³⁰

2.2 Kerangka Pemikiran

Aterosklerosis adalah peradangan yang menimbulkan adanya plak yang menonjol ke dalam lumen pembuluh darah. Plak aterosklerosis terdiri dari inti yang mengandung banyak lemak, dilapisi sel otot polos yang tumbuh secara abnormal dan bagian luarnya terdiri dari jaringan ikat yang kaya akan kolagen.¹¹

Plak aterosklerosis terdiri dari *stable plak* dan *unstable plak* berdasarkan komposisinya. *Unstable plak* mempunyai risiko tinggi untuk terjadi ruptur karena terdapat *lipid core* yang besar, *fibrous cap* yang tipis, dan makrofag yang banyak yang dapat menurunkan matriks ekstraseluler dan membatasi sintesis kolagen baru.⁹

Plak yang ruptur akan berkontak dengan aliran darah sehingga membentuk trombus karena ada keterlibatan *tissue factor*. Faktor jaringan akan menghasilkan pembentukan trombin dan fibrin dari faktor VIIa yang memulai kaskade reaksi enzimatik. Adanya agregasi platelet dari reaksi gangguan fungsi endotel mengakibatkan platelet mengeluarkan isi granulasi sehingga memicu agregasi, vasokonstriksi dan pembentukan trombus.²¹

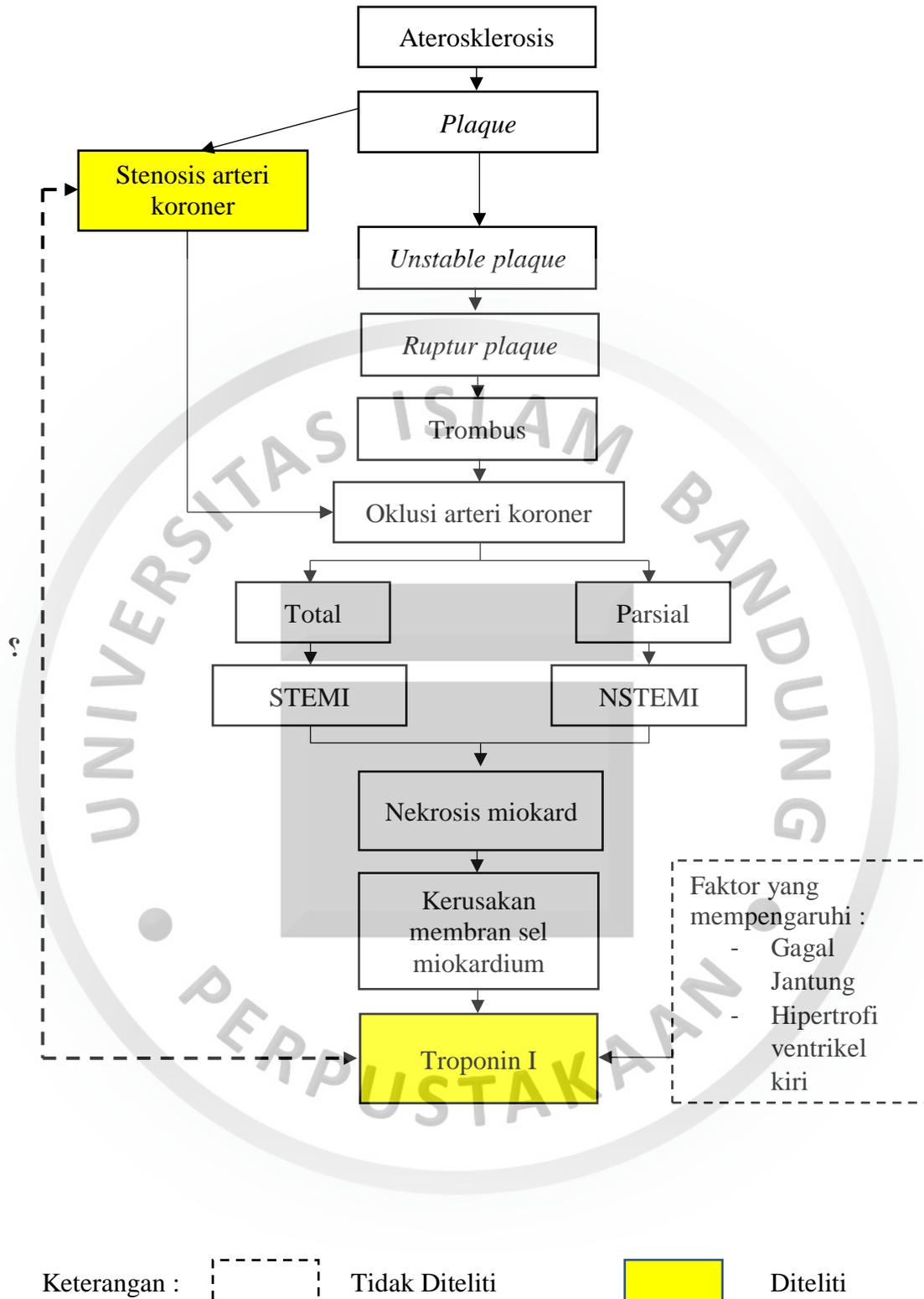
Trombus dapat membesar secara bertahap hingga menutup pembuluh darah atau dapat juga terlepas dan bersirkulasi (*embolus*) sehingga mengakibatkan stenosis pada pembuluh darah arteri koroner.¹¹

Stenosis pembuluh darah arteri koroner mengakibatkan suplai oksigen dan nutrisi tidak sebanding dengan kebutuhan miokardium sehingga terjadi iskemik miokard. Cadangan oksigen yang ada juga akan digunakan sehingga akan terjadi metabolisme anaerob yaitu glikolisis yang akan memenuhi kebutuhan miokardium sekitar 65-70% dari total kebutuhan energi. Ketika aliran darah tidak kembali normal dalam 20 menit dapat mengakibatkan nekrosis miokard atau kematian jaringan.²⁰ Nekrosis miokard ini yang membuat sel menjadi lebih *permeabel* sehingga troponin yang berada di dalam sel masuk ke sirkulasi darah dan terdeteksi dalam pemeriksaan laboratorium.^{20,16} Troponin yang dapat terdeteksi di dalam darah yaitu troponin T dan troponin I, kadar troponin T akan meningkat dalam darah sekitar 3-5 jam setelah jejas miokard dan akan tetap bertahan selama 5-14 hari sedangkan troponin I mulai meningkat 3 jam setelah terjadi jejas dan tetap meningkat selama 5-7 hari. Keduanya akan mencapai puncak setelah 18 dan 36 jam terjadi jejas miokard. Troponin I memiliki spesifitas lebih tinggi dibandingkan troponin T dan lebih spesifik pada jejas miokard dan tidak meningkat pada saat jejas

otot skeletal maupun penyakit ginjal. Penelitian terbaru yang dilakukan oleh Md. Akteruzzaman pada pasien angina tidak stabil menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara derajat stenosis arteri koroner dengan kadar troponin I. Penelitian lain yang dilakukan Ndrepepa menunjukkan kadar troponin akan meningkat sesuai dengan jumlah sumbatan pembuluh darah arteri koroner. Hasil penelitian menunjukkan semakin banyak stenosis arteri koroner maka kadar troponin akan semakin meningkat.²⁸

Jejas miokard yang dapat meningkatkan kadar troponin I selain sindrom koroner akut adalah gagal jantung dan hipertrofi ventrikel kiri. Penderita gagal jantung dapat mengalami peningkatan troponin I karena adanya ketegangan dinding miokard yang berlebihan dari volume dan tekanan berlebih sehingga troponin I dikeluarkan.²⁹ Infark miokard juga mengakibatkan penurunan perfusi ginjal yang akan mengaktivasi *renin angiotensin aldosterone system (RAAS)*. Aktivasi RAAS mengakibatkan peningkatan angiotensin II dan aldosteron. Angiotensin II berpengaruh terhadap *remodeling* dinding ventrikel yang mengakibatkan hipertrofi dan dilatasi miokardium serta disfungsi kontraktilitas miosit secara progresif.²

Stenosis arteri koroner dari hasil pemeriksaan angiografi dapat dibedakan menjadi *non-significant* yaitu jika didapatkan stenosis arteri koroner < 50 % dan 1 *vessel disease (VD)* jika didapatkan stenosis $\geq 70\%$ pada satu pembuluh darah, 2 *vessel disease (VD)* jika didapatkan stenosis $\geq 70\%$ pada dua pembuluh darah, 3 *vessel disease (VD)* jika didapatkan stenosis $\geq 70\%$ pada tiga pembuluh darah²⁷ atau stenosis pada *left main coronary artery*.²⁹



Gambar 2.5 Kerangka Pemikiran