

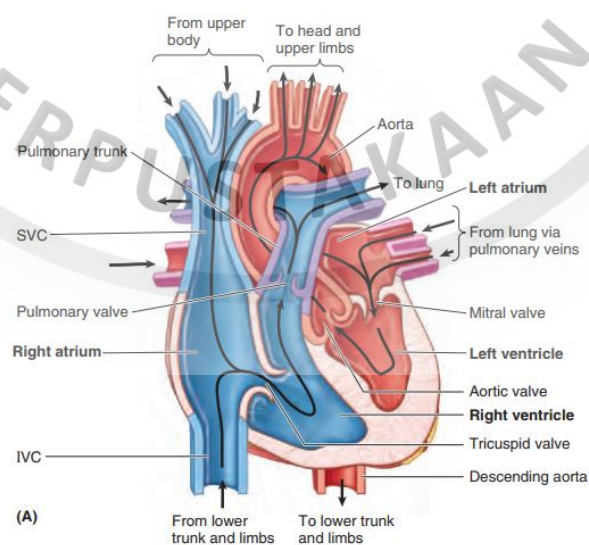
BAB II KAJIAN PUSTAKA

2.1 Kajian Pustaka

2.1.1. Jantung

2.1.1.1 Anatomi

Jantung adalah organ pompa hisap dan tekanan ganda yang berfungsi secara bersamaan untuk mendorong darah ke seluruh bagian tubuh. Sisi kanan jantung (jantung kanan) menerima darah beroksigen buruk dari tubuh melalui *superior vena cava* dan *inferior vena cava* dan memompanya ke *pulmonary artery* untuk proses oksigenasi. Sisi kiri jantung (jantung kiri) menerima darah beroksigen baik dari paru-paru melalui *pulmonary vein* dan memompanya ke dalam aorta untuk didistribusikan ke tubuh. Jantung memiliki empat ruang: atrium kanan dan kiri, dan ventrikel kanan dan kiri.¹³



Gambar 2. 1 Anatomi Jantung

Dikutip dari: Moore, 2014¹³

Dinding setiap ruang jantung terdiri dari tiga lapisan, dari permukaan luar ke permukaan dalam:

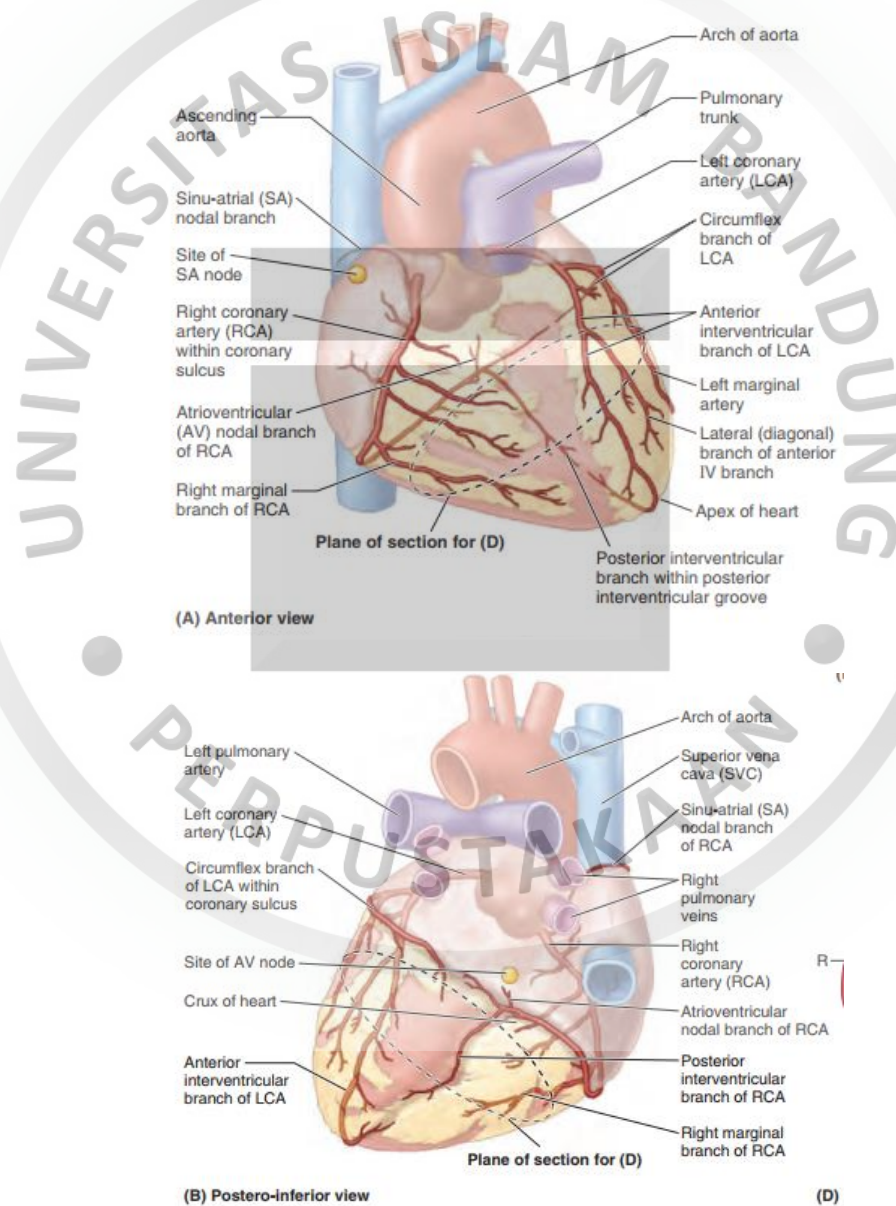
- a. *Epicardium*, lapisan tipis (mesothelium) terbentuk oleh lapisan visceral perikardium serosa.
- b. *Myocardium*, lapisan tengah heliks tebal otot jantung.
- c. *Endocardium*, lapisan tipis (endotelium dan jaringan ikat subendotelial) atau membran selaput jantung yang juga menutupi katupnya.¹³

Dinding jantung sebagian besar terdiri dari miokardium, terutama di ventrikel. Ketika ventrikel berkontraksi akan menghasilkan gerakan meremas karena orientasi *double helix* dari serat otot jantung. Gerakan ini awalnya mengeluarkan darah dari ventrikel, pertama menyempit dan kemudian memperpendek jantung dan mengurangi volume ruang ventrikel.¹³

Vaskularisasi arteri jantung yaitu arteri koroner, cabang pertama *aorta*, memasok miokardium dan epikardium. Arteri koroner kanan dan kiri muncul dari sinus aorta yang bersesuaian pada bagian proksimal *ascending aorta*, tepat di *superior* dari katup aorta, dan melewati sisi berlawanan dari *pulmonary trunk*. Arteri koroner memasok baik atrium dan ventrikel.¹³

Arteri koroner kanan muncul dari sinus aorta kanan dari *ascending aorta* dan lewat ke sisi kanan *pulmonary trunk*, berjalan di sulkus koroner. Arteri koroner Kanan kemudian turun di sulkus koroner dan mengeluarkan cabang marginal kanan, yang memasok perbatasan kanan jantung saat berjalan menuju puncak jantung. Setelah mengeluarkan cabang ini, arteri koroner kanan berbelok ke kiri dan berlanjut di sulkus koroner ke aspek *posterior* jantung. Pada aspek *posterior* dari inti jantung, persimpangan septa antar atrium dan interventricular antara empat

ruang jantung, arteri koroner kanan memunculkan cabang nodus *atrioventrikular*, yang memasok *atrioventricular node*. *Sinoatrial node* dan *atrioventricular node* adalah bagian dari sistem konduksi jantung. Biasanya, bagian yang di perdarahi oleh arteri koroner kanan adalah atrium kanan, sebagian besar ventrikel kanan, bagian ventrikel kiri (permukaan diafragma), bagian dari septum *interventricular*, *sinoatrial node*, *atrioventricular node*.¹³



Gambar 2. 2 Vaskularisasi Jantung

Dikutip dari: Moore, 2014¹³

Arteri koroner kiri muncul dari sinus *aorta* kiri dari *ascending aorta* melewati sisi kiri *pulmonary trunk*, dan berjalan di *coronary sulcus*. Ketika memasuki *coronary sulcus*, pada ujung superior dari alur *interventricular anterior*, arteri koroner kiri terbagi menjadi dua cabang, cabang *interventricular anterior* dan cabang *circumflex*.¹³

Cabang *interventricular anterior* melewati sepanjang alur *interventricular* ke puncak jantung. Di sini cabang ini berputar di sekitar batas *inferior* jantung dan biasanya anastomosis dengan cabang *interventricular posterior* arteri koroner kanan. Cabang *interventricular anterior* memasok bagian-bagian yang berdekatan dari kedua ventrikel dan melalui cabang septum *interventricular*, dua pertiga anterior *interventricular* septum. Pada banyak orang, cabang *interventricular anterior* memunculkan cabang *lateral* (arteri diagonal), yang turun pada permukaan anterior jantung.¹³

Cabang *circumflex* yang lebih kecil dari arteri koroner kiri mengikuti *coronary sulcus* di sekitar perbatasan kiri jantung ke permukaan *circumflex* jantung. Cabang marginal kiri dari cabang *circumflex* mengikuti batas kiri jantung dan memasok ventrikel kiri. Paling umum, cabang *circumflex* arteri koroner kiri berakhir di *coronary sulcus* pada aspek *posterior* jantung sebelum mencapai inti dari jantung, tetapi sekitar sepertiga jantung terus diperdarahi cabang yang berjalan di atau berdekatan dengan alur *posterior interventricular*. Biasanya arteri koroner kiri memperdarahi atrium kiri, sebagian besar ventrikel kiri, bagian dari ventrikel kanan, sebagian besar *interventricular* septum, *sinoatrial node*.¹³

2.1.2. Sindrom Koroner Akut

2.1.2.1 Definisi

Sindrom koroner akut (SKA) adalah kondisi yang mengancam nyawa bagi pasien dengan penyakit arteri koroner yang dapat terjadi kapan saja.⁵ SKA merupakan manifestasi paling tidak baik dari penyakit artery koroner. Beban dan dampak dari SKA sangat besar. Penyakit kardiovaskular menjadi penyebab kematian paling umum di seluruh dunia dan di antara kematian kardiovaskular, sebagian besar disebabkan oleh penyakit arteri koroner.¹⁴

2.1.2.2 Faktor risiko

SKA dapat disebabkan oleh banyak faktor. Faktor risiko tersebut ada yang dapat dimodifikasi dan ada yang tidak dapat dimodifikasi. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi, yaitu peningkatan atau perubahan kadar kolesterol darah, peningkatan trigliserida dengan kolesterol HDL rendah, tekanan darah tinggi, diabetes, merokok, kegemukan dan obesitas, kurang aktivitas fisik, alkohol berlebih dan stres berlebih. Faktor risiko yang dapat tidak dimodifikasi, yaitu usia, jenis kelamin dan riwayat keluarga¹⁵

2.1.2.3 Klasifikasi

Klasifikasi SKA antara lain angina tidak stabil, infark miokard ST-elevasi (STEMI), infark miokard ST non-elevasi (NSTEMI) dan kematian jantung mendadak.^{3,5}

2.1.3. Infark Miokard Akut

2.1.3.1 Definisi

Infark miokard akut (IMA) merupakan manifestasi terberat dari penyakit arteri koroner.⁷ IMA adalah penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia. Risiko kematian tertinggi terjadi pada jam-jam awal saat timbulnya IMA.⁹

2.1.3.2 Klasifikasi berdasarkan EKG

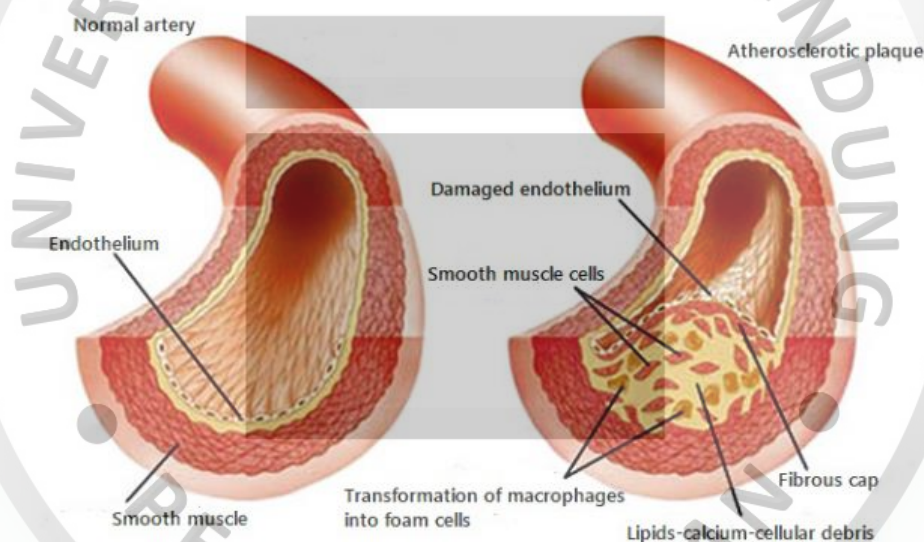
IMA di klasifikasikan berdasarkan hasil pemeriksaan elektrokardiografi (EKG) menjadi ST elevasi miokard infark (STEMI) dan Non-ST elevasi miokard infark (NSTEMI). STEMI merupakan manifestasi dari oklusi total dan berkepanjangan dari pembuluh darah koroner epikardial dan didefinisikan berdasarkan kriteria EKG. NSTEMI biasanya hasil dari penyempitan arteri koroner yang parah, oklusi sementara, atau mikroembolisasi thrombus atau bahan atheromatosa. NSTEMI didefinisikan juga peningkatan biomarker jantung dengan tidak adanya peningkatan ST.¹⁶

2.1.3.3 Patogenesis

Proses terjadinya penyakit jantung koroner utamanya disebabkan proses aterosklerosis dan perkembangannya yang berhubungan dengan faktor lingkungan dan genetik. Aterosklerosis merupakan proses kronis yang ditandai dengan adanya akumulasi lipid, *fibrous elements*, molekul inflamasi di dinding arteri besar. Proses ini dimulai dengan penempelan molekul *Low Density Lipoprotein* (LDL) ke bagian *sub-endothelial space*, yang dapat berubah dan teroksidasi. LDL yang teroksidasi adalah molekul *chemotactic* kuat yang mendorong ekspresi molekul adhesi sel vascular dan adhesi antar sel permukaan endotelium, merangsang adhesi monosit dan migrasi ke sub-endotel. Selanjutnya monosit berubah menjadi makrofag di

tunika intima. Makrofag mengikat LDL yang teroksidasi melalui *scavenger receptors* sehingga menjadi *foam cells* dan melepaskan *pro inflammatory cytokines* termasuk interleukin dan *tumor necrosis factor*.¹⁵

Perkembangan dari *fatty streak* yang memunculkan *foam cells* adalah hasil dari proses ini. Selanjutnya akumulasi leukosit semakin banyak, termasuk limfosit dan sel mast di bagian *subendothelial space*. Interaksi antara monosit, makrofag, *T-cells* dan *foam cells* menyebabkan respon imun *humoral* dan *cellular* dengan cara memproduksi beberapa molekul pro-inflamatori seperti *interleukin-6* (IL-6) dan *tumor necrosis factor* (TNF- α).¹⁵



Gambar 2. 3 Patogenesis aterosklerosis

Dikutip dari: coronary heart disease part I: pathophysiology and risk factor, 2017

Proses berlanjut dengan adanya migrasi sel otot polos dari tunika media ke tunika intima, mengikuti lapisan lemak dan membentuk lesi yang lebih kompleks. Setelah sel otot polos di tunika intima, akan memproduksi molekul matriks ekstraselular yang membentuk *fibrous cap* yang menutupi lapisan lemak. Di dalam *fibrous cap* *foam cells* akan mati dan melepaskan lipid dan membentuk *lipid-rich pool* (*necrotic core*). Proses ini menghasilkan pembentukan lesi aterosklerotik

kedua yaitu *fibrous plaque*. Ketebalan *fibrous cap* penting untuk integrasi plak aterosklerotik. Ekstrusi jenis plak ini ke dalam lumen arteri menghasilkan keterbatasan aliran, yang dikenal sebagai stenosis, yang menyebabkan iskemia pada jaringan. Selain itu, plak rentan terdiri dari *fibrous cap* tipis yang sebagian besar terbuat dari kolagen tipe I bersama dengan atau sedikit sel otot polos, tetapi makrofag yang banyak dan molekul proinflamasi dan prothrombotik yang mengarah ke atheroma.¹⁵

Dua jenis plak antara lain: stabil dan tidak stabil atau *vulnerable*, berdasarkan keseimbangan antara pembentukan dan degradasi *fibrous cap*. Plak yang stabil memiliki *fibrous cap* tebal dan utuh yang disintesis dari sel otot polos dalam matriks yang kaya akan kolagen tipe I dan III. Plak tidak stabil atau *vulnerable* cenderung mudah ruptur, menyebabkan *lipid core* dari plak ke sirkulasi dan mengaktivasi protein koagulasi, menyebabkan trombosis, oklusi lumen arteri mendadak dan menyebabkan iskemia jaringan.^{15,17}

2.1.3.4 Patofisiologi

Infark miokard pada SKA (STEMI atau NSTEMI) terjadi ketika iskemia miokard cukup parah yang menyebabkan nekrosis miosit. Infark merupakan puncak dari patogenesis yang diawali oleh iskemia, yang berkembang dari fase yang berpotensi reversibel menjadi kematian sel yang tidak dapat diubah. Miokardium yang dipasok langsung oleh pembuluh yang tersumbat dapat mati dengan cepat. Begitu juga jaringan sekitar yang tidak nekrosis karena cukup perfusi oleh pembuluh terdekat. Namun, sel-sel sekitar dapat menjadi iskemik dari waktu ke waktu, karena *demand* oksigen terus meningkat dan tidak sebanding dengan *supply*

dari pembuluh darah koroner.⁵ Akhirnya akan mengakibatkan nekrosis miosit, yang dapat di deteksi dengan meningkatnya kadar biomarka jantung.⁷

Iskemia miokard yang berkepanjangan menyebabkan defisit oksigen dan nekrosis miokard ireversibel. Defisit dalam pengiriman darah ke jaringan miokard, baik karena meningkatnya permintaan atau adanya plak arteri koroner yang pecah menyebabkan iskemia miokard yang memicu kaskade kejadian molekuler dan seluler. Defisiensi oksigen awal menyebabkan transisi, dari metabolisme aerob sebagai sumber produksi ATP, hingga jalur anaerob yang kurang efisien. Untuk mengurangi pemanfaatan ATP, miosit menutup pompa membran sodium potassium yang bergantung pada ATP. Kurangnya aliran darah arteri koroner menyebabkan akumulasi metabolit seperti laktat. Zat-zat berat molekul rendah ini mampu melewati ruang interstitial langsung ke ruang vaskular. Berkurangnya atau kurangnya aliran darah arteri koroner juga menyebabkan akumulasi metabolit seperti laktat dan fosfat. Dengan melewati interstitium, ion-ion dan metabolisme ini muncul dalam darah dengan beberapa menit pertama setelah iskemia.¹⁰

2.1.3.5 Diagnosis

Nyeri dada merupakan gejala yang sering muncul dari IMA yang disebabkan kerusakan otot miokard karena adanya iskemia, selain nyeri dada keluhan lainnya termasuk nyeri menjalar, nyeri abdomen, sesak, mual, muntah, *diaphoresis*, dan pingsan. Diagnosis awal dari IMA adalah dengan melakukan pemeriksaan EKG. Penilaian dari EKG dari adanya depresi ST segmen, inversi gelombang T dan gelombang Q patologis yang meningkatkan resiko IMA khususnya NSTEMI. Kriteria untuk diagnosis STEMI antara lain adanya elevasi ST segmen 2mm pada pria dan 1,5mm pada wanita di *lead* V2 dan V3; 1 mm di

lead V1, V4-6, I, II, III, aVL dan aVF .¹⁸ Selanjutnya yaitu dengan pemeriksaan biomarka jantung, Standar emas untuk diagnosa IMA selama lebih dari 20 tahun adalah *creatinine kinase-myocardial band* (CK-MB), namun enzim ini tidak spesifik terhadap jantung. Saat terjadi nekrosis otot jantung, protein dari intraseluler otot jantung akan berpindah ke ruang interstitial lalu masuk melalui mikrovaskuler ke sirkulasi sistemik dan limfatik. Protein intraseluler tersebut antara lain *aspartate aminotransferase* (AST), *lactate dehydrogenase* (LDH), CK-MB, myoglobin, *carbonic anhydrase III* (CA III), *myosin light chain* (MLC), *cardiac troponin I* dan T (cTnI dan cTnT).⁸

2.1.4. Cardiac Troponin

Troponin adalah kompleks dari 3 subunit protein, yaitu troponin C, troponin T dan troponin I, yang terletak di filamen tipis dari serat otot rangka dan jantung. Troponin C adalah komponen pengikat kalsium, troponin T adalah komponen pengikat tropomiosin dan troponin I adalah komponen penghambat. Karena isoform troponin C identik dalam otot rangka dan jantung, troponin tidak terlalu spesifik untuk cedera miokard. Isoform troponin T dan troponin I berbeda dalam kerangka dan otot jantung, dan sangat spesifik untuk nekrosis jaringan jantung. Troponin T merupakan unsur utama yang terikat pada elemen kontraktil dari sel miokard. Namun, ia juga ada di sitoplasma. Troponin T menunjukkan pelepasan ganda komponen sitoplasma dan kemudian komponen terikat. Troponin I sangat spesifik untuk otot jantung dan belum diisolasi dari otot rangka. Spesifitas absolut ini membuatnya ideal untuk penanda cedera miokard.⁹

Troponin pada jantung adalah troponin T (cTnT) dan troponin I (cTnI) adalah protein regulatori yang mengontrol kalsium yang membantu interaksi antara aktin

dan myosin.¹⁹ Troponin I merupakan troponin yang spesifik terhadap miokardium karena tidak ditemukan di otot selain miokardium.¹⁹ Sedangkan troponin T ditemukan juga di otot lurik.²⁰ Troponin T dan I adalah protein yang dirilis ke intravaskuler setelah adanya miokard *injury*.¹⁰ Troponin dapat masuk kedalam pembuluh darah dalam waktu beberapa jam setelah *injury* yang dikeluarkan dari intersitium.¹⁰ Pengukuran serum cTnI dan cTnT lebih baik dalam hal sensitivitas dan spesifisitas terhadap pengukuran enzim otot jantung dalam identifikasi jejas pada miokardium, peningkatan kadar troponin telah menjadi standar biomarka untuk diagnosis infark miokard.¹⁹ Pada IMA, kadar serum troponin jantung mulai meningkat 3 hingga 4 jam setelah adanya nyeri dada, mencapai kadar puncak antara 18 dan 36 jam, lalu kembali menurun secara perlahan dalam waktu yang cukup lama sehingga memungkinkan untuk deteksi IMA selama 10 hari atau lebih.⁵ Nilai normal troponin T <0.1ng/mL, dan troponin I <0.03ng/mL.²¹

Troponin I merupakan *marker* terhadap jejas miokard, tidak ditemukan pada otot skeletal selama pertumbuhan janin, setelah trauma atau regenerasi otot skeletal. Troponin I sangat spesifik terhadap jaringan miokard, tidak terdeteksi dalam darah orang sehat dan menunjukkan peningkatan yang tinggi di atas batas atas pada pasien dengan IMA. Troponin I lebih banyak didapatkan pada otot jantung daripada CK-MB dan sangat akurat dalam mendeteksi kerusakan jantung. Troponin I meningkat pada kondisi-kondisi seperti myokarditis, kontusio kardiak dan setelah pembedahan jantung. Adanya cTnI dalam serum menunjukkan telah terjadi kerusakan miokard.⁸
^{8,10} Troponin I adalah protein yang dirilis ke intravaskuler setelah adanya jejas miokard.¹⁰ Peningkatan kadar troponin I pada penderita IMA STEMI akan lebih besar dibandingkan dengan NSTEMI karena pada STEMI trombus yang terbentuk

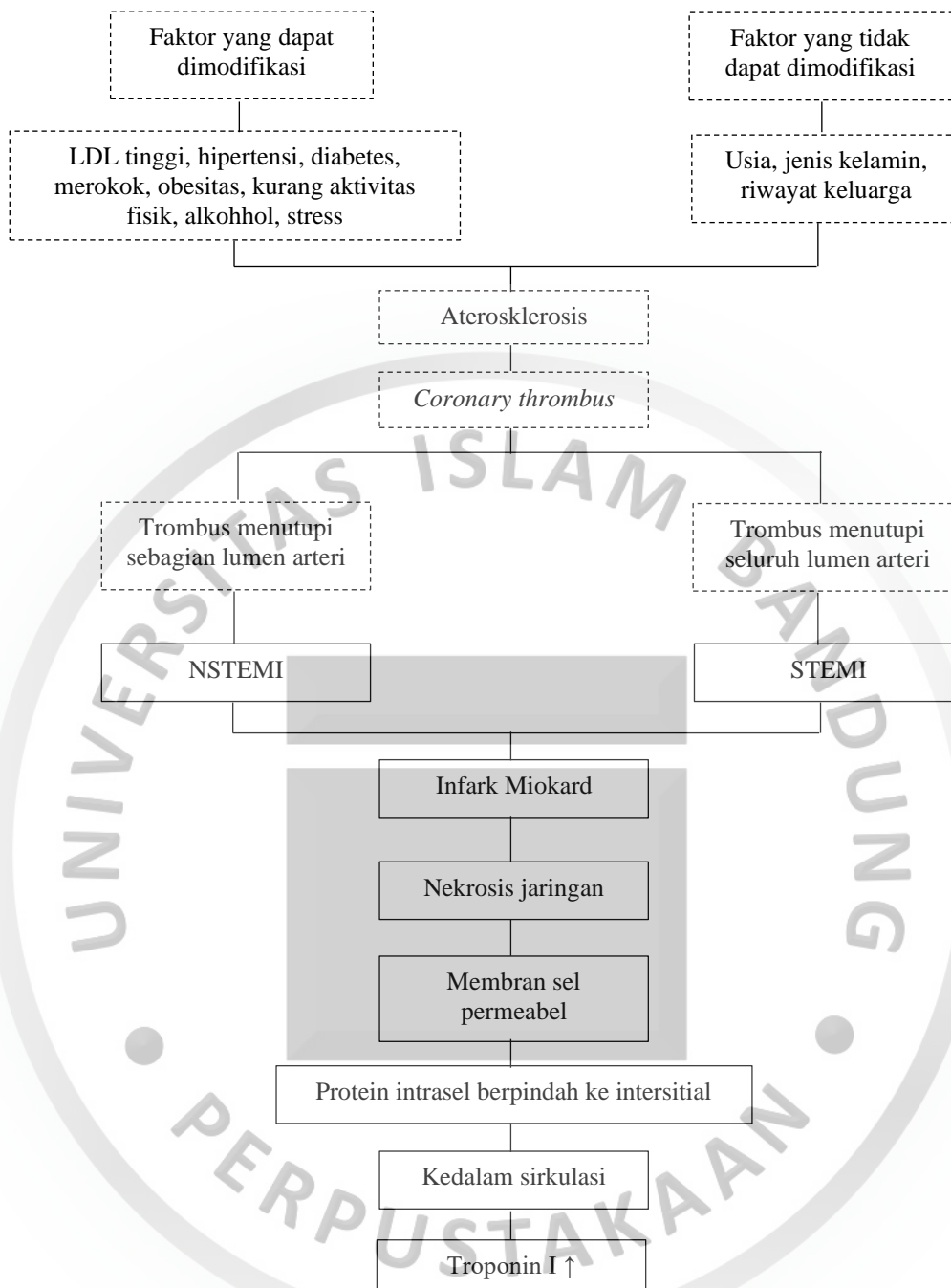
menutupi seluruh lumen pembuluh darah sehingga derajat nekrosis yang terjadi pada miokard akan lebih tinggi sehingga troponin yang dirilis ke pembuluh darah lebih banyak dari NSTEMI.^{6,7}

2.2. Kerangka Pemikiran

Infark miokard akut merupakan salah satu SKA yang menjadi manifestasi paling parah dari penyakit arteri koroner.⁷ Faktor risiko IMA yang dapat dimodifikasi, yaitu peningkatan atau perubahan kadar kolesterol darah, peningkatan trigliserida dengan kolesterol HDL rendah, tekanan darah tinggi, diabetes mellitus, merokok, kegemukan dan obesitas, kurang aktivitas fisik, alkohol berlebih dan stres berlebih. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi, yaitu usia, jenis kelamin dan riwayat keluarga.¹⁵ IMA diklasifikasikan berdasarkan pemeriksaan elektrokardiografi (EKG) menjadi STEMI dan NSTEMI.⁷ Penyebab utama dari terjadinya IMA adalah proses aterosklerosis pada pembuluh darah arteri koroner yang mengakibatkan terbentuknya plak pada dinding pembuluh darah, lalu plak tersebut dapat ruptur sehingga membentuk trombus yang akan menghambat aliran darah di arteri koroner.⁵ Apabila terdapat plak yang sepenuhnya menutupi arteri koroner akan mengakibatkan jejas miokard yang lebih parah dan lebih cepat, dan menjadi STEMI. Sedangkan plak yang menutupi sebagian dari lumen arteri koroner dapat mengakibatkan NSTEMI atau angina tidak stabil.^{5,7} Ketika terjadi nekrosis pada miokard, membran sel akan menjadi lebih permeabel, lalu protein intrasel akan berpindah ke dalam intersitium, dan setelah dari ruang intersitium akan menuju intravaskuler dalam waktu kurang lebih 3 jam sejak pertama terjadinya jejas miokard.^{8,10} Troponin I adalah protein yang dirilis ke intravaskuler setelah

adanya jejas miokard.¹⁰ Maka dari itu, apabila terjadi nekrosis pada miokardium, akan dapat dideteksi dengan meningkatnya kadar troponin dalam darah.^{10,18,20} Secara teori, peningkatan kadar troponin I pada penderita IMA STEMI akan lebih besar dibandingkan dengan NSTEMI karena pada STEMI trombus yang terbentuk menutupi seluruh lumen pembuluh darah sehingga derajat nekrosis yang terjadi pada miokard akan lebih tinggi sehingga troponin yang dirilis ke pembuluh darah lebih banyak dari NSTEMI.^{6,7}





Gambar 2. 4 Kerangka Pemikiran

