

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Penyakit Jantung Koroner

2.1.1 Definisi Penyakit Jantung Koroner

Penyakit arteri koroner adalah kondisi jantung umum yang melibatkan pembentukan plak aterosklerotik di lumen pembuluh darah. Hal ini menyebabkan gangguan aliran darah dan pengiriman oksigen ke miokardium. (Shahjehan *et al.*, 2023).

2.1.2 Faktor Risiko Penyakit Jantung Koroner

2.1.2.1 Modifikasi

A. Merokok

Merokok dapat meningkatkan penyakit kardiovaskular hingga dua kali lipat pada perokok dan 37% pada pasien yang pernah merokok, pada pasien dengan usia >60 tahun. Pasien yang perokok pasif memiliki risiko 25-39% terhadap PJK (Ramadhan M H & Husnah, 2022). Seperti yang dijelaskan dalam laporan *Surgeon General* tahun 2020 tentang merokok, penggunaan tembakau tetap menjadi satu-satunya penyebab paling penting yang dapat dicegah kematian dan kecacatan di Amerika Serikat. Sekitar 34 juta Konsumsi rokok berkontribusi secara kausal ke satu dari setiap lima kematian di Amerika Serikat; mayoritas karena komplikasi penyakit koroner, kanker paru-paru, dan paru obstruktif kronik penyakit (Braunwald's, 2022).

Dari perspektif kardiovaskular saja, merokok berlipat ganda kejadian penyakit koroner dan meningkatkan kematian koroner oleh lebih dari 50%, dengan risiko yang meningkat seiring bertambahnya usia dan jumlah rokok yang dikonsumsi. Merokok lebih jauh dikaitkan dengan peningkatan angka infark miokard berulang, kematian jantung mendadak, aneurisma aorta pecahnya pembuluh darah, penyakit arteri perifer simtomatik, stroke iskemik, stroke hemoragik, operasi bypass koroner, dan intervensi koroner perkutan (Braunwald's, 2022).

Merokok mempunyai peran dalam pembentukan aterosklerosis koroner prematur dan meningkatkan kecepatan pembentukan aterosklerosis koroner dengan meningkatkan oksidasi LDL dan merusak fungsi dari endotel koroner. Kerusakan fungsi endotel ini dikarenakan adanya zat nikotin yang menyebabkan vasospasme endotel dan nekrosis miokard. Selain dapat menyebabkan penyakit jantung koroner, aterosklerosis prematur dapat juga sebagai faktor penentu prediktor keparahan dan oklusi dari vascular koroner (Salehi N, et al, 2021).

B. Diabetes

Resistensi insulin dan diabetes merupakan faktor risiko besar kardiovaskular disease, kehadiran diabetes memberikan risiko yang setara dengan penuaan 15 tahun, dampak yang sebanding dengan jika tidak merokok selama itu. Lebih dari sepertiga orang dewasa AS (88 juta orang) memiliki beberapa tingkat toleransi glukosa abnormal atau pradiabetes, suatu kondisi bersamaan dengan obesitas yang secara nyata meningkatkan risiko untuk diabetes tipe 2 dan atherothrombosis prematur (Braunwald's, 2022).

Resistensi insulin memberikan peningkatan risiko gagal jantung kongestif. Selain itu, risiko penyakit kardiovaskular mulai meningkat jauh sebelum timbulnya klinis diabetes. Efek ini tampak lebih besar pada populasi etnis minoritas dan pada pasien dengan faktor risiko bersamaan lainnya (Braunwald's, 2022).

Penelitian meta analisis menunjukkan bahwa pasien diabetes dengan kadar HbA1C > 7.0 memiliki kemungkinan mortalitas akibat kardiovaskular sebesar 1.85 kali dibandingkan dengan HbA1C 6.0% maka 50% memiliki kemungkinan angka mortalitas kardiovaskular dibandingkan dengan HbA1C < 5.0% (Ramadhan & Husnah, 2022)

C. Obesitas

Obesitas juga memiliki efek buruk yang besar pada kesehatan global. Dunia prevalensi obesitas yang luas diperkirakan 108 juta anak dan 604 juta orang dewasa, dan tingkat peningkatan obesitas pada masa kanak-kanak berakhir 30 tahun terakhir telah meningkat lebih cepat dari tingkat obesitas orang dewasa. Peningkatan BMI menyumbang 4 juta kematian secara global dengan lebih dari dua pertiga terkait dengan penyakit kardiovaskular (Braunwald's, 2022).

Obesitas dewasa sangat memprediksi kejadian penyakit kardiovaskular dan koroner serta hipertensi, dislipidemia, diabetes tipe 2, osteoarthritis, sleep apnea, beberapa jenis kanker, kualitas hidup rendah, depresi, dan kecemasan, dengan risiko meningkat sebagai tingkat BMI naik. Anak obesitas memiliki risiko untuk konsekuensi kesehatan jangka pendek termasuk dramatis peningkatan resistensi insulin, diabetes, kesulitan bernapas, dan patah tulang. Anak obesitas juga memiliki risiko jangka panjang untuk kardiovaskular penyakit dan diabetes karena obesitas

masa kanak-kanak mengikuti jejak orang dewasa kegemukan (Braunwald's, 2022).

Deposit lemak pericardial dan epicardial dikaitkan dengan penyebab kejadian penyakit kardiovaskular, dalam studi multi etnis, lemak perikardial dihubungkan dengan risiko lebih tinggi penyakit kardiovaskular, aterosklerosis keras dan gagal jantung. Dalam Studi Rancho Bernardo, semua penyebab risiko kematian lebih tinggi sebesar 34% per peningkatan 1-SD pada lemak perikardial setelah penyesuaian terhadap usia, jenis kelamin, variabel gaya hidup, lipid, glukosa, dan adipositokin. Deposit lemak epicardial secara signifikan berhubungan dengan lingkaran pinggang, tekanan darah, penanda resistensi insulin dan dislipidemia, oleh karena itu lemak epicardial dapat dipakai sebagai prediktor risiko kardiovaskular (Powell-Willy TM, et al, 2021).

D. Hipertensi

Peningkatan tekanan darah merupakan faktor risiko utama untuk penyakit kardiovaskular termasuk penyakit koroner, gagal jantung, dis serebrovaskular, kemudahan, kematian jantung mendadak, penyakit arteri perifer, gagal ginjal, fibrilasi atrium, dan kematian total, serta hilangnya fungsi kognitif dan peningkatan kejadian demensia. Secara global, hipertensi mempengaruhi sekitar 1 miliar orang, sedangkan darah sistolik tekanan ≥ 110 hingga 115 mm Hg memengaruhi 3,5 miliar orang dewasa dan akun sekitar satu dari lima total kematian (>10 juta kematian) dan lebih dari separuh kematian kardiovaskular (Braunwald's, 2022).

Studi prospektif menunjukkan bahwa kematian akibat kedua penyakit koroner dan stroke meningkat secara progresif dari tingkat tekanan darah serendah

sistolik 115 mm Hg dan diastolik 75 mm Hg.²⁴ Terlepas dari defisiensi kondisi hipertensi ($\geq 130/80$ atau $\geq 140/90$ mm Hg) baik sistolik maupun tekanan darah diastolik dikaitkan dengan risiko seperti yang ditunjukkan pada sebuah studi terhadap 1,3 juta orang dewasa AS menggunakan catatan perawatan kesehatan elektronik, dengan tekanan darah sistolik memiliki hubungan yang lebih kuat daripada diastolik tekanan darah dengan hasil kardiovaskular (Braunwald's, 2022).

Tekanan darah tinggi dapat menyebabkan kerusakan endotel sehingga dapat mengundang sitokin inflamasi sehingga terbentuklah aterosklerosis. Selain itu tekanan darah tinggi juga menyebabkan tekanan pada pembuluh darah meningkat sehingga meningkatkan beban jantung (Naomi, 2021).

E. Dislipidemia

Dislipidemia adalah gagalnya fungsi metabolisme lipid yang ditandai dengan kenaikan kadar LDL dan TG serta penurunan kadar HDL. Data dari Riskesdas 2018 telah dilaporkan prevalensi dislipidemia dengan penduduk yang berusia lebih dari 15 tahun dan memiliki kadar kolesterol total di atas 200mg/dL yaitu 28,8% populasi (Nanis ATA & Bakhtiar R, 2020).

Kadar LDL yang tinggi dikaitkan dengan kejadian PJK dikarenakan LDL tinggi dalam darah akan menjadi bahan untuk proses aterosklerosis, bukan hanya kadar LDL tinggi yang dapat menyebabkan PJK, tetapi rendahnya kadar HDL dan tingginya kadar trigliserida juga dapat meningkatkan kejadian PJK (Naomi, 2021).

F. Aktivitas fisik

Olahraga merupakan faktor pelindung dalam mencegah perkembangan CAD. Sebuah studi kasus-kontrol pada tahun 2004 yang dilakukan di 52 negara, mewakili

semua benua, dan melibatkan 15.152 kasus dan 14.820 kontrol mengungkapkan risiko populasi sebesar 12,2% akibat kurangnya aktivitas fisik terhadap infark miokard. Beberapa penelitian observasional menunjukkan bahwa individu yang memilih sendiri untuk berolahraga memiliki morbiditas dan mortalitas yang lebih rendah. Mekanismenya meliputi peningkatan produksi nitro oksida endotel, penonaktifan spesies oksigen reaktif yang lebih efektif, dan peningkatan vaskulogenesis (Brown JC, et al, 2023).

G. Stress

Stres mental telah mendapatkan pengakuan sebagai sumber risiko kardiovaskular dengan meta-analisis yang menunjukkan stres sebagai faktor risiko insiden penyakit kardiovaskular pada individu tanpa gejala dan kejadian kardiovaskular pada pasien dengan penyakit kardiovaskular yang sudah mapan, dengan asosiasi kardiovaskular stres yang lebih kuat terlihat pada pasien dengan risiko kardiovaskular yang lebih tinggi atau mereka dengan penyakit yang sudah mapan. Baik stres kerja maupun stres kehidupan pribadi berkorelasi dengan risiko kejadian kardiovaskular hingga 60% lebih tinggi, dengan peningkatan risiko dua kali lipat atau lebih besar di antara pasien dengan risiko kardiovaskular tinggi.” Stres kerja memiliki dua komponen ketegangan pekerjaan, yang menggabungkan tuntutan kerja yang tinggi dan kontrol pekerjaan yang rendah, dan ketidakseimbangan upaya-imbalan, yang lebih mencerminkan faktor ekonomi di tempat kerja. Kedua komponen tersebut terkait dengan peningkatan risiko kejadian koroner dan stroke, dengan konsorsium multikohort dari 90.164 individu yang menemukan sekitar 15% peningkatan risiko kejadian koroner karena

ketidakseimbangan upaya-imbalan yang terlepas dari tekanan pekerjaan yang dialami(Braunwald's ,2022).

Metrik psikologis lainnya, termasuk skala kemarahan dan permusuhan serta interaksi sosial negatif, juga dikaitkan dengan peningkatan risiko kardiovaskular. Paparan stres psikologis traumatis seumur hidup meningkatkan risiko morbiditas dan mortalitas pada pasien dengan penyakit kardiovaskular. Selain efek dari stresor kronis ini, sejumlah bukti pengamatan berimplikasi emosional akut dan pemicu stres dalam memicu koroner akut sindrom atau stroke melalui iskemia yang diinduksi oleh stres, peningkatan aktivitas simpatis dan respons hemodinamik, dan berbagai mekanisme potensial lainnya termasuk proses proinflamasi dan protrombotik yang berkontribusi pada ruptur atau gangguan wabah (Braunwald's ,2022).

Meskipun banyak penelitian telah menekankan pentingnya diagnosis dini dan pengobatan depresi pada pasien CAD, dokter tidak menaruh banyak perhatian pada depresi dalam praktik sehari-hari . Beberapa skala telah dikembangkan yang praktis digunakan untuk menggambarkan kecemasan dan depresi. Skala Kecemasan dan Depresi Rumah Sakit (HADS) telah terbukti berguna sebagai skala skrining langkah pertama untuk menentukan tingkat masalah psikologis pada pasien CAD.Menurut tesio dkk , nilai batas 14 dari skor HADS dapat menjadi alat skrining langkah pertama yang berguna untuk depresi pada pasien dengan PJK.menurut Aydemir dkk, membuktikan validitas dan reliabilitas skala ini menggunakan skala HADS versi Turki(Askin L,et al , 2020).

2.1.2.2 *Non modified*

A. Genetik

Penemuan pertama dalam penelitian genetika CAD modern patut dicontoh dalam keberhasilan dan tantangannya, yaitu lokus kromosom 9p21. Hal ini diungkap secara independen oleh 3 konsorsium penelitian pada saat yang sama dan bersama-sama dengan lokus *LPA*, mewakili lokus yang memiliki pengaruh paling kuat terhadap risiko CAD. Hal ini luar biasa karena bagaimana ia memberikan efek molekulernya belum sepenuhnya dipahami. Lokus ini awalnya disebut “gurun gen” karena kandidat gen tradisional yang jelas tidak dapat ditentukan. Gen terdekat mengkode inhibitor cyclin-dependent kinase 2A/2B (*CDKN2A / CDKN2B*), yang telah diselidiki secara menyeluruh tetapi tidak terbukti terlibat. Kandidat menarik lainnya adalah *ANRIL* long noncoding RNA (lncRNA) karena alel risiko berhubungan dengan ekspresinya, dan peningkatan ekspresi *ANRIL* linier dikaitkan dengan peningkatan aterosklerosis. Sebaliknya, *ANRIL* yang berbentuk lingkaran tampaknya bersifat protektif. Sebuah penelitian elegen baru-baru ini menggunakan rekayasa genetika dalam sel induk berpotensi majemuk yang diinduksi dan menunjukkan bahwa penggantian genotipe non-risiko dengan genotipe risiko menyebabkan ekspresi berlebih dari *ANRIL* dan fenotip pro-aterogenik dalam sel otot polos pembuluh darah (Kessler T & schunkert H, 2021).

B. Usia

Usia merupakan faktor risiko independen yang signifikan terhadap penyakit kardiovaskular, karena usia berhubungan dengan peningkatan kemungkinan

berkembangnya sejumlah faktor risiko jantung tambahan lainnya, termasuk obesitas dan diabetes . Menurut AHA, antara tahun 2013-2017, 77,8% wanita dan 70,8% pria dalam rentang usia 65-74 tahun didiagnosis menderita tekanan darah tinggi, atau hipertensi , Hipertensi merupakan faktor risiko utama penyakit kardiovaskular dan telah dikaitkan dengan beberapa faktor seperti konsumsi alkohol, nutrisi, merokok, dan obesitas. Mengenai infark miokard (MI) pada orang dewasa berusia 60-79 tahun, 11,5% pria didiagnosis menderita MI, sementara hanya 4,2% wanita yang didiagnosis menderita MI (Rodgers JL ,et al ,2019).

C. Jenis kelamin

Esterogen mempunyai peran penting sebagai pelindung jantung dan dilaporkan berhubungan langsung dengan rendahnya insiden CVD pada wanita pramenopause, dibandingkan dengan pria dengan usia yang sama , Sebuah penelitian melaporkan bahwa laki-laki cenderung terkena penyakit jantung 10-15 tahun lebih awal dibandingkan perempuan karena penurunan kadar estrogen secara bertahap setelah pubertas . Sebaliknya, pria pada usia 70 tahun memiliki risiko kardiovaskular keseluruhan yang lebih rendah dibandingkan dengan wanita pada usia 50 tahun, yang merupakan usia rata-rata menopause pada wanita, , yang merupakan indikasi kuat bahwa penurunan estrogen mempunyai dampak yang lebih besar terhadap risiko CVD pada wanita dibandingkan pria pada usia 70 tahun. pada pria. Telah dilaporkan bahwa risiko CVD meningkat secara dramatis pada wanita pada awal menopause, sebanyak 2-4 kali lipat. Selain peningkatan risiko CVD, wanita menopause juga berisiko lebih besar mengalami kadar kolesterol LDL yang tinggi, hipertensi, diabetes, dan obesitas, yang selanjutnya meningkatkan faktor risiko kardiovaskular pada wanita perimenopause dan pascamenopause.

Studi klinis melaporkan tingginya insiden PJK pada wanita muda yang telah menjalani ooforektomi bilateral memberikan dukungan lebih lanjut mengenai kemungkinan peran estrogen sebagai kardioprotektif, karena bentuk estrogen yang paling melimpah, 17beta-estradiol, disekresi terutama oleh ovarium. Studi eksperimental pada tikus juga melaporkan efek kardioprotektif pada pria dan wanita, melalui mekanisme yang mendukung homeostasis mitokondria dan mengurangi stres oksidatif (Rodgers JL, et al, 2019)

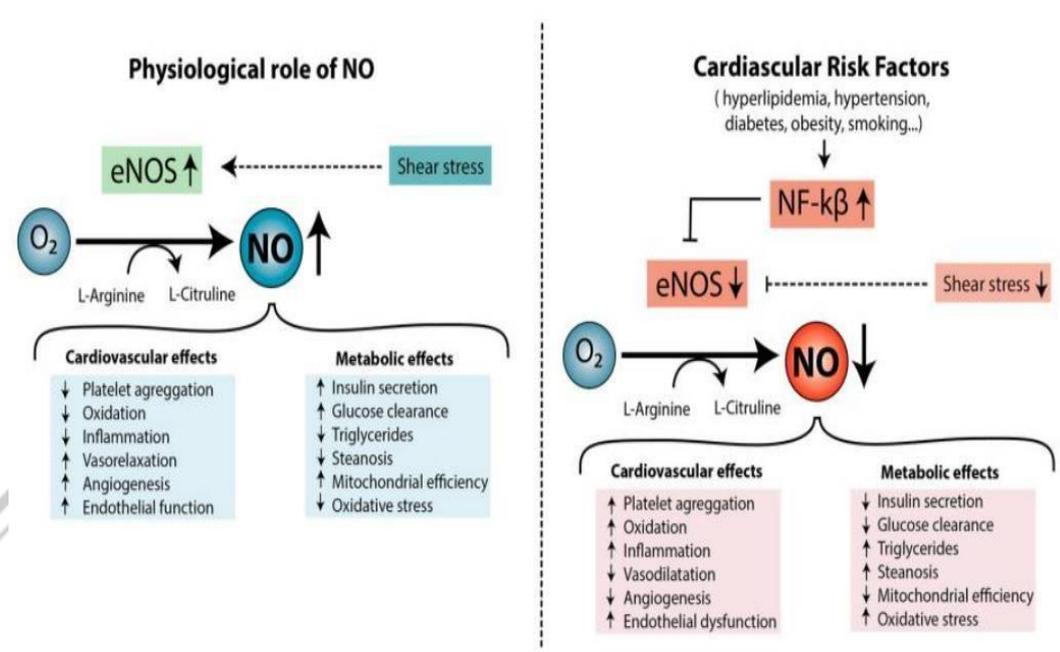
2.1.3 Patofisiologi

Ciri khas patofisiologi PJK adalah berkembangnya plak aterosklerotik. Plak adalah penumpukan bahan lemak yang mempersempit lumen pembuluh darah dan menghambat aliran darah (Shahjehan RD & Bhutta BS, 2024).

2.1.3.1 Stage Fatty Streak

Aterosklerosis dimulai pada fase guratan lemak berwarna kuning yang diakibatkan oleh disfungsi endotel. Ketika sel endotel kehilangan fungsi untuk homeostasis, dinding pembuluh darah cenderung mengalami vasokonstriksi, infiltrasi lipid, adhesi leukosit, aktivasi trombosit dan stress oksidatif. Disfungsi endotel juga dapat dijelaskan melalui peran dari nitrit oksida yang berperan pengurangan agregasi trombosit; oksidasi dan peradangan jaringan; aktivasi faktor trombogenik; dan pertumbuhan sel, proliferasi, dan migrasi. Pada penderita PJK yang mempunyai factor risiko hiperlipidemia, hipertensi, merokok, atau diabetes menyebabkan produksi nitri oksida menurun, proses ini dikaitkan dengan stress oksidatif yang tinggi yang menyebabkan sintesis sitokin pro-aterogenik (TNF- α dan interleukin IL-1 dan IL-6), molekul adhesi (VCAM-I dan ICAM-I), dan kemokin

(MCP-1) melalui aktivasi NF- κ B yang dimediasi oleh protein kejutan panas (HSP-60). Mediator ini menghambat aktivitas eNOS (Jebari-Benslaiman S, et al ,2022).



(Jebari-Benslaiman S, et al ,2022)

Gambar 2.1 menunjukkan bahwa Oksigen nitrat mengatur metabolisme kardiovaskular dan terganggu dengan adanya faktor risiko kardiovaskular. eNOS mengkatalisis produksi NO dari L-arginin. NO adalah metabolit penting yang menghambat perkembangan aterosklerosis, meningkatkan vasorelaksasi, angiogenesis, fungsi endotel, sekresi insulin, pembersihan glukosa, dan efisiensi mitokondria. Di sisi lain, ini mengurangi stres oksidatif, peradangan, kadar lipid plasma, dan stenosis. Faktor risiko kardiovaskular, seperti hiperlipidemia, hipertensi, dan diabetes, menghambat aktivitas eNOS pada induksi NF- κ B, mengurangi NO dan mendorong perkembangan aterosklerosis.

Disfungsi endotel menyebabkan LDL memasuki area intima dari pembuluh darah setelah LDL akan dioksidasi oleh radikal bebas seperti superoksida, radikal hidroksil dll. LDL yang telah dimodifikasi akan menyebabkan aktivasi dari sel endotel yang diakibatkan adanya sitokin proinflamasi seperti IL-1, TNF dan endotoksin. Aktivasi ini menyebabkan respons inflamasi kompleks yang dimulai

dengan peningkatan produksi NF-kB di dalam EC, sebagai respons terhadap stimulus yang disebutkan di atas. NF-kB meningkatkan regulasi ekspresi molekul adhesi leukosit, seperti VCAM-1 dan ICAM-1; kemokin yang disekresikan, seperti MCP-1 dan IL-8 dan mediator protrombotik, seperti inhibitor aktivator plasminogen atau faktor jaringan. MCP-1 menginduksi rekrutmen dari monosit, monosit ini akan melakukan fagositosis pada LDL yang teroksidasi untuk menghilangkan unsur sitotoksik dari intima, Namun, peningkatan migrasi monosit ke intima dan diferensiasi selanjutnya menjadi makrofag menyebabkan sejumlah besar sel busa menginduksi pertumbuhan lesi aterosklerotik (Jebari-Benslaiman S, et al, 2022).

2.1.3.2 Stage Plak progresi

Selama perkembangan plak fibrosa, plak ateroma mengalami transisi dari lapisan lemak ke pertumbuhan intima, suatu tahap yang ditandai dengan adanya area bebas sel dan kaya lipid yang dikenal sebagai inti nekrotik. Untuk menstabilkan plak, inti nekrotik ditutupi oleh serat, sehingga membentuk fibrosa cap. Inti nekrotik dan tutup fibrosa merupakan ciri khas aterosklerosis lanjut, dan regresi plak ateroma tidak mungkin terjadi pada tahap ini (Jebari-Benslaiman S, et al, 2022).

Tutup fibrosa adalah penghalang subendotel antara lumen pembuluh darah dan inti nekrotik aterosklerotik yang terdiri dari VSMC yang telah bermigrasi ke sisi luminal arteri dan matriks ekstraseluler (ECM) yang berasal dari VSMC. Peran dari fibrous cap adalah sebagai pendukung struktural untuk menghindari paparan bahan protrombotik pada inti yang jika tidak maka akan memicu trombosis (Jebari-Benslaiman S, et al, 2022).

Inti nekrotik merupakan inti dari plak aterosklerotik. Ditutupi oleh penutup fibrosa, inti nekrotik terdiri dari daerah hiposeluler yang sarat lipid dengan berkurangnya kolagen pendukung. Ketika plak aterosklerotik berkembang, inti nekrotik bertambah ukurannya terutama sebagai akibat dari dua faktor, kematian makrofag dan gangguan eferositosis, suatu proses yang menghilangkan sel-sel apoptosis. Kedua peristiwa tersebut berkontribusi terhadap lingkungan mikro inflamasi, stres oksidatif, dan trombogenesis serta mendorong kematian sel di sekitarnya, seperti VSMC, sehingga meningkatkan kerentanan plak (Jebari-Benslaiman S, et al ,2022) .

2.1.3.3 Stage Disrupsi Plak

Terdapat 2 Stage Disrupsi Plak diantaranya :

1. Stabilitas Plak

Plak rentan adalah plak yang terdiri dari inti nekrotik yang tebal , jaringan fibrous yang tipis dan peningkatan respon inflamasi yang dikarenakan paparan dari lingkungan pro-aterogenik . Penutup fibrosa memisahkan inti nekrotik trombogenik dari faktor koagulasi sirkulasi dan trombosit, dan ketebalannya berkorelasi dengan kerentanan plak , Sebagai akibat dari kematian VSMC, produksi ECM berkurang, dan keberadaan liberated matriks metalloproteinase (MMP) meningkat, membuat fibrous cap melemah(Jebari-Benslaiman S, et al ,2022).

Sitokin pro-inflamasi tertentu, seperti IFN- γ , mungkin menghambat produksi kolagen di VSMC. Selain itu, mediator inflamasi yang biasanya ditemukan pada ateroma, seperti IL-1 β , TNF- α , dan ligan CD40 (CD154), dapat meningkatkan ekspresi MMP pada VSMC, seperti yang diamati secara in vitro. Bersama-sama, data menunjukkan bahwa, ketika peradangan terjadi, pemeliharaan

tutup fibrosa yang kuat dan kaku berkurang, membuat tutup fibrosa tidak stabil dan rentan pecah bila terkena kekuatan hemodinamik, mekanisme pecahnya plak yang paling umum (Jebari-Benslaiman S, et al, 2022).

2. Pecah Plak dan Pembentukan Thrombus

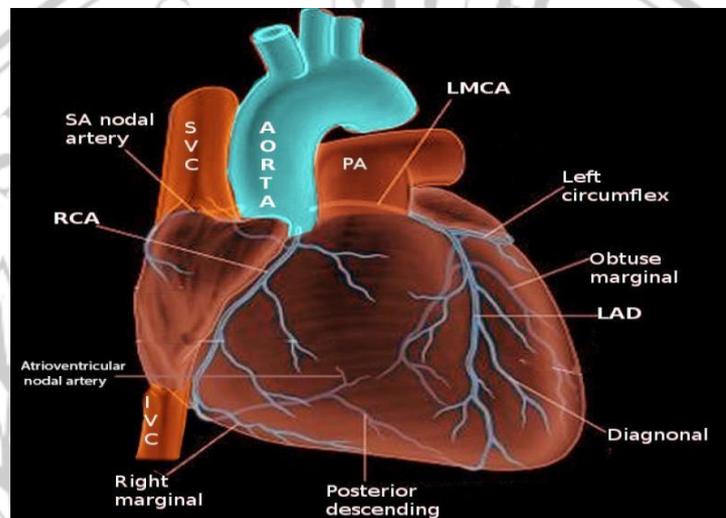
Ketika plak pecah atau pecah, ruang subendotel terkena darah, memicu proses koagulasi untuk menutupi luka. Awalnya, trombosit menempel pada kolagen subendotel dan menjadi teraktivasi, dan lebih banyak trombosit kemudian direkrut dan dikumpulkan di wilayah tersebut untuk memulai penyembuhan luka. Secara bersamaan, elemen pro-trombotik dari inti lipid dilepaskan dan berkontak dengan faktor koagulasi plasma. Lebih khusus lagi, faktor jaringan inti bereaksi dengan faktor VII plasma, mengaktifkan kaskade koagulasi yang mengarah pada produksi trombin, suatu zat antara yang penting untuk pembentukan fibrin (Jebari-Benslaiman S, et al, 2022).

Meskipun tujuan dari proses ini adalah penyembuhan luka, pemicuan kaskade biokimia mendorong perluasan intima ke sisi luminal. Misalnya, trombosit yang teraktivasi melepaskan TGF- β , yang, seperti ditunjukkan sebelumnya, meningkatkan produksi kolagen interstitial dan, oleh karena itu, penebalan fibrous-cap. Akibatnya, lesi aterosklerotik meluas sehingga menyebabkan penyempitan lumen. Ini semua berarti tidak adanya komplikasi klinis (Jebari-Benslaiman S, et al, 2022).

2.1.4 Anatomi arteri koroner

Ada dua pembagian arteri koroner primer yaitu arteri koroner kanan (RCA) dan arteri koroner utama kiri (LMCA), Keduanya berasal dari akar aorta. RCA

menyuplai darah untuk atrium kanan , ventrikel kanan dan memiliki cabang ke arteri nodus sinoatrial.RCA juga menyuplai nodus atrioventricular ,selain itu RCA mempunyai cabang yang kecil seperti Posterior desenden kanan dan arteri marginal akut .LMCA memiliki 2 cabang seperti Left anterior desendens (LAD) dan Left circumflex (LCX) dan mempunyai fungsi untuk menyuplai darah ke atrium kiri dan ventrikel kiri , cabang kecil arteri lainnya seperti arteri marginal tumpul (OMA) , diagonal , dan perforator septum (Ogobuiro I , et al ,2024).



S Bhimji MD

Gambar 2.2 anatomi arteri koroner

2.1.5 Klasifikasi

A. Sindrom Koroner Akut

Sindrom koroner akut (ACS) mencakup spektrum kondisi yang mencakup pasien yang mengalami perubahan gejala atau tanda klinis baru-baru ini, dengan atau tanpa perubahan pada elektrokardiogram (EKG) 12 sadapan, dan dengan atau

tanpa peningkatan akut konsentrasi troponin jantung (cTn). Pasien yang datang dengan dugaan ACS pada akhirnya dapat menerima diagnosis infark miokard akut (AMI) atau angina tidak stabil (UA). Pasien dengan nyeri dada akut dan elevasi segmen ST yang persisten pada EKG sebagian besar pasien ini akan mengalami nekrosis miokard dan peningkatan troponin, sehingga memenuhi kriteria MI, namun MI tidak akan menjadi diagnosis akhir pada semua pasien dengan diagnosis kerja STEMI. Pasien dengan nyeri dada tetapi tanpa elevasi segmen ST yang persisten pada EKG, pasien-pasien ini mungkin menunjukkan perubahan EKG lainnya, termasuk elevasi segmen ST sementara, depresi segmen ST yang persisten atau sementara, dan kelainan gelombang T, termasuk gelombang T hiperakut, inversi gelombang T, gelombang T bifasik, gelombang T datar, dan normalisasi semu. gelombang T. Atau, EKG mungkin normal. Mayoritas pasien dalam kategori ini yang kemudian menunjukkan kenaikan dan penurunan kadar troponin jantung yang khas akan menerima diagnosis akhir MI non-ST-elevasi (NSTEMI). Pada pasien lain, kadar troponin akan tetap di bawah sentil ke-99 dan mereka akan menerima diagnosis akhir UA, meskipun dengan tes troponin sensitivitas tinggi diagnosis ini menjadi kurang umum. Penting juga untuk menyadari bahwa NSTEMI atau UA tidak akan menjadi diagnosis akhir pada semua pasien dengan diagnosis kerja awal NSTEMI-ACS (Byrne RA, et al 2023).

B. Angina Pektoris Stabil

Individu dengan angina stabil sering kali mempunyai presentasi subakut versus kronis. Penting untuk menggunakan riwayat dan pemeriksaan fisik sebagai alat skrining untuk mengidentifikasi individu yang berisiko tinggi. Angina tipikal biasanya muncul sebagai rasa tidak nyaman di dada atau sejenis anginal yang dipicu

saat beraktivitas dan mereda saat istirahat atau dengan nitroglicerine. Persamaan angina bervariasi, namun umumnya dapat digambarkan sebagai sesak napas, mual, atau kelelahan yang tidak sebanding dengan tingkat aktivitas. Angina yang khas sering digambarkan sebagai rasa tertekan, berat, sesak, atau tertekan. Umumnya, penyakit ini akan memengaruhi area dada yang luas, bukan area tertentu. Rasa sakitnya mungkin menjalar, tergantung pada dermatom mana yang terkena. Gejala akan digambarkan lebih parah dengan kondisi peningkatan kebutuhan (yaitu, berjalan, mengangkat beban, stres emosional, dll). Gejala umumnya berlangsung selama dua hingga lima menit, dan kelegaan dirasakan saat aktivitas yang memicu dihentikan, atau pasien mengonsumsi nitroglicerine. Pemeriksaan fisik umumnya biasa-biasa saja. Anda tidak akan mengharapkan iskemia aktif dalam keadaan angina tipikal, yang mengarah pada temuan pemeriksaan fisik yang tidak spesifik (Gillen C & Goyal A, 2022).

2.1.6 Evaluasi Pasien

1. Elektrokardiografi (EKG)

EKG adalah tes yang sangat mendasar namun sangat membantu dalam evaluasi penyakit arteri koroner. Ini mengukur aktivitas listrik dalam sistem konduksi jantung dan diukur dengan 10 sadapan yang ditempelkan pada kulit di lokasi standar. Ini memberikan informasi tentang fisiologi dan anatomi jantung. Biasanya terdapat 12 sadapan di atas kertas yang dicetak setelah tes dilakukan dan setiap sadapan berkorelasi dengan lokasi spesifik jantung. Informasi penting yang perlu diperhatikan pada EKG adalah detak jantung, ritme, dan sumbu. Setelah itu dapat diperoleh informasi mengenai proses patologis akut dan kronis. Pada sindrom

koroner akut, terlihat perubahan segmen ST dan perubahan gelombang T. Jika ACS telah berubah menjadi aritmia, hal ini juga dapat dilihat. Dalam keadaan kronis, EKG dapat menunjukkan informasi seperti deviasi sumbu, blok cabang berkas, dan hipertrofi ventrikel. EKG juga merupakan modalitas pengujian yang hemat biaya dan tersedia serta tidak bergantung pada pengguna (Shahjehan RD & Bhutta BS, 2024).

2. Uji Latih EKG

Latihan EKG telah menjadi landasan pengujian diagnostik CAD selama beberapa dekade. Premisnya jelas: untuk menginduksi kerja ventrikel yang berkelanjutan melalui latihan sedemikian rupa sehingga adanya stenosis yang signifikan secara hemodinamik akan mengatasi ambang iskemik dan menimbulkan perubahan dan gejala EKG. Meskipun secara tradisional dilakukan di atas treadmill, olahraga juga dapat dilakukan melalui sepeda stasioner yang mengurangi artefak pergerakan pada EKG 12 sadapan. Perubahan EKG diagnostik umumnya berupa depresi ST >1 mm pada dua atau lebih sadapan yang berdekatan, meskipun hasilnya dapat dilaporkan menggunakan skor treadmill Duke, yang merupakan gabungan waktu latihan, perkembangan gejala, dan perubahan EKG (Nelson AJ, et al, 2019).

Keuntungan utamanya adalah aksesibilitasnya: tidak memerlukan persiapan, tidak memerlukan pencitraan khusus, kontras atau paparan radiasi, biayanya relatif murah dan terdapat nilai kualitatif yang tidak terukur dalam mengamati kapasitas latihan. Namun, sejumlah kelemahan penting juga ada. Pertama, hal ini bergantung pada kapasitas latihan yang memadai dan pencapaian ketegangan fisik yang memadai selama tes (denyut jantung maksimal

yang dipertahankan > 85%), yang tidak selalu layak (atau dapat diprediksi) dan menghasilkan tes yang samar-samar atau nondiagnostik (dan dengan demikian merupakan persyaratannya). untuk pengujian lebih lanjut). Selain itu, sejumlah kelainan EKG pada awal mungkin menutupi perubahan iskemik, termasuk blokade cabang berkas, hipertrofi ventrikel kiri, depresi ST pada awal, dan pra-eksitasi, serta perubahan yang terjadi pada penggunaan digoksin. Oleh karena itu, dan alasan-alasan yang disebutkan di atas, sensitivitas dan spesifisitasnya relatif rendah (Nelson AJ ,et al ,2019) .

3. Ekokardiografi Stres

Ekokardiografi stres menggunakan campuran stres kronotropik dan inotropik untuk menginduksi iskemia, dan dapat dicapai dengan olahraga (treadmill atau sepeda stasioner) atau menggunakan dobutamin. Gerakan dinding ventrikel diamati pada awal dan kemudian pada 'tekanan' puncak. Meskipun segmen dengan perfusi normal akan semakin kontraktile, segmen yang iskemik akan menjadi hipokinetik, dan jika bertahan lama, menjadi diskinetik. Pemantauan EKG juga dilakukan sehingga dengan tambahan pencitraan gerak dinding, memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang lebih tinggi dibandingkan EKG saja. Manfaat lainnya termasuk kemampuan untuk menilai fungsi ventrikel dan katup, serta menilai secara semi-kuantitatif wilayah dan beban iskemia, jika iskemia terdeteksi. Kualitas gambar dapat menjadi kendala karena faktor pasien (misalnya obesitas, kelainan bentuk dada) dan ketergantungan operator, meskipun beberapa di antaranya dapat diimbangi dengan penggunaan bahan kontras intravena non-nefrotoksik yang relatif mahal (Nelson AJ ,et al ,2019).

4. Pencitraan Perfusi Nuklir

Teknik pencitraan nuklir seperti SPECT (single positron Emission Computed Tomography) atau Stress PET (Positron Emission Tomography) bertujuan untuk menginduksi defek perfusi hiperemik dengan menggunakan dilatasi mikrovaskuler tidak langsung (olahraga atau dobutamin) atau langsung (adenosin atau dipyridamole). Olahraga dan dobutamin meningkatkan 'kebutuhan' oksigen miokard dan menyebabkan dilatasi mikrovaskuler sekunder meningkatkan 'suplai'. Sebaliknya, adenosin (dan dipyridamole melalui kemampuannya mencegah pemecahan adenosin endogen) secara langsung berikatan dengan reseptor di mikrovaskular, menyebabkan dilatasi dan hiperemia. Dalam konteks stenosis koroner yang signifikan secara hemodinamik, terdapat hambatan terhadap peningkatan aliran sehingga pembuluh darah epikardial yang paten mampu 'mencuri' aliran darah secara horizontal. Dengan memberikan pelacak radioaktif pada kondisi stress dan baseline, area dengan tracer yang berkurang pada kondisi stress menunjukkan defek perfusi, dan dengan demikian dapat mengidentifikasi lokasi potensi stenosis epikardial. SPECT lebih umum tersedia (dan lebih murah) dibandingkan PET; namun, metode yang terakhir ini menggunakan lebih sedikit radiasi secara keseluruhan dan mungkin lebih disukai pada wanita. Keterbatasan SPECT adalah rentan terhadap artefak, terutama dari gerakan dan jaringan lunak, serta memerlukan paparan radiasi yang tidak sedikit. Lebih jauh lagi, SPECT bergantung pada perfusi relatif dari defek sehingga mungkin kurang mengenali 'keseimbangan', atau daerah iskemia miokard yang simultan pada pasien dengan penyakit multivaskular. Adenosin (dan karenanya dipyridamole) dikontraindikasikan pada pasien dengan penyakit konduksi nodus atrioventrikular tingkat tinggi, serta penyakit saluran napas bronkospastik (Nelson AJ, et al, 2019).

5. Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan darah membantu dalam menegakkan diagnosis dan menilai respons terapeutik. Dalam keadaan akut, enzim jantung dan peptida natriuretik tipe B sering dilakukan bersamaan dengan hitung darah lengkap dan panel metabolik. BNP memberikan informasi tentang kelebihan volume yang berasal dari kardiogenik namun memiliki keterbatasan. Nilai ini dapat meningkat secara keliru pada penyakit ginjal dan rendah pada obesitas. Enzim jantung seperti CK dan troponin memberikan informasi tentang kejadian iskemik akut. Dalam keadaan kronis, panel lipid memberikan informasi prognosis yang penting. Protein C-reaktif (CRP) dan laju endap darah (ESR) membantu dalam menilai penyakit seperti perikarditis akut. Tes fungsi hati (LFT) dapat dilakukan untuk mengevaluasi proses infiltratif yang dapat mempengaruhi hati dan jantung secara bersamaan seperti hemochromatosis. Tes hati juga dilakukan untuk menilai peningkatan tekanan jantung kanan, terutama pada keadaan kronis (Shahjehan RD & Bhutta BS, 2023).

6. Angiografi Koroner

Angiografi koroner melibatkan pengenalan pewarna radiopak ke dalam ostia koroner sambil memperoleh gambar film fluoroskopi, ini memberikan penilaian siluet lumen dalam 2D; namun, dengan memperoleh pandangan ortogonal, pola penyakit obstruktif 3D dapat diperkirakan. Yang terpenting, kapasitas yang ada untuk memperoleh karakteristik plak (selain kalsifikasi yang nyata) sangat minim dan tidak ada kemampuan untuk mengukur beban plak atau remodeling positif melebihi tingkat keparahan stenosis. Dalam kondisi klinis,

tingkat keparahan stenosis telah dinilai secara visual, dengan ambang batas 50% dianggap signifikan, dan 70% bila dilakukan dengan teknik kuantitatif offline. Penilaian akurat terhadap tingkat keparahan stenosis terhambat oleh tortuositas pembuluh darah, tumpang tindih pembuluh darah dan anatomi radiodense lainnya, serta konsistensi kekeruhan pembuluh darah. Secara konvensional dilakukan *melalui* arteri femoralis, selama 10 tahun terakhir arteri radialis telah menjadi lokasi akses standar emas. Reaksi merugikan terhadap pewarna sebelumnya sering terjadi, namun dengan bahan kontras ionik rendah yang lebih baru, reaksi ini telah berkurang secara signifikan. Cedera ginjal juga merupakan komplikasi yang diketahui, tidak hanya akibat pewarna kontras yang bersifat nefrotoksik, namun berpotensi juga akibat emboli sistemik yang terlepas selama instrumentasi. Risiko komplikasi besar secara keseluruhan dilaporkan mencapai 2% dan mencakup diseksi arteri, perforasi, dan emboli sistemik (termasuk kematian (-0,08%) (Nelson AJ, et al, 2019).

7. Penilaian Kalsium Arteri Koroner (CAC)

Penilaian kalsium arteri koroner adalah evaluasi deposisi kalsium koroner berbasis CT nonkontras untuk kuantifikasi aterosklerosis, paling sering dihitung dan diinterpretasikan melalui skor Agatston. kalsium arteri koroner cepat, mudah diperoleh, memerlukan sedikit persiapan, dan sangat mudah direproduksi. Meskipun beberapa penelitian telah menggunakan CAC sebagai cara untuk meningkatkan hasil stress test pada pasien dengan gejala, perannya menjadi lebih jelas dalam membuat stratifikasi risiko pada individu tanpa gejala mengingat sensitivitasnya yang tinggi. Skor CAC dapat menjadi tambahan yang sangat berguna ketika memulai proses pengambilan keputusan bersama seputar terapi

pengecahan karena menunjukkan adanya aterosklerosis yang sudah ada dapat menjadi penentu yang kuat untuk dimulainya pengobatan seperti statin. Demikian pula, skor CAC nol dikaitkan dengan prognosis yang meyakinkan dan dapat mengurangi biaya, efek samping, dan ketidakgunaan terapi seumur hidup pada pasien dengan risiko kejadian yang sangat rendah. Mengingat spesifisitasnya yang buruk hingga sedang untuk penyakit yang signifikan secara klinis, skoring CAC umumnya tidak direkomendasikan sebagai panduan untuk revaskularisasi pada pasien dengan gejala karena tidak menghasilkan perkiraan stenosis luminal yang dapat diandalkan dan terukur (Nelson AJ, et al, 2019).

2.2 BMI (Body Massa Index)

BMI adalah indeks yang mudah diaplikasikan untuk mengkategorikan kelebihan berat badan. BMI mempunyai rumus berat badan (kg) dibagi dengan tinggi badan (m) dikuadratkan (Weir CB & Jan A, 2023).

Tabel 2.2 BMI (WHO Asia)

Klasifikasi WHO Asia Pasific	BMI
Kurus	<18,5
Normal	18.5-22,9
Overweight	23-24,9
Obesitas	
Obesitas I	25-29,9
Obesitas II	≥30

(WHO,2004).

Pada populasi asia kejadian PJK sering pada BMI yang lebih rendah daripada populasi eropa .BMI overweight di Indonesia memiliki *cut of point* 24 dan obesitas memiliki *cut of point* 26 (WHO,2004).

2.3 Hubungan BMI dengan keparahan lesi koroner

Menurut WHO *overweight* dan obesitas merupakan penimbunan lemak yang berlebihan yang dapat mengganggu kesehatan. Obesitas dikaitkan dengan proses atherosclerosis , pada obesitas terdapat perubahan fungsi endokrin dengan penurunan adiponectin, peningkatan hormon leptin dan resistin serta peningkatan sitokin pro inflamasi seperti IL-6 dan TNF α . Adiponektin diyakini memiliki efek positif terhadap pembuluh darah, Adiponektin peka terhadap hormon insulin sehingga penurunan adiponectin dikaitkan dengan resisten insulin. Peningkatan leptin pada obesitas menyebabkan peningkatan eNOS dan penurunan L arginin yang mengakibatkan pelepasan eNOS. Pelepasan eNOS ini menyebabkan produksi stress oksidatif yang menyebabkan atherogenesis dan disfungsi endotel. Peningkatan resistin pada obesitas dikaitkan dengan penanda inflamasi seperti TNF-2 terlarut , IL-6 dan fosfolipase A2 serta peningkatan skor kalsium koroner (Manoharan MP, et al , 2022).

Pada BMI obesitas dibanding dengan normal, Obesitas mengalami peningkatan keparahan lesi koroner (OR 1.47 (95%CI 1.34–1.62), $p < 0.0001$). Setelah dilakukan penyesuaian terhadap factor risiko lain seperti kolesterol non-HDL dan gaya hidup, serta untuk beberapa penyakit utama non-CVD yang dilaporkan sendiri (kronis) seperti penyakit paru obstruktif 0,8% , penyakit reumatoid 3,5% , diagnosis kanker apa pun, 5,8% dan penyakit radang usus 1,1%) hasil tetap sangat signifikan (OR 1,41 (95%CI 1,27-1,55), $p <0,0001$). Pada BMI

overweight dibandingkan dengan BMI normal, overweight mengalami peningkatan keparahan lesi koroner (1.17 (95% CI 1.09–1.24), $p < 0.0001$). (Lind L, et al, 2022).

Penelitian yang dilakukan oleh Amin et al (2022) menyatakan bahwa pasien yang memiliki BMI tinggi memiliki Tingkat keparahan CAD lebih rendah dibandingkan dengan pasien BMI normal, ini menandakan adanya korelasi negatif antara BMI dengan Tingkat keparahan CAD yang menggunakan parameter keparahan arteri koroner seperti *vessel score*, *syntax score* dan *HRCA*. Hal ini menandakan adanya hubungan terbalik antara BMI dengan keparahan lesi yang dinamakan Obesitas paradox. Obesitas yang memiliki Tingkat keparahan lesi yang rendah dikaitkan dengan adanya hormon kardioprotektif seperti adiponectin, hormon ini memiliki sifat kardioprotektif karena dapat menghambat gen peradangan pada sub endotel seperti tumor necrosis factor- α (TNF- α), dan penanda yang berhubungan dengan kerusakan endotel, seperti VCAM-1 dan ICAM-1. Efek lain dari adiponectin dalam proses penghambatan atherosclerosis seperti menghambat akumulasi lipid dalam makrofag dan produksi oksida nitrat (NO) (Rahmani A, et al, 2020).

2.4 Skor Untuk Menilai Keparahan Penyakit Jantung Koroner

Indeks Friesinger adalah skor keseluruhan yang berkisar antara 0 hingga 15 dan didasarkan pada skor individu dari masing-masing tiga arteri koroner utama dari 0 hingga 5 dengan menggunakan kriteria kategorisasi berikut: 0, tidak ada kelainan arteriografi; 1, kelainan sepele (lesi dengan tingkat keparahan stenosis 1–29%); 2, lesi dengan tingkat keparahan stenosis 30–68%; 3, penyempitan multipel pada pembuluh darah yang sama, dengan segmen yang mengalami stenosis memiliki salah satu lesi dengan morfologi yang didefinisikan sebagai multipel,

difus, atau tubular atau dua segmen memiliki lesi dengan tingkat keparahan stenosis 30-68%; , setidaknya satu lesi dengan tingkat keparahan stenosis 69-100%, kecuali pada segmen proksimal yang tingkat keparahannya harus <100%; dan 5, oklusi segmen proksimal pembuluh darah (Friesinger,1970).

Duke jeopardy score adalah skor yang menilai diameter stenosis dan left ventrikel extent dengan Stenosis signifikan DS >75%. Skor ini mempunyai 6 segmen dan masing masing segmen diberikan 2 poin jika DS>75% (Robert, et al , 1985).

Sullivan stenosis score adalah skor yang menjumlahkan poin stenosis dan letak lesi . skor mempunyai rentang antara 0-32. Berdasarkan tipe lesi stenosis dapat dibagi menjadi 4 yaitu 1- 49% diberi skor 1 , 50-74% diberi skor 2 , 75-99% diberi skor 3 dan total oklusi (100%) diberi skor 4. Berdasarkan letak lesi dibagi menjadi 8 segmen yaitu LAD medial, LAD distal, LAD bagian proksimal, LCx distal, LCx proksimal, RCA medial, RCA distal dan RCA proksimal(Sullivan ,1990).

Sullivan extent score adalah skor yang dihitung sesuai persentase area permukaan intima koroner yang dipengaruhi atheroma. Pembagian skor ditiap letak lesi berbeda contohnya pada Left main artery , septal perforator artery diberikan skor 5%. Skor 10% diberikan pada main diagonal artery , Posterolateral (PL) branch artery, Posterior Descending Artery (PDA) dan Obtuse Marginal (OM) artery. Skor 20% diberikan pada LAD ,LCX dan RCA. Skor ini mempunyai rentang 0 hingga 100%(Sullivan ,1990).

Sullivan vessel score adalah skor yang dihitung dari jumlah pembuluh darah yang mengalami stenosis.Skor diberikan pada pembuluh darah yang mengalami stenosis >70% . Skor dibagi menjadi 4 contohnya untuk skor 0 diberikan pada yang

tidak mengalami stenosis , Skor 1 diberikan pada 1 pembuluh darah yang mengalami stenosis , skor 2 diberikan pada 2 pembuluh darah yang mengalami stenosis , dan skor 3 diberikan pada 3 pembuluh darah yang stenosis (Sullivan ,1990).

High Risk Coronary Anatomy (HRCA) adalah Ketika arteri kiri utama koroner mengalami stenosis $\geq 50\%$ dan / yang mengalami stenosis $\geq 70\%$ pada arteri lain seperti LAD ,RCA ,LCX(Jang JJ, et al , 2019).

