

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Penyakit Jantung Koroner**

##### **2.1.1. Definisi**

Penyakit jantung koroner yang disebut juga penyakit arteri koroner (Coronary Artery Disease) adalah penyakit pada arteri koroner dimana terjadi penyempitan pada arteri koroner karena proses aterosklerosis.<sup>(11)</sup> Pada Proses tersebut terjadi perlemakan pada dinding arteri koroner sehingga menyebabkan adanya plak yang menumpuk di dalam arteri koroner yang mensuplai oksigen ke otot jantung. Penyakit ini termasuk bagian dari penyakit kardiovaskuler yang paling umum terjadi.<sup>(12)</sup>

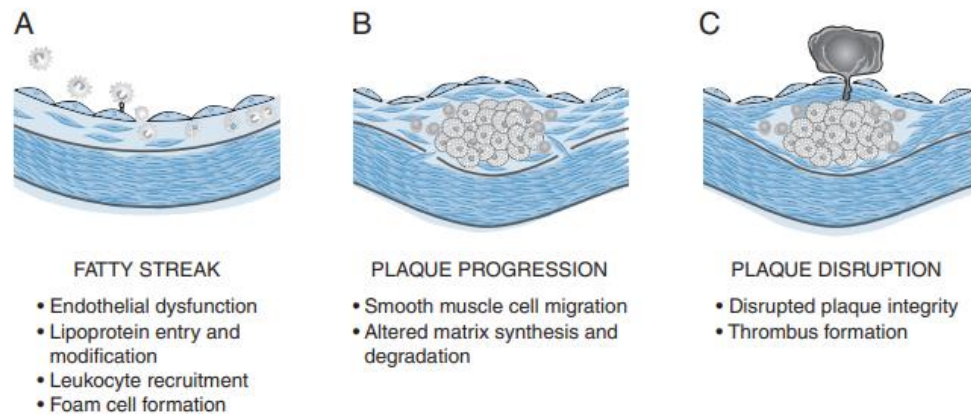
##### **2.1.2. Patofisiologi**

Aterosklerosis adalah suatu proses inflamasi yang kronik yang dalam patofisiologinya melibatkan lipid, thrombosis, dinding vaskular dan sel-sel imun. Sejalan dengan bertambahnya usia, dan dengan adanya faktor-faktor risiko proses akan semakin berkembang dan memunculkan penyakit-penyakit yang berhubungan dengan aterosklerosis beserta komplikasinya.<sup>(13)</sup>

Secara patofisiologis aterosklerosis disebabkan karna disfungsi endotel dan inflamasi. Endotel vaskular akan mengatur homeostatis vaskular dengan menghasilkan zat-zat yang bisa menyebabkan penggumpalan (clotting) atau anti penggumpalan (anti clotting). Nitrogen monoksida (NO) adalah bahan antiaterogenik utama yang dihasilkan endotel sebagai faktor protektif. Adanya faktor inflamasi dan faktor-faktor risiko lain akan menyebabkan hilangnya efek proteksi endotel tersebut.<sup>(13)</sup>

Secara patofisiologis, aterosklerosis adalah sekumpulan proses yang kompleks yang melibatkan darah dan material yang dikandungnya, endotelvaskular, vasa vasorum dan mungkin juga intra uterin. Ada daerah-daerah predileksi aterosklerosis seperti aorta dan arteri koronaria. Di sisi lain pada daerah-daerah rawan/ predileksi aterosklerosis (aorta dan arteri koronaria) endotel bisa mengalami gangguan (intak tetapi bocor) sehingga menjadi aktif dan terjadi gangguan fungsi, lama kelamaan bisa terjadi deendotelisasi dengan atau tanpa proses adesi trombosit.<sup>(13)</sup>

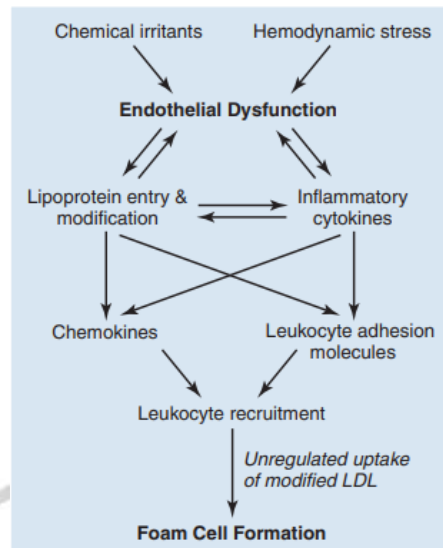
Berdasarkan ukuran dan konsentrasinya, molekul plasma dan partikel lipoprotein lain bisa melakukan ekstravasasi melalui endotel yang rusak/bocor dan masuk ke ruang subendotelial. Oleh karena itu terjadi stimulasi inflamasi yang menyebabkan endotel menjadi aktif kemudian akan mengeluarkan sitokin. NO (Nitrogen monoksida) yang dihasilkan endotel menjadi bekurang sehingga fungsi dilatasi endotel pun akan bekurang, selain itu juga akan mengeluarkan sel-sel adesi dan menangkap monosit dan sel T. Monosit akan berubah menjadi makrofag yang akan menangkap LDL yang teroksidasi dan kemudian berubah menjadi sel busa (*foam cell*) yang kemudian berkembang menjadi inti lemak (*lipid core*) dan mempunyai pelindung fibrosa (*fibrouse cap*). Pelindung fibrosa ini bisa rapuh sehingga memicu proses trombogenesis yang berakibat menjadi Sindrom Koroner Akut (SKA). Gangguan fungsi dilatasi endotel inilah yang dianggap sebagai disfungsi endotel.<sup>(13)</sup>



**Gambar 1. Tahapan perkembangan plak.**<sup>(14)</sup>

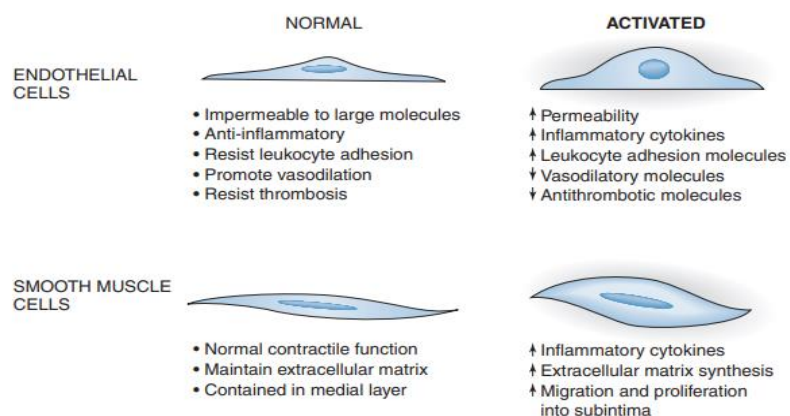
*Fatty streak* adalah penumpukan lemak pada daerah subintima, *fatty streak* ini merupakan lesi yang terlihat paling awal dari aterosklerosis. Pada pemeriksaan kasar, biasanya tampak berwarna kuning pada permukaan bagian dalam arteri, tetapi mereka tidak menonjol secara substansial ke dalam lumen arteri atau menghambat aliran darah. Perkembangan *fatty streak* tidak diketahui secara pasti, pengamatan pada hewan menunjukkan bahwa berbagai stress menyebabkan terjadinya disfungsi endotel dini.<sup>(14)</sup>

Kerusakan pada endotel merupakan peristiwa utama dalam atherogenesis. Predisposisi daerah tertentu arteri (misalnya, titik cabang) untuk mengembangkan ateroma mendukung peran stres hidrodinamik. Aliran yang sering terganggu biasanya terjadi pada titik cabang arteri, kemudian akan mengganggu fungsi ateroprotektif lokal. Dengan demikian, arteri dengan sedikit cabang (misalnya, arteri mamaria interna) menunjukkan resistensi relatif terhadap aterosklerosis, sedangkan pembuluh darah bercabang dua (misalnya, arteri karotis komunis dan arteri koroner kiri) adalah tempat yang umum untuk pembentukan ateroma. Disfungsi endotel juga dapat terjadi akibat paparan lingkungan kimia beracun. Misalnya, merokok, hiperlidemia, diabetes dan semua faktor risiko terbentuknya aterosklerosis dapat meningkatkan terjadinya disfungsi endotel.<sup>(14)</sup>



**Gambar 2 Lipid masuk ke dalam subintima dan meningkatkan pelepasan sitokin inflamasi.**<sup>(14)</sup>

Ketika stresor fisik dan kimia mengganggu homeostasis endotel normal, peristiwa ini mengakibatkan beberapa mekanisme yaitu, penurunan peran endotel sebagai penghalang permeabilitas, pelepasan sitokin inflamasi, peningkatan produksi dari molekul adhesi permukaan sel yang merekrut leukosit, perubahan pelepasan zat vasoaktif (misalnya prostasiklin dan NO), dan gangguan pada sifat antitrombotik normal.<sup>(14)</sup>



**Gambar 3 Aktivasi sel otot polos dan endotel oleh sitokin inflamasi.**<sup>(14)</sup>

Endotel yang teraktivasi tidak lagi berfungsi sebagai penghalang efektif untuk lewatnya lipoprotein yang bersirkulasi ke dalam dinding arteri. Peningkatan permeabilitas endotel memungkinkan masuknya *Low-density Lipoprotein* (LDL) ke dalam intima. Konsentrasi LDL yang tinggi bisa dari asupan makanan yang berlebihan, ada beberapa penyebab monogenik dari peningkatan LDL, termasuk mutasi pada reseptor LDL, apolipoprotein B, dan PCSK9, suatu protease yang terlibat dalam regulasi reseptor LDL. Begitu berada di dalam intima, LDL terakumulasi di ruang subendotel dengan mengikat komponen matriks ekstraseluler yang dikenal sebagai proteoglikan. Ini meningkatkan waktu tinggal LDL di dalam dinding pembuluh darah, di mana lipoprotein dapat mengalami modifikasi kimia yang tampaknya penting untuk perkembangan lesi aterosklerotik. Modifikasi biokimia LDL ini bertindak lebih awal dan berkontribusi pada mekanisme inflamasi yang diprakarsai oleh disfungsi endotel, dan mereka dapat terus meningkatkan inflamasi sepanjang umur plak.<sup>(14)</sup>

Rekrutmen leukosit (terutama monosit dan limfosit T) ke dinding pembuluh darah merupakan langkah kunci dalam aterogenesis. Prosesnya tergantung pada ekspresi LAM pada permukaan luminal endotel. LAM plak dan sinyal kemoatraktan mengarahkan terutama monosit ke lesi yang terbentuk. Setelah monosit menempel dan menembus intima, mereka berdiferensiasi menjadi makrofag fagositik dan menyerap lipoprotein untuk membentuk sel busa. Sel busa tidak muncul dari pengambilan LDL oleh mekanisme reseptor LDL permukaan sel klasik karena kandungan kolesterol yang tinggi di dalam sel-sel ini sebenarnya menekan ekspresi reseptor. Reseptor LDL klasik tidak mengenali mLDL secara kimiawi. Konsumsi mLDL oleh makrofag memungkinkan pembengkakan makrofag karena kandungan kolesterol dan kolesterol ester dalam mLDL, sehingga menghasilkan penampilan khas yaitu sel busa. Meskipun penyerapan tersebut pada awalnya mungkin bermanfaat (dengan mengasingkan partikel mLDL

proinflamasi), gangguan penghabisan sel-sel ini, dibandingkan dengan jumlah masuknya, menyebabkan akumulasi lokal di plak, mengurangi peran protektifnya dan memicu apoptosis sel busa dan pelepasan sitokin proinflamasi yang mendorong perkembangan plak aterosklerotik.<sup>(14)</sup>

### **2.1.3. Klasifikasi**

#### **2.1.3.1. Angina Pektoris Stabil**

Angina pektoris (AP) adalah rasa nyeri yang timbul karena iskemia miokardium. Angina pektoris ini mempunyai karakteristis tertentu yaitu nyeri retrosternal yang lokasi terseringnya di dada, substernal, atau sedikit ke kiri, dengan penjalaran ke leher, rahang, bahu kiri sampai dengan lengan dan jari-jari bagian ulnar, punggung/pundak kiri. Angina pektoris sering juga dirasakan sebagai rasa tidak nyaman di dada, biasanya  $\pm$  10 menit di dada, rahang, bahu kiri punggung sampai ke pergelangan tangan atau jari-jari, yang dipicu oleh aktivitas, stress emosional dan menghilang dengan istirahat atau pemberian nitrogliserin.<sup>(13)</sup>

Karakteristik yang penting dari angina pektoris adalah adanya perburukan dari nyeri dada yang berhubungan dengan aktifitas fisik dan stress emosi. Kualitas nyeri biasanya merupakan nyeri yang tumpul seperti rasa tertindih/ berat di dada, rasa desakan yang kuat dari dalam atau dari bawah diafragma, seperti diremas-remas atau dada mau pecah dan biasanya pada keadaan yang berat disertai keringat dingin dan sesak napas serta perasaan takut mati.<sup>(13)</sup>

Penyebab paling sering dari angina pektoris stabil adalah adanya aterosklerotik yang mempersempit arteri koroner. Pada keadaan normal, saat aktivitas tinggi, pembuluh darah memiliki kapasitas untuk menurunkan resistensinya, sehingga pembuluh darah mampu untuk menerima aliran darah 5-6 kali lipat (sumbatan di lumen pembuluh darah hanya sebesar kurang dari 40%). Namun, apabila sumbata aterosklerotik sudah mencapai  $>50\%$ , sumbatan tersebut dapat mencetuskan iskemik, karna pembuluh darah koroner

jantung sudah tidak mampu untuk memenuhi metabolisme otot jantung selama latihan atau ketika mengalami stress.<sup>(13)</sup>

### **2.1.3.2. Angina Pektoris Tak Stabil/ Infark Miokard Tanpa Elevasi ST**

Angina pektoris tidak stabil didefinisikan sebagai angina pektoris (atau ekuivalen rasa tidak nyaman di dada tipe iskemik) dengan satu diantara tampilan klinis :<sup>(13)</sup>

- 1) Terjadi saat istirahat (atau aktivitas minimal) dan biasanya berlangsung lebih dari 20 menit (jika tidak ada penggunaan nitrat atau analgetik)
- 2) Nyeri hebat dan biasanya nyerinya jelas,
- 3) Biasanya lambat laun bertambah berat (misalnya nyeri yang membangunkan pasien dari tidur atau semakin parah, terus menerus atau lebih sering dari sebelumnya).

Patofisiologi yang berperan terhadap perkembangan Angina pektoris tak stabil adalah:

#### **1. Ruptur plak**

Ruptur plak aterosklerotik dianggap penyebab terpenting angina pektoris tak stabil, sehingga tiba-tiba terjadi oklusi subtotal atau total dari pembuluh koroner yang sebelumnya mempunyai penyempitan yang minimal. Biasanya ruptur terjadi pada tepi plak yang berdekatan dengan intima yang normal atau pada bahu dari timbunan lemak. Terjadinya ruptur menyebabkan aktivasi, adhesi dan agregasi platelet dan menyebabkan aktivasi terbentuknya trombus. Bila trombus menutup pembuluh darah 100% akan terjadi infark dengan elevasi segmen ST, sedangkan trombus tidak menyumbat 100%, dan hanya menimbulkan stenosis yang berat akan terjadi angina tak stabil.<sup>(13)</sup>

## 2. Trombosit dan Agregasi Trombosit

Agregasi platelet dan pembentukan trombus merupakan salah satu dasar terjadinya angina tak stabil. Sebagai reaksi terhadap gangguan faal endotel, terjadi agregasi platelet dan platelet melepaskan isi granulasi sehingga memicu agregasi yang lebih luas, vasokonstriksi dan pembentukan trombus. Faktor sistemik dan inflamasi ikut berperandalam perubahan terjadinya hemostase dan koagulasi dan berperan dalam memulai trombosis yang intermiten, pada angina tak stabil.<sup>(13)</sup>

## 3. Vasospasme

Terjadinya vasokonstriksi juga mempunyai peran penting pada angina tak stabil. Diperkirakan adanya disfungsi endotel dan bahan vasoaktif yang diproduksi oleh platelet berperan dalam perubahan dalam tonus pembuluh darah dan menyebabkan spasme.<sup>(13)</sup>

## 4. Erosi pada Plak Tanpa Ruptur

Terjadinya penyempitan juga dapat disebabkan karena terjadinya proliferasi dan migrasi dari otot polos sebagai reaksi terhadap kerusakan endotel, adanya perubahan bentuk dan lesi karena bertambahnya sel otot polos dapat menimbulkan penyempitan pembuluh dengan cepat dan keluhan iskemia.<sup>(13)</sup>

### **2.1.3.3. Infark Miokard Akut dengan Elevasi ST**

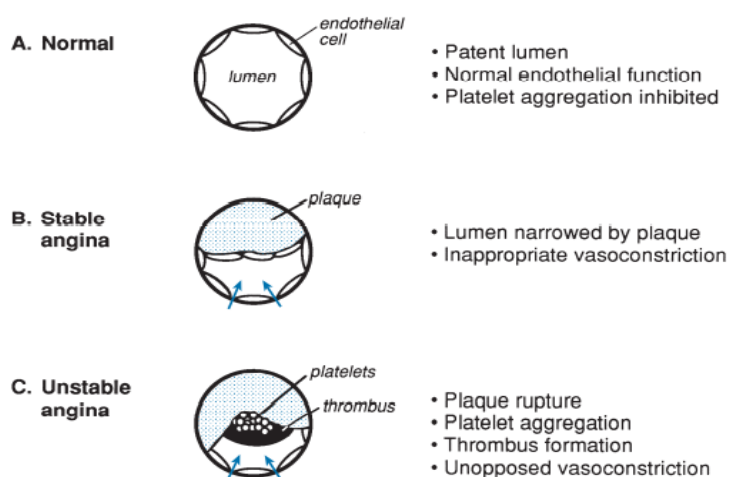
Infark miokard akut (IMA) dengan elevasi ST (STEMI) merupakan bagian dari spektrum sindrom koroner akut (SKA) yang terdiri dari angina pectoris tak stabil, IMA tanpa elevasi ST dan IMA dengan elevasi ST. STEMI adalah sindrom klinis yang didefinisikan sebagai gejala iskemia miokard khas yang dikaitkan dengan gambaran EKG berupa elevasi ST yang persisten dan diikuti

pelepasan biomarker nekrosis miokard.<sup>(13)</sup>

Infark miokard akut dengan elevasi ST (STEMI) umumnya terjadi jika aliran darah koroner menurun secara mendadak setelah oklusi trombus pada plak aterosklerotik yang sudah ada sebelumnya. STEMI terjadi jika trombus arteri koroner terjadi secara cepat pada lokasi injuri vaskular, dimana injuri ini dicetuskan oleh faktor-faktor seperti merokok, hipertensi, dan akumulasi lipid.<sup>(13)</sup>

Diagnosis Infark Miokard Akut dengan elevasi ST menurut *European Society of Cardiology/ ACCF/ AHA/ World Heart Federation Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction* ditegakkan berdasarkan anamnesis nyeri dada yang khas dan gambaran EKG adanya elevasi ST.<sup>(13)</sup>

Pemeriksaan enzim jantung, terutama troponin T yang meningkat, memperkuat diagnosis, namun keputusan memberikan terapi revaskularisasi tidak perlu menunggu hasil pemeriksaan enzim, mengingat dalam tatalaksana STEMI, prinsip utama penatalaksanaan adalah lebih cepat dilakukan revaskularisasi lebih banyak otot jantung yang diselamatkan.<sup>(13)</sup>



**Gambar 4 Pathophysiologic findings in anginal syndrome.**<sup>(14)</sup>

#### 2.1.4. Faktor Risiko

Faktor risiko timbul karena adanya gaya hidup yang tidak sehat akibat perkembangan dunia revolusi industri modern. Menurut *World Heart Federation* 2012 faktor risiko penyakit jantung koroner terdiri dari faktor risiko yang dimodifikasi dan tidak dapat dimodifikasi. *Modifiable risk factor* penyakit jantung koroner yaitu hipertensi, merokok, diabetes mellitus, kurang aktivitas fisik, diet tidak sehat, dislipidemia dan obesitas, sedangkan *non-modifiable risk factor* adalah umur, jenis kelamin dan riwayat keturunan.<sup>(15)</sup>

##### 2.1.4.1. Hipertensi

Hipertensi adalah suatu peningkatan tekanan darah di dalam arteri. Secara umum, hipertensi merupakan suatu keadaan tanpa gejala, dimana tekanan yang abnormal tinggi di dalam arteri, dimana terjadi peningkatan tekanan darah yang bersifat abnormal dengan angka sistolik dan diastolik lebih tinggi dari 140/90mmHg pada tiga kesempatan yang berbeda.<sup>(16)</sup>

Nelwan (2017) tentang Dimodifikasi Faktor Risiko untuk Penyakit Jantung Koroner (PJK) di Kelompok Etnis Minahasa Kota Manado. Dengan hasil penelitian, responden yang menderita hipertensi 5,70 kali lebih beresiko menderita PJK. Hipertensi dapat menyebabkan penyakit jantung koroner akibat adanya kenaikan tekanan darah yang berpengaruh terhadap peningkatan tekanan pada dinding arteri. Jika keadaan ini terjadi secara terus menerus akan menyebabkan kerusakan sistem pembuluh darah arteri dengan perlahan – lahan. Arteri tersebut mengalami pengerasan yang disebabkan oleh endapan lemak pada dinding, sehingga menyempitkan lumen yang terdapat di dalam pembuluh darah dan menyebabkan terjadinya PJK.<sup>(1)</sup>

**Tabel 2 Klasifikasi Tekanan Darah menurut International Society of Global Hypertension (ISH) 2020.<sup>(17)</sup>**

Klasifikasi	Tekanan darah sistolik(mmHg)		Tekanan Darah Diastolik (mmHg)
Normal	<130	Dan	<85
Normal Tinggi	130-139	Atau	80-89
Hipertensi Derajat 1	140-159	Atau	90-99
Hipertensi Derajat 2	≥160	Atau	≥100

#### 2.1.4.2. Merokok

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Ice dkk. (2020) menunjukkan bahwa merokok merupakan faktor yang berhubungan dengan kejadian PJK. Nikotin pada rokok dapat merusak dinding pembuluh darah yaitu pada endotel melalui pengeluaran katekolamin dan mempermudah penggumpalan darah sehingga menimbulkan terjadinya peningkatan denyut jantung dan tekanan darah. Karbon monoksida (CO) pada rokok dapat menimbulkan desaturasi hemoglobin yang menurunkan langsung persediaan oksigen untuk jaringan termasuk miokard serta mempercepat aterosklerosis.<sup>(1)</sup>

#### 2.1.4.3. Diabetes Melitus

Diabetes melitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolic dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. *World Health Organization* (WHO) sebelumnya telah merumuskan bahwa DM merupakan sesuatu yang tidak dapat dituangkan dalam satu jawaban yang jelas dan singkat tetapi secara umum dapat dikatakan sebagai suatu kumpulan problema anatomi dan kimiawi akibat dari sejumlah faktor dimana didapat defisiensi insulin absolut atau relatif dan gangguan fungsi insulin.<sup>(13)</sup>

**Tabel 3 Kriteria Diagnosis Diabetes menurut American Diabetes Association (ADA) 2021.<sup>(18)</sup>**

---

Pemeriksaan glukosa plasma puasa  $\geq 126$  mg/dL (7.0 mmol/L).  
Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam.

Atau

Pemeriksaan glukosa plasma  $\geq 200$  mg/dL 2-jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO). Tes harus dilakukan seperti yang dijelaskan oleh WHO, menggunakan beban glukosa yang mengandung setara dengan 75 g glukosa anhidrat yang dilarutkan dalam air.

Atau

Pemeriksaan HbA1c  $\geq 6,5\%$  (48 mmol/ mol). Pengujian harus dilakukan di laboratorium menggunakan metode yang bersertifikat NGSP (*National Glycohemoglobin Standardization Program*) dan standar untuk pengujian DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*).

Atau

Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu  $\geq 200$  mg/dL (11.1 mmol/L) dengan keluhan klasik hiperglikemia atau krisis hiperglikemik.

---

Diabetes Mellitus merupakan faktor risiko yang sangat kuat, sehingga seorang penderita DM sering sudah dianggap menderita PJK. Penderita DM mempunyai risiko kejadian PJK yang sama dengan penderita yang pernah menderita infark miokard. Bila terjadi serangan jantung maka perjalanan penyakitnya lebih buruk daripada orang tanpa diabetes.<sup>(11)</sup>

Lily dkk (2017) menyatakan bahwa seseorang yang mengalami penyakit diabetes melitus yang terkena penyakit jantung koroner, yaitu adanya perubahan metabolisme lipid yang mengakibatkan meningkatnya aterosclerosis. Selain itu juga pada DM lebih cepat terjadi PJK dibandingkan dengan yang tidak DM, karena penyakit tersebut dapat membuat fungsi jantung menjadi tidak maksimal sehingga mengalami kekakuan otot jantung.<sup>(11)</sup>

#### 2.1.4.4. Dislipidemia

Dislipidemia didefinisikan sebagai kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan maupun penurunan kadar fraksi lipid dalam plasma. Kelainan fraksi lipid yang utama adalah kenaikan kadar kolesterol total (K-total), kolesterol LDL (K-LDL) dan atau trigliserid (TG), serta penurunan kolesterol HDL (K-HDL). Diagnosis dislipidemia ditetapkan berdasarkan hasil pemeriksaan laboratorium (tabel 4).<sup>(19)</sup>

**Tabel 4 Klasifikasi kadar lipid plasma.**<sup>(19)</sup>

<b>Kolesterol Total (mg/dl)</b>	
Diinginkan	<200
Sedikit tinggi (borderline)	200-239
Tinggi	≥240
<b>Kolesterol LDL (mg/dl)</b>	
Optimal	<100
Mendekati optimal	100-129
Sedikit tinggi	130-159
Tinggi	160-189
Sangat tinggi	≥190
<b>Kolesterol HDL (mg/dl)</b>	
Rendah	<40
Tinggi	≥60
<b>Trigliserid (mg/dl)</b>	
Normal	<150
Sedikit tinggi (borderline)	150-199
Tinggi	200-499
Sangat tinggi	≥500

Kadar kolesterol yang tinggi dalam darah menyebabkan terjadinya endapan kolesterol pada dinding pembuluh darah atau disebut plaque kolesterol. Pengendapan ion kalsium pada plaque kolesterol menyebabkan plaque yang tadinya lunak menjadi keras dan kaku. Hal ini menyebabkan dinding bagian dalam pembuluh darah menjadi sempit dan tidak licin, sehingga suplai darah ke organ tersebut menjadi berkurang. Jika pengerasan itu terjadi pada arteri yang mensuplai darah ke jantung (arteri koronaria) maka terjadilah

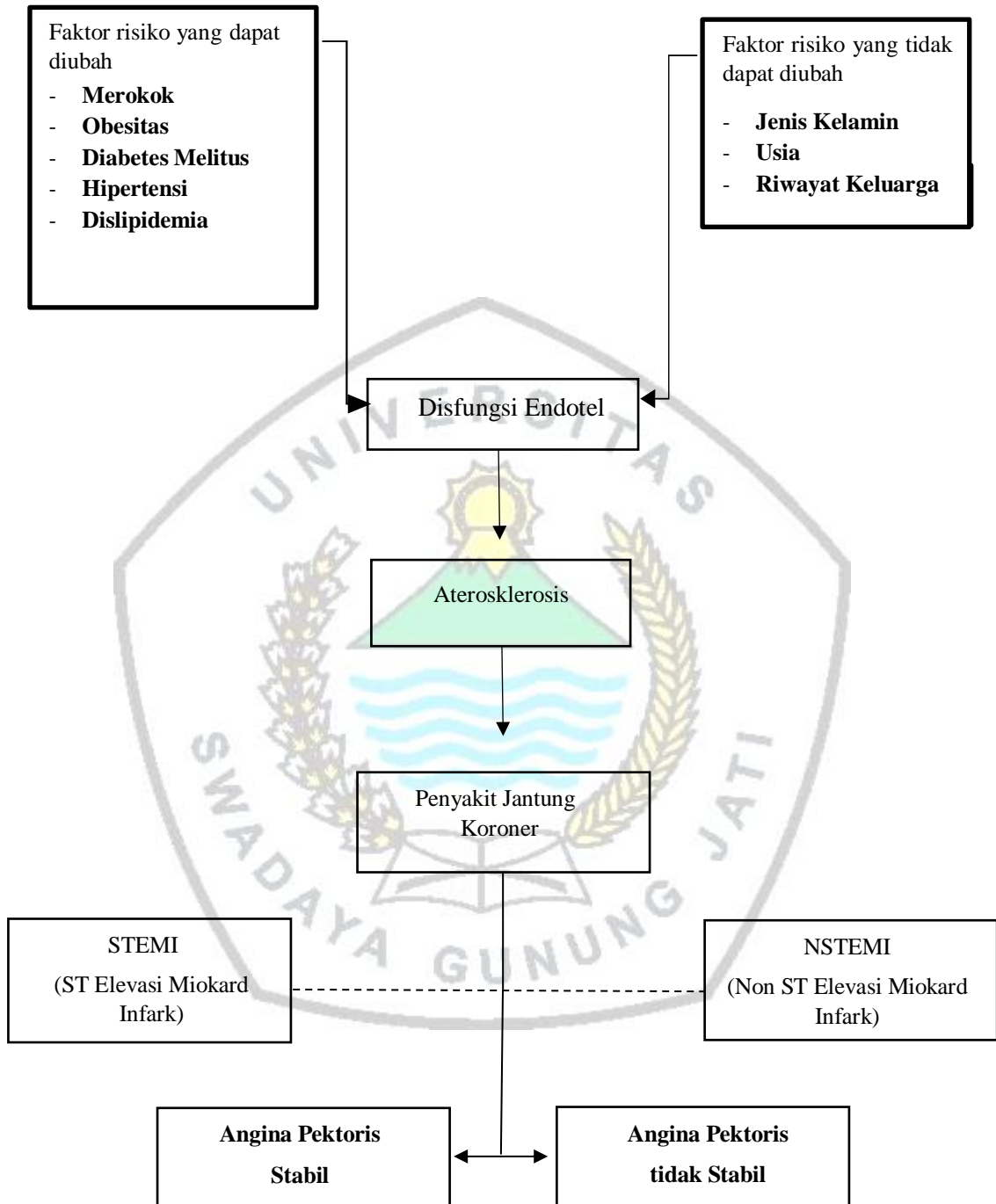
penyakit jantung koroner.<sup>(20)</sup>

#### **2.1.4.5. Riwayat Keluarga**

Riwayat Keluarga dengan PJK menurut Framingham study yaitu adanya riwayat keluarga penyakit jantung koroner prematur atau Riwayat keluarga yang terdiagnosis PJK <55 tahun pada pria dan <65 tahun pada wanita.<sup>(21)</sup>

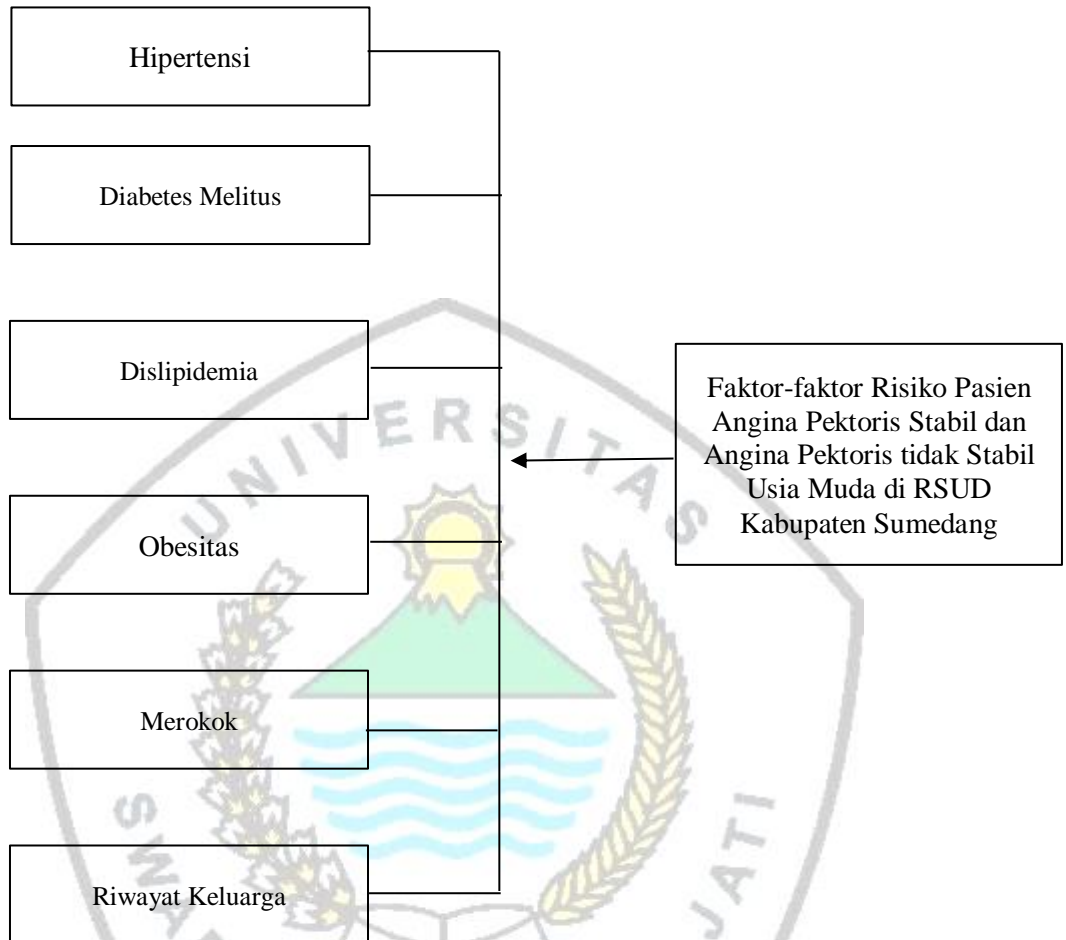
Riwayat keluarga dengan PJK merupakan faktor risiko penting untuk kejadian PJK usia muda. Ini menekankan adanya peran gen dalam etiologi PJK usia muda. Penelitian telah menunjukkan bahwa orang dengan Riwayat keluarga dengan PJK cenderung memiliki aterosklerosis koroner berat dan merupakan prediktor yang sangat kuat untuk kejadian koroner akut di masa depan. Aterosklerosis di pembuluh koroner, ditunjukkan oleh peningkatan kandungan plak, biasanya didapatkan pada individu dengan riwayat keluarga positif PJK dan biasanya meningkatkan kejadian PJK obstruktif berat. Salah satu penelitian mengungkapkan sekitar 64% dari pasien PJK usia muda memiliki riwayat keluarga dengan PJK.<sup>(9)</sup>

## 2.2. Kerangka Teori



Gambar 5 Kerangka Teori

### 2.3. Kerangka Konsep



**Gambar 6 Kerangka Konsep**