

TESIS

**LUARAN JANGKA PENDEK PADA PASIEN SINDROM
KORONER AKUT DENGAN TUBERKULOSIS PARU**

**Disusun dan diajukan oleh
NURHIDAYAH
C116216204**



**PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT JANTUNG DAN PEMBULUH DARAH
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

**LUARAN JANGKA PENDEK PADA PASIEN SINDROM
KORONER AKUT DENGAN TUBERKULOSIS PARU**

TESIS

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar spesialis
Program Studi Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Disusun dan diajukan oleh

NURHIDAYAH

C116216204

**PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT JANTUNG DAN
PEMBULUH DARAH
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2022

TESIS

**LUARAN JANGKA PENDEK PADA PASIEN SINDROM
KORONER AKUT DENGAN TUBERKULOSIS PARU**

Disusun dan diajukan oleh :

NURHIDAYAH


Nomor Pokok : C116 216 204

Telah dipertahankan didepan Panitia Ujian Akhir
pada tanggal 02 Februari 2022
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui
Komisi Penasihat,

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping



Prof. dr. Peter Kabo, PhD, SpFK, SpJP (K)
NIP. 19500329 197612 1 001


Dr. dr. Khalid Saleh, SpPD-KKV
NIP. 19610404 198612 1 001

Ketua Program Studi,

Dekan Fakultas Kedokteran,


Dr. dr. Muzakkir Amir, Sp.JP(K)
NIP. 19710810 200012 1 003


Prof. Dr. dr. Haerani Rasvid, Sp.PD-KGH, Sp.GK, FINASIM
NIP. 19680530 199603 2 001

TESIS

**LUARAN JANGKA PENDEK PADA PASIEN SINDROM
KORONER AKUT DENGAN TUBERKULOSIS PARU**

Disusun dan diajukan oleh :

NURHIDAYAH

Nomor Pokok : C116 216 204

Telah dipertahankan didepan Panitia Ujian Akhir
pada tanggal 02 Februari 2022

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Komisi Penasihat,

Pembimbing Utama



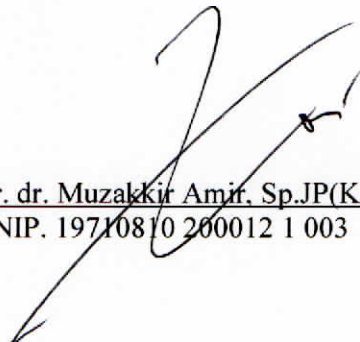
Prof. dr. Peter Kabo, PhD, SpFK, SpJP (K)
NIP. 19500329 197612 1 001

Pembimbing Pendamping



Dr. dr. Khalid Saleh, SpPD-KKV
NIP. 19600325 198610 1 001

Ketua Program Studi Jantung dan
Pembuluh Darah,
Universitas Hasanuddin



Dr. dr. Muzakkir Amir, Sp.JP(K)
NIP. 19710810 200012 1 003

Ketua Departemen Kardiologi dan Kedokteran
Vaskular,
Universitas Hasanuddin



Dr. dr. Idar Mappangara, Sp.PD, Sp.JP(K)
NIP. 19660721 199603 1 004

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Nurhidayah

Nomor Induk Mahasiswa : C 116 216 204

Program Studi : Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir ini benar-benar merupakan hasil karya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa keseluruhan karya akhir ini merupakan hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 02 Februari 2022

Yang menyatakan,



NURHIDAYAH

PENETAPAN PANITIA PENGUJI

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji pada

Tanggal 02 Februari 2022

Panitia penguji Tesis berdasarkan SK Dekan Fakultas Kedokteran

Universitas Hasanuddin

No.1995/UN4.6.1/KEP/2022, tanggal 21 Maret 2022

Ketua : Dr. dr. Muzakkir Amir, Sp.JP (K)

Anggota : 1. Prof. dr. Peter Kabo, Ph.D, Sp.FK, Sp.JP (K).

2. Dr. dr. Khalid Saleh, Sp.PD-KKV

3. Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P(K)

4. Dr. dr. Idar Mappangara, Sp.PD, Sp.JP (K)

5. Dr. dr. Burhanuddin Bahar, M.Si

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan Kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan Karunia-Nya, serta salam kita untuk junjungan Nabi Muhammad SAW, sehingga penulis dapat menyelesaikan Tesis yang berjudul “Luaran Jangka Pendek pada Pasien Sindrom Koroner Akut dengan Tuberkulosis Paru”. Tesis ini disusun untuk melengkapi persyaratan penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis pada Program Studi Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar. Penulis berharap tesis ini dapat menambah wawasan dan pengetahuan bagi pembaca. Penulis menyadari bahwa tanpa bimbingan dan bantuan dari berbagai pihak, maka penulisan tesis ini tidak dapat diselesaikan dengan baik. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis ingin menghaturkan penghargaan dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc**, Rektor Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin Makassar.
2. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, Sp.PD-KGH, Sp.GK, FINASIM**, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di bidang Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah.
3. **dr. Uleng Bahrin, Sp.PK (K), Ph.D**, Koordinator PPDS-1 Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin bersama staf, yang senantiasa memantau kelancaran Program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah.
4. **Prof. dr. Peter Kabo, Ph.D, Sp.FK, Sp.JP (K)** sebagai pembimbing utama atas kesediaannya membimbing dengan penuh perhatian dan kesabaran sejak perencanaan hingga selesainya karya akhir ini, serta atas kesediaan beliau untuk mendidik dan

membimbing penulis selama mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah.

5. **Dr. dr. Khalid Saleh, Sp.PD-KKV** sebagai pembimbing kedua yang telah banyak memberikan bimbingan baik selama penyusunan tesis ini dan juga selama proses pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah.
6. **Dr. dr. Muzakkir Amir, Sp.JP (K)** sebagai pembimbing ketiga dan juga sebagai Ketua Program Studi bagian Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar yang selalu memberikan dukungan penuh, motivasi, dan ilmu yang sangat bermanfaat selama proses penyelesaian tesis dan pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah.
7. **Dr. dr. Irawaty Dhajaruddin, Sp.P (K)** sebagai pembimbing keempat yang telah banyak memberikan bimbingan dan arahan untuk membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini.
8. **Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS** sebagai pembimbing metodologi penelitian yang senantiasa menyempatkan waktu untuk membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini.
9. **Dr. dr. Idar Mappangara, SpPD, SpJP (K)** sebagai Ketua Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Universitas Hasanuddin dan sebagai Pembimbing Akademik yang senantiasa memberikan motivasi, bimbingan, nasihat, dan dukungannya selama saya menempuh pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah.
10. Para Penguji, seluruh Guru Besar, Konsultan, dan Staf Pengajar Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin,

Makassar: **Prof. dr. Junus Alkatiri, SpPD-KKV, SpJP (K), Prof. dr. Ali Aspar Mapahya, Sp.PD, Sp.JP (K), Dr. dr. Abdul Hakim Alkatiri, SpJP (K), dr. Julius Patimang, SpA, SpJP (K), dr. Pendrik Tandean, SpPD-KKV, dr. Muh. Nuralim Mallapasi, Sp.B, Sp.BTKV, dr. Akhtar Fajar Muzakkir, SpJP (K), dr. Almudai, Sp.PD, Sp.JP, dr. Zaenab Djafar, Sp.PD, Sp.JP, M.Kes, dr. Andi Alief Utama Armyn, M.Kes, Sp.JP (K), dr. Aussie Fitriani Ghaznawie, Sp.JP (K), dr. Az Hafid Nashar, SpJP (K)** yang senantiasa penuh kesabaran dan keikhlasan memberikan ilmu, wawasan, pengalaman, bimbingan serta motivasi bagi penulis selama menempuh pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah.

11. Direktur Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo atas kesediaannya memberikan kesempatan kepada penulis untuk menimba ilmu dan menjalani pendidikan di rumah sakit tersebut.
12. Para pegawai Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin: **Ibu Ida, Kak Hikmah, Kak Bara, Kak Rahmat, Kak Enal, Kak Wiwi**, paramedis, *cleaning service*, *security*, dan pekerja pada masing-masing rumah sakit, atas segala bantuan dan kerjasamanya selama ini.
13. Teman-teman Angkatan **Lambe Turah Januari 2017: dr. Adelaide Adiwana, dr. Maya Shofia, dr. Muh. Nirsyad Saphiro, dr. Abdul Gofur, dr. Muchtar Nora Ismail Siregar, dr. Paskalis Indra Suryajaya dan dr. Edy Kurniawan** untuk menjadi bagian dari pengalaman hidup saya yang paling berharga. Terimakasih atas dukungan teman – teman dalam suka dan duka selama menempuh pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah.
14. Seluruh teman sejawat PPDS-1 Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar: mulai dari senior hingga teman-teman

junior yang telah banyak memberikan kontribusi selama proses pendidikan ini. Terima kasih atas bantuan, kebersamaan dan kerjasama yang baik selama penulis menjalani pendidikan.

Kepada **dr. Paskalis Indra Suryajaya** terimakasih atas segala bantuan yang telah diberikan dalam penyelesaian tesis ini.

15. Teman-teman perawat, tenaga administrasi dan staf Program Studi Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah dan teman-teman semua yang tidak dapat disebutkan namanya satu persatu, terima kasih telah banyak membantu penulis dalam menjalani pendidikan.

Terima kasih yang tak terhingga penulis sampaikan kepada kedua orang tua saya: Ayahanda H. Abdul Hamid Ali dan Ibunda Hj. Sitti Haliah, suami A. Hamid, putri saya Farah Nadia, saudara saya Salmah, Nur Awal, Assad, Ismir, Al Sadat dan Dewi Wahyuni yang dengan tanpa henti terus percaya, mendukung dan menguatkan perjuangan saya dalam menjalani pendidikan. Tanpa kalian penulis tidak akan mampu menyelesaikan pendidikan ini. Semoga Allah SWT membalas segala kebaikan yang telah kalian berikan.

Akhir kata dengan segala kerendahan hati, penulis berharap semoga tulisan ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah, serta memohon maaf atas segala kekurangan dari tesis ini.

Makassar, 02 Februari 2022

Nurhidayah

ABSTRAK

LUARAN JANGKA PENDEK PADA PASIEN SINDROM KORONER AKUT DENGAN TUBERKULOSIS PARU

*Nurhidayah, Peter Kabo, Khalid Saleh, Muzakkir Amir, Irawaty Djaharuddin,
Burhanuddin Bahar*

Latar Belakang : Tuberkulosis paru (TB paru) tetap menjadi tantangan utama bagi kesehatan masyarakat di seluruh dunia, dengan jumlah kematian yang diperkirakan mencapai 61,000 kematian per tahunnya. Aktivasi sistem kekebalan tubuh terhadap infeksi *m. Tuberculosis* diperantarai oleh respon seluler inflamatorik yang secara hipotesis memiliki dampak sampingan berupa induksi dan progresi aterosklerosis serta memicu ruptur plak. Sehingga koinfeksi TB secara hipotesis memiliki kaitan erat terhadap perjalanan klinis pasien Sindroma Koroner Akut (SKA). Penelitian ini bertujuan untuk meneliti luaran jangka pendek pada pasien SKA dengan komorbiditas TB paru.

Metode : Pada penelitian kohort prospektif ini, 40 subjek SKA dengan atau tanpa komorbiditas TB paru yang telah memenuhi kriteria inklusi diikuti sebagai sampel penelitian. Pengumpulan data klinis, laboratorium dan radiologis dilakukan pada awal penelitian, dan dilakukan *follow up* hingga 30 hari untuk melihat keluaran primer berupa durasi hari rawat inap (*Length of Stay / LOS*) dan mortalitas.

Hasil : Sebanyak 22 subjek (55%) memiliki komorbiditas TB paru pada penelitian ini, dan kelompok subjek ini memiliki rerata durasi LOS yang lebih panjang dibandingkan subjek tanpa komorbiditas TB paru. (6.8 vs. 5.7 hari, $p = 0.045$) Tidak terdapat perbedaan angka mortalitas di antara kedua kelompok subjek. Subjek dengan komorbiditas TB paru juga memiliki nilai CRP yang lebih tinggi. (54.2 vs. 9.4, $p = 0.049$) Komorbiditas TB paru berkorrelasi terhadap durasi LOS ($r 0.33$, *Relative Risk* 1.8, $p = 0.033$)

Kesimpulan : Komorbiditas TB paru memiliki korelasi yang signifikan terhadap pemanjangan durasi LOS pada pasien SKA, namun tidak terhadap keluaran mortalitas jangka pendek.

Kata Kunci : Tuberculosis Paru, Sindroma Koroner Akut, Length of Stay, CRP

ABSTRACT

SHORT-TERM OUTCOMES IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME AND PULMONARY TUBERCULOSIS

Nurhidayah, Peter Kabo, Khalid Saleh, Muzakkir Amir, Irawaty Djaharuddin, Burhanuddin Bahar

Background: Pulmonary tuberculosis (pulmonary TB) remains a major public health challenge worldwide, with number of deaths estimated at 61,000 deaths per year. Activation of the immune system against infection *M. Tuberculosis* is mediated by an inflammatory cellular response that hypothetically has a side effect of the induction and progression of atherosclerosis, and subsequently triggers the plaque rupture. In addition, TB coinfection hypothetically has a relationship with the clinical course of patients with Acute Coronary Syndrome (ACS). This study aimed to examine the short-term outcomes of ACS patients with the comorbid of pulmonary TB.

Methods: This is a prospective cohort study included 40 ACS subjects with or without pulmonary TB comorbidities. The collection of clinical, laboratory, and radiological data was carried out at the beginning of the study, and followed up for up to 30 days to measure the primary outcomes: the length of stay (LOS) and mortality.

Results: A total of 22 subjects (55%) had comorbid of pulmonary TB, and this group had a longer mean LOS duration compared to subjects without pulmonary TB (6.8 vs. 5.7 days, $p = 0.045$). There was no difference in mortality between the two groups. Subjects with comorbid of pulmonary TB also had higher CRP values compared to non-TB group (54.2 vs. 9.4, $p = 0.049$). Pulmonary TB comorbidity correlated with LOS duration ($r = 0.33$, Relative Risk 1.8, $p = 0.033$)

Conclusion: Pulmonary TB comorbidity has a significant correlation with the prolonged LOS duration in ACS patients, but not with the short-term mortality.

Keywords: Pulmonary Tuberculosis, Acute Coronary Syndrome, Length of Stay, CRP

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN SYARAT GELAR	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii-iv
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	v
PENETAPAN PANITIA PENGUJI	vi
KATA PENGANTAR	vii
ABSTRAK	xi
ABSTRACT	xii
DAFTAR ISI	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xvii
DAFTAR GAMBAR	xix
DAFTAR TABEL	xx
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang Masalah.....	1
1.2. Rumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian.....	4

1.3.1.	Tujuan Umum	4
1.3.2.	Tujuan Khusus	4
1.4.	Hipotesis Penelitian.....	5
1.5.	Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....		6
2.1.	Tuberkulosis Paru.....	6
2.1.1.	Epidemiologi	6
2.1.2.	Definisi.....	6
2.1.3.	Klasifikasi dan kriteria diagnosis	7
2.1.4.	Patofisiologi	9
2.1.5.	Komplikasi pulmonal	11
2.1.6.	Komplikasi ekstrapulmonal	12
2.2.	Sindrom Koroner Akut.....	13
2.2.1.	Epidemiologi	13
2.2.2.	Definisi.....	13
2.2.3.	Klasifikasi Sindrom Koroner Akut	13
2.2.4.	Kriteria diagnosis	15
2.2.5.	Patofisiologi	22
2.3.	Hubungan antara infeksi dan penyakit kardiovaskular	23
2.3.1.	Mekanisme Efek Infeksi Pada Penyakit Kardiovaskular	26
2.3.2.	Bukti Yang Menghubungkan Penyakit Tuberkulosis Dan Penyakit Kardiovaskular	30
2.3.3.	Mekanisme penyakit kardiovaskular pada penyakit tuberculosis	31

BAB III KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP.....	37
3.1. Kerangka Teori.....	37
3.2. Kerangka Konsep	37
 BAB IV METODE PENELITIAN	 38
4.1. Rancangan Penelitian	38
4.2. Tempat dan Waktu Penelitian	38
4.3. Populasi Penelitian	38
4.4. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel.....	38
4.5. Perkiraan Jumlah Sampel	39
4.6. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	39
4.6.1. Kriteria Inklusi	39
4.6.2. Kriteria Eksklusi	40
4.7. Izin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i>	40
4.8. Cara Kerja	40
4.9. Alur Penelitian.....	41
4.10. Definisi Operasional.....	41
4.11. Pengolahan Data dan Analisis Data	44
 BAB V HASIL PENELITIAN	 45
5.1. Karakteristik Dasar Sampel Penelitian.....	45
5.2. Gambaran <i>Length of Stay</i> Pada Pasien SKA Dengan Dan Tanpa TB Paru	47
5.3. Gambaran Mortalitas Jangka Pendek Pada Pasien SKA Dengan Dan Tanpa TB Paru	49

5.4.	Gambaran Nilai Parameter Inflamasi Laboratorik Pada Pasien SKA Dengan Dan Tanpa TB Paru	50
5.5.	Hubungan Nilai Parameter Inflamasi Laboratorik Terhadap LOS Pada Pasien SKA Dengan dan Tanpa TB Paru.....	52
5.6.	Hubungan Antara Komorbid TB Paru Terhadap LOS dan Mortalitas Jangka Pendek Pada Pasien SKA.....	53
BAB VI PEMBAHASAN.....		54
6.1.	Karakteristik Dasar Pasien SKA Dengan Dan Tanpa TB Paru	54
6.2.	<i>Length of Stay</i> Pasien SKA Dengan TB Paru	55
6.3.	Mortalitas Jangka Pendek Pasien SKA Dengan TB Paru	55
6.4.	Kadar Parameter Inflamasi Laboratorik Pasien SKA Dengan TB Paru.....	56
6.5.	Hubungan Komorbiditas TB Paru Terhadap Length of Stay dan Mortalitas Jangka Pendek Pada Pasien SKA	58
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN		60
7.1.	Kesimpulan	60
7.2.	Limitasi dan Saran	60
DAFTAR PUSTAKA		62

DAFTAR SINGKATAN

AIDS	: <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
BTA	: Bakteri Tahan Asam
CABG	: <i>Coronary Artery Bypass Graft</i>
CI	: <i>Confidence Interval</i>
CK-MB	: <i>creatinine kinase myocardial band</i>
CMV	: <i>cytomegalovirus</i>
CVD	: <i>Cardio Vascular Disease</i>
EBV	: <i>Epstein Barr virus</i>
EKG	: Elektrokardiografi
HR	: <i>Hazard Ratio</i>
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HSP	: <i>Heat Shock Protein</i>
ICAM-1	: <i>Intercellular Adhesion Molecule 1</i>
IFN	: Interferon
IKP	: Intervensi Koroner Perkutan
IL	: Interleukin
IMA	: Infark Miokard Akut
LBBS	: <i>Left Bundle Branch Block</i>
LTBI	: <i>Latent Tuberculosis Infection</i>
LOS	: <i>Length of Stay</i>
MDR-TB	: <i>Multi Drug Resistant Tuberculosis</i>
MSCT	: <i>Multi Slice Computed Tomography</i>

NF- κ β	: <i>Nuclear factor kappa B</i>
OAT	: Obat Anti Tuberkulosis
PJK	: Penyakit Jantung Koroner
PKV	: Penyakit Kardiovaskular
SCD	: <i>Sudden Cardiac Death</i>
SKA	: Sindrom Koroner Akut
SPS	: <i>Sewaktu–Pagi–Sewaktu</i>
STEMI	: <i>ST segment elevation myocardial infarction</i>
NSTEMI	: <i>Non ST segment elevation myocardial infarction</i>
TB	: Tuberkulosis
TH1	: <i>T Helper 1</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
UAP	: <i>Unstable Angina Pectoris</i>
ULN	: <i>Upper Limits of Normal</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Respon imun bawaan dan adaptif pada infeksi <i>M. tuberculosis</i>	25
Gambar 2.2. Mekanisme peran infeksi terhadap perkembangan dan perjalanan aterosklerosis.....	26
Gambar 2.3. Konsep autoimun aterosklerosis.....	29
Gambar 2.4. Efek dari aktivasi sel T pada plak inflamasi	33

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Mekanisme penyakit kardiovaskular pada tuberkulosis	32
Tabel 2. Karakteristik Dasar Variabel Kategorik.....	46
Tabel 3. Karakteristik Dasar Variabel Numerik	47
Tabel 4. Variabel Numerik dari <i>Length of Stay</i>	48
Tabel 5. Variabel Kategorik dari <i>Length of Stay</i>	48
Tabel 6. Perbandingan Durasi LOS Pasien SKA Dengan / Tanpa Komorbid TB Paru	48
Tabel 7. Jumlah Mortalitas dalam 30 hari Pada Pasien SKA Dengan / Tanpa TB Paru	49
Tabel 8. Tabel Silang Mortalitas Pasien SKA Dengan / Tanpa TB Paru	50
Tabel 9. Variabel Kategorik Dari Parameter Inflamasi Laboratorik.....	50
Tabel 10. Variabel Numerik Dari Parameter Inflamasi Laboratorik	51
Tabel 11. Perbandingan Nilai Parameter Inflamasi Laboratorik Pasien SKA Dengan /Tanpa TB Paru	51
Tabel 12. Tabel Silang Nilai CRP dan IL-6 pada Pasien SKA Dengan / Tanpa TB Paru	52
Tabel 13. Perbandingan Nilai Parameter Inflamasi Laboratorik Terhadap Durasi LOS	52
Tabel 14. Korelasi Komorbid TB Paru terhadap <i>Length Of Stay</i> dan Mortalitas ..	53
Tabel 15. Tabel Silang Komorbid TB Paru Terhadap <i>Length Of Stay</i> ≥ 6 hari	53

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Tuberkulosis tetap menjadi tantangan utama bagi kesehatan masyarakat di seluruh dunia. Diperkirakan sekitar satu dari setiap tiga orang menderita TB. Meskipun selama lebih dari 50 tahun obat yang efektif telah tersedia, namun setiap 15 detik seseorang meninggal karena TB di seluruh dunia, dan setiap detik terdapat kasus infeksi baru oleh *M. Tuberculosis*. Indonesia sekarang berada pada ranking kelima negara dengan beban TB tertinggi di dunia. Estimasi prevalensi TB semua kasus adalah sebesar 660,000 (WHO, 2010) dan estimasi insidensi berjumlah 430,000 kasus baru per tahun. Jumlah kematian akibat TB diperkirakan 61,000 kematian per tahunnya. Indonesia merupakan negara dengan percepatan peningkatan epidemi HIV yang tertinggi di antara negara-negara di Asia. HIV dinyatakan sebagai epidemic terkonsentrasi (*a concentrated epidemic*), dengan perkecualian di provinsi Papua yang prevalensi HIVnya sudah mencapai 2,5% (*generalized epidemic*). Secara nasional, angka estimasi prevalensi HIV pada populasi dewasa adalah 0,2%. Sejumlah 12 provinsi telah dinyatakan sebagai daerah prioritas untuk intervensi HIV dan estimasi jumlah orang dengan HIV/AIDS di Indonesia sekitar 190.000 - 400.000. Estimasi nasional prevalensi HIV pada pasien TB baru adalah 2.8% (Lopes, 2013) (Aditama T. S., 2011).

Pengendalian *M. Tuberculosis* oleh sistem kekebalan didasarkan pada respon seluler tipikal yang dipicu pada sebagian besar individu oleh reaksi hipersensitivitas yang dimediasi oleh limfosit TH1 dalam waktu 2-10 minggu setelah infeksi. Reaksi

ini tergantung pada aksi terintegrasi dari beberapa sitokin seperti interleukin-12 (IL-12), IFN- λ , *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α) dan juga zat perantara nitrogen dan oksigen reaktif. Tindakan gabungan dari zat-zat ini meningkatkan penghancuran basil yang sebelumnya difagositosis oleh makrofag yang terinfeksi. Hasil penelitian dari Singh dkk menyebutkan bahwa interaksi makrofag peritoneal dengan mikobakteri, secara in vitro, terjadi penguraian tambahan hanya dari IL-6 saja, sehingga IL-6 dapat digunakan sebagai biomarker potensial (yang berdiri sendiri) atau sebagai biosignatur (bersama dengan sitokin lain), dari suatu infeksi mikobakteri. (Lopes, 2013) (Singh, 2013).

Penelitian dalam beberapa tahun terakhir telah menunjukkan bahwa proses inflamasi terlibat dalam patogenesis aterosklerosis. Dikemukakan bahwa cedera atau paparan lain seperti infeksi, peningkatan stres oksidatif, tekanan geser, tekanan molekular seperti angiotensin II, lipoprotein teroksidasi, dan sitokin mengaktivasi monosit / makrofag. Monosit berkumpul pada ruang sub-endotelial dan secara berlebihan mengambil lipoprotein densitas rendah dan selanjutnya menjadi sel busa. IL-6 adalah suatu sitokin proinflamasi yang diproduksi oleh makrofag teraktivasi, sel endotel dan sel otot polos pembuluh darah dan mampu untuk mendorong sekresi dari sitokin lain. Untuk meningkatkan proses atherogenesis, IL-6 dilaporkan menstimulasi sekresi monosit kemoatraktan protein 1 dari makrofag dan dikaitkan dengan peningkatan ekspresi molekul adhesi sel. Selain itu, IL-6 juga telah dilaporkan sebagai stimulator proliferasi dan migrasi sel otot polos vaskular. Dalam sejumlah studi epidemiologi berukuran besar yang melibatkan individu dan pasien sehat, IL-6 telah terbukti sebagai prediktor penyakit kardiovaskular, bahkan

secara independen terhadap faktor risiko konvensional dan mediator inflamasi lainnya (Zhang, 2015).

Penyakit kardiovaskular adalah penyebab nomor satu kematian secara global: jumlah orang meninggal lebih banyak setiap tahun akibat penyakit kardiovaskular dibandingkan dari penyebab lain. Diperkirakan 17,9 juta orang meninggal karena penyakit kardiovaskular pada tahun 2016, mewakili 31% dari semua kematian global. Dari kematian ini, 85% disebabkan oleh serangan jantung dan stroke. Lebih dari tiga perempat kematian akibat penyakit kardiovaskular terjadi di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah. Dari 17 juta kematian dini (di bawah usia 70) karena penyakit tidak menular pada tahun 2015, 82% berada di negara berpenghasilan rendah dan menengah, dan 37% disebabkan oleh penyakit kardiovaskular (WHO, 2017).

Kontribusi potensial dari infeksi terhadap induksi dan perkembangan aterosklerosis telah digambarkan dengan banyaknya yang kontroversi mendalam, dan berlanjut hingga saat ini. Kontroversi ini juga mencakup konsep bahwa infeksi dapat memicu plak ruptur, suatu peristiwa yang memperumit perjalanan aterosklerosis dan secara klinis ditandai dengan infark miokard akut dan bahkan kematian (Epstein, 2009). Tingginya angka mortalitas baik pada TB paru maupun penyakit kardiovaskular menimbulkan pertanyaan mengenai bagaimanakah mortalitas pada pasien yang mengalami Sindroma Koroner Akut dengan TB Paru. Berdasarkan data-data tersebut, peneliti hendak meneliti luaran klinis pada pasien Sindrom Koroner Akut dengan Tuberkulosis Paru.

1.2 Rumusan Masalah

“Bagaimanakah luaran klinis jangka pendek pada pasien Sindroma Koroner Akut dengan Tuberkulosis Paru?”

1.3 Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui luaran jangka pendek (30 hari) pada pasien Sindroma Koroner Akut dengan Tuberkulosis Paru

2. Tujuan Khusus

- Mengetahui karakteristik dasar pasien Sindroma Koroner Akut dengan dan tanpa Tuberkulosis Paru
- Mengetahui *Length of Stay* pada pasien Sindroma Koroner Akut dengan dan tanpa Tuberkulosis Paru
- Mengetahui mortalitas jangka pendek pada pasien Sindroma Koroner Akut dengan dan tanpa Tuberkulosis Paru
- Mengetahui nilai parameter inflamasi laboratorik pada pasien Sindroma Koroner Akut dengan dan tanpa Tuberkulosis Paru serta hubungannya dengan *Length of Stay*
- Mengetahui hubungan antara Komorbiditas Tuberkulosis Paru terhadap *Length of Stay* dan Mortalitas jangka pendek pada pasien Sindrom Koroner Akut

1.4 **Hipotesis Penelitian**

- H₀ → tidak terdapat perbedaan mortalitas dan *Length of Stay* antara pasien Sindroma Koroner Akut dengan komorbid Tuberkulosis Paru dan pasien Sindroma Koroner Akut tanpa komorbid Tuberkulosis Paru
- H_a → terdapat perbedaan mortalitas dan *Length of Stay* pada pasien Sindroma Koroner Akut dengan komorbid Tuberkulosis Paru dan pasien Sindroma Koroner Akut tanpa komorbid Tuberkulosis Paru

1.5 **Manfaat Penelitian**

1. *Pengembangan ilmu pengetahuan*

Penelitian mengenai luaran jangka pendek pada pasien Sindrom Koroner Akut pada pasien Tuberculosis Paru dapat menjadi salah satu sumber referensi dalam memperluas pengetahuan mengenai hubungan penyakit infeksi dengan penyakit kardiovaskular.

2. *Pengembangan tatalaksana Sindroma Koroner Akut Terkait Komorbiditas Infeksi*

Dengan bertambahnya data mengenai hubungan penyakit infeksi dengan kejadian penyakit kardiovaskular, diharapkan dapat menjadi landasan pengembangan tatalaksana penyakit kardiovaskular yang tidak hanya terpusat pada faktor risiko konvensional.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Tuberkulosis Paru

2.1.1. Epidemiologi

Indonesia sekarang berada pada ranking kelima negara dengan beban TB tertinggi di dunia. Estimasi prevalensi TB semua kasus adalah sebesar 660,000 (WHO, 2010) dan estimasi insidensi berjumlah 430,000 kasus baru per tahun. Jumlah kematian akibat TB diperkirakan 61,000 kematian per tahunnya. Indonesia merupakan negara dengan percepatan peningkatan epidemi HIV yang tertinggi di antara negara-negara di Asia. HIV dinyatakan sebagai epidemik terkonsentrasi, dengan perkecualian di provinsi Papua yang prevalensi HIVnya sudah mencapai 2,5% (*generalized epidemic*). Secara nasional, angka estimasi prevalensi HIV pada populasi dewasa adalah 0,2%. Sejumlah 12 provinsi telah dinyatakan sebagai daerah prioritas untuk intervensi HIV dan estimasi jumlah orang dengan HIV/AIDS di Indonesia sekitar 190.000- 400.000. Estimasi nasional prevalensi HIV pada pasien TB baru adalah 2.8%. (Aditama T. S., 2011).

2.1.2. Definisi

Tuberkulosis adalah penyakit menular langsung yang disebabkan oleh kuman TB (*Mycobacterium tuberculosis*). Sebagian besar kuman TB

menyerang paru, tetapi dapat juga mengenai organ tubuh lainnya (Aditama T. S., 2011)

2.1.3. Klasifikasi dan kriteria diagnosis

Penentuan klasifikasi penyakit dan tipe pasien tuberkulosis memerlukan suatu “definisi kasus” yang meliputi empat hal, yaitu: (Aditama T. S., 2011)

- Lokasi atau organ tubuh yang sakit: paru atau ekstra paru
- Bakteriologi (hasil pemeriksaan dahak secara mikroskopis): BTA positif atau BTA negatif;
- Riwayat pengobatan TB sebelumnya, pasien baru atau sudah pernah diobati
- Status HIV pasien

Beberapa istilah dalam definisi kasus: (Aditama T. S., 2011)

- Kasus TB: Pasien TB yang telah dibuktikan secara mikroskopis atau didiagnosis oleh dokter atau petugas TB untuk diberikan pengobatan TB.
- Kasus TB pasti (definitif): pasien dengan biakan positif untuk *M. tuberculosis* atau tidak ada fasilitas biakan, sekurang-kurangnya 2 dari 3 spesimen dahak SPS hasilnya BTA positif.

2.1.3.1. Klasifikasi berdasarkan organ tubuh (*anatomical site*) yang terkena:

- 1) Tuberkulosis paru. Tuberkulosis paru adalah tuberkulosis yang menyerang jaringan (parenkim) paru. Tidak termasuk pleura (selaput paru) dan kelenjar pada hilus.
- 2) Tuberkulosis ekstra paru. Tuberkulosis yang menyerang organ tubuh lain selain paru, misalnya pleura, selaput otak, selaput jantung (perikardium), kelenjar limfe, tulang, persendian, kulit, usus, ginjal, saluran kencing, alat kelamin, dan lain-lain. Pasien dengan TB paru dan TB ekstraparu diklasifikasikan sebagai TB paru (Aditama T. S., 2011)

2.1.3.2. Klasifikasi berdasarkan hasil pemeriksaan dahak mikroskopis, keadaan ini terutama ditujukan pada TB Paru : (Aditama T. S., 2011)

- 1) Tuberkulosis paru BTA positif.
 - a. Sekurang-kurangnya 2 dari 3 spesimen dahak SPS hasilnya BTA positif.
 - b. 1 spesimen dahak SPS hasilnya BTA positif dan foto toraks dada menunjukkan gambaran tuberkulosis.
 - c. 1 spesimen dahak SPS hasilnya BTA positif dan biakan kuman TB positif.
 - d. 1 atau lebih spesimen dahak hasilnya positif setelah 3 spesimen dahak SPS pada pemeriksaan sebelumnya hasilnya BTA negatif dan tidak ada perbaikan setelah pemberian antibiotika non OAT.

- 2) Tuberkulosis paru BTA negatif: Kasus yang tidak memenuhi definisi pada TB paru BTA positif. Kriteria diagnostik TB paru BTA negatif harus meliputi: (Aditama T. S., 2011)
 - a. Paling tidak 3 spesimen dahak SPS hasilnya BTA negatif
 - b. Foto toraks abnormal sesuai dengan gambaran tuberkulosis.
 - c. Tidak ada perbaikan setelah pemberian antibiotika non OAT, bagi pasien dengan HIV negatif.
 - d. Ditentukan (dipertimbangkan) oleh dokter untuk diberi pengobatan.

2.1.4. Patofisiologi

Paru merupakan *port d'entrée* lebih dari 98% kasus infeksi TB. Karena ukurannya yang sangat kecil, kuman TB dalam percik renik (*droplet nuclei*) yang terhirup, dapat mencapai alveolus. Masuknya kuman TB ini akan segera diatasi oleh mekanisme imunologis non spesifik. Makrofag alveolus akan menfagosit kuman TB dan biasanya sanggup menghancurkan sebagian besar kuman TB. Akan tetapi, pada sebagian kecil kasus, makrofag tidak mampu menghancurkan kuman TB dan kuman akan bereplikasi dalam makrofag. Kuman TB dalam makrofag yang terus berkembang biak, akhirnya akan membentuk koloni di tempat tersebut. Lokasi pertama koloni kuman TB di jaringan paru disebut Fokus Primer GOHN (Werdhani, 2002).

Dari fokus primer, kuman TB menyebar melalui saluran limfe menuju kelenjar limfe regional, yaitu kelenjar limfe yang mempunyai saluran limfe ke lokasi fokus primer. Penyebaran ini menyebabkan terjadinya inflamasi di saluran limfe (limfangitis) dan di kelenjar limfe (limfadenitis) yang terkena. Kompleks primer merupakan gabungan antara fokus primer, kelenjar limfe regional yang membesar (limfadenitis) dan saluran limfe yang meradang (limfangitis) (Werdhani, 2002).

Selama berminggu-minggu awal proses infeksi, terjadi pertumbuhan logaritmik kuman TB sehingga jaringan tubuh yang awalnya belum tersensitisasi terhadap tuberkulin, mengalami perkembangan sensitivitas. Pada saat terbentuknya kompleks primer inilah, infeksi TB primer dinyatakan telah terjadi. Hal tersebut ditandai oleh terbentuknya hipersensitivitas terhadap tuberkuloprotein, yaitu timbulnya respons positif terhadap uji tuberkulin. Selama masa inkubasi, uji tuberkulin masih negatif. Setelah kompleks primer terbentuk, imunitas seluler tubuh terhadap TB telah terbentuk. Pada sebagian besar individu dengan sistem imun yang berfungsi baik, begitu sistem imun seluler berkembang, proliferasi kuman TB berhenti. Namun, sejumlah kecil kuman TB dapat tetap hidup dalam granuloma. Bila imunitas seluler telah terbentuk, kuman TB baru yang masuk ke dalam alveoli akan segera dimusnahkan (Werdhani, 2002).

Setelah imunitas seluler terbentuk, fokus primer di jaringan paru biasanya mengalami resolusi secara sempurna membentuk fibrosis atau kalsifikasi setelah mengalami nekrosis perkijuan dan enkapsulasi. Kelenjar limfe regional juga akan mengalami fibrosis dan enkapsulasi, tetapi

pensembuhannya biasanya tidak sesempurna fokus primer di jaringan paru. Kuman TB dapat tetap hidup dan menetap selama bertahun-tahun dalam kelenjar ini (Werdhani, 2002).

Selama masa inkubasi, sebelum terbentuknya imunitas seluler, dapat terjadi penyebaran limfogen dan hematogen. Pada penyebaran limfogen, kuman menyebar ke kelenjar limfe regional membentuk kompleks primer. Sedangkan pada penyebaran hematogen, kuman TB masuk ke dalam sirkulasi darah dan menyebar ke seluruh tubuh. Adanya penyebaran hematogen inilah yang menyebabkan TB disebut sebagai penyakit sistemik (Werdhani, 2002).

2.1.5. Komplikasi pulmonal

Kompleks primer dapat juga mengalami komplikasi. Komplikasi yang terjadi dapat disebabkan oleh fokus paru atau di kelenjar limfe regional. Fokus primer di paru dapat membesar dan menyebabkan pneumonitis atau pleuritis fokal. Jika terjadi nekrosis perkijuan yang berat, bagian tengah lesi akan mencair dan keluar melalui bronkus sehingga meninggalkan rongga di jaringan paru (kavitas). Kelenjar limfe hilus atau paratrakea yang mulanya berukuran normal saat awal infeksi, akan membesar karena reaksi inflamasi yang berlanjut. Bronkus dapat terganggu. Obstruksi parsial pada bronkus akibat tekanan eksternal dapat menyebabkan ateletaksis. Kelenjar yang mengalami inflamasi dan nekrosis perkijuan dapat merusak dan menimbulkan erosi dinding bronkus, sehingga menyebabkan TB endobronkial atau membentuk fistula. Massa kiju dapat menimbulkan obstruksi kompllit pada bronkus sehingga menyebabkan gabungan

pneumonitis dan ateletaksis, yang sering disebut sebagai lesi segmental kolaps-konsolidasi (Werdhani, 2002)

2.1.6. Komplikasi ekstrapulmonal

TB ekstra pulmonal terjadi pada sekitar 14% dari 6,4 juta kasus kejadian dis seluruh dunia yang diketahui pada tahun 2017, dan 15% di Asia Tenggara. Penyebaran hematogen yang paling sering terjadi adalah dalam bentuk penyebaran hematogenik tersamar (*occult hamatogenic spread*). Melalui cara ini, kuman TB menyebar secara sporadik dan sedikit demi sedikit sehingga tidak menimbulkan gejala klinis. Kuman TB kemudian akan mencapai berbagai organ di seluruh tubuh. Organ yang biasanya dituju adalah organ yang mempunyai vaskularisasi baik, misalnya otak, tulang, ginjal, dan paru sendiri, terutama apeks paru atau lobus atas paru. Di berbagai lokasi tersebut, kuman TB akan bereplikasi dan membentuk koloni kuman sebelum terbentuk imunitas seluler yang akan membatasi pertumbuhannya (Djharuddin, 2020) (Werdhani, 2002).

Di dalam koloni yang sempat terbentuk dan kemudian dibatasi pertumbuhannya oleh imunitas seluler, kuman tetap hidup dalam bentuk dormant. Fokus ini umumnya tidak langsung berlanjut menjadi penyakit, tetapi berpotensi untuk menjadi fokus reaktivasi. Fokus potensial di apeks paru disebut sebagai Fokus SIMON. Bertahun-tahun kemudian, bila daya tahan tubuh pejamu menurun, fokus TB ini dapat mengalami reaktivasi dan menjadi penyakit TB di organ terkait, misalnya meningitis, TB tulang, dan lain-lain (Werdhani, 2002).

2.2. Sindrom Koroner Akut

2.2.1. Epidemiologi

Sindrom koroner akut (SKA) atau infark miokard akut (IMA) merupakan salah satu diagnosis rawat inap tersering di negara maju. Laju mortalitas awal (30 hari) pada SKA adalah 30% dengan lebih dari separuh kematian terjadi sebelum pasien mencapai rumah sakit. Walaupun laju mortalitas menurun sebesar 30% dalam dua dekade terakhir, sekitar satu di antara 25 pasien yang tetap hidup pada perawatan awal, meninggal dalam tahun pertama setelah infark miokard akut (Lilly, 2016)

2.2.2. Definisi

SKA adalah terminologi yang digunakan pada keadaan gangguan aliran darah koroner parsial hingga total ke miokard secara akut. SKA merupakan sekumpulan gejala yang diakibatkan oleh gangguan aliran darah pembuluh darah koroner secara akut. Umumnya disebabkan oleh penyempitan pembuluh darah koroner akibat kerak aterosklerosis yang lalu mengalami ruptur dan hal ini memicu terjadinya trombosis (Lilly, 2016) (Erik, 2005).

2.2.3. Klasifikasi Sindrom Koroner Akut

Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan EKG, dan pemeriksaan marka jantung, SKA dibagi menjadi: (PERKI, 2015)

1. Infark miokard dengan elevasi segmen ST (STEMI: *ST segment elevation myocardial infarction*)
2. Infark miokard dengan non elevasi segmen ST (NSTEMI: *non ST segment elevation myocardial infarction*)
3. Angina Pektoris tidak stabil (UAP: *unstable angina pectoris*)

Diagnosis STEMI ditegakkan jika terdapat keluhan angina pektoris akut disertai elevasi segmen ST yang persisten di dua sadapan yang bersebelahan. Inisiasi tatalaksana revaskularisasi tidak memerlukan menunggu hasil peningkatan marka jantung. Diagnosis NSTEMI dan angina pektoris tidak stabil ditegakkan jika terdapat keluhan angina pektoris akut tanpa elevasi segmen ST yang persisten di dua sadapan yang bersebelahan. Rekaman EKG saat presentasi dapat berupa depresi segmen ST, inversi gelombang T, gelombang T yang datar, gelombang T *pseudo-normalization*, atau bahkan tanpa perubahan. Sedangkan Angina Pektoris tidak stabil dan NSTEMI dibedakan berdasarkan kejadian infark miokard yang ditandai dengan peningkatan marka jantung. Marka jantung yang lazim digunakan adalah Troponin I/T atau CK-MB. Bila hasil pemeriksaan biokimia marka jantung terjadi peningkatan bermakna, maka diagnosis menjadi IMA Segmen ST Non Elevasi (*Non ST-Elevation Myocardial Infarction*, NSTEMI). Pada Angina Pektoris tidak stabil marka jantung tidak meningkat secara bermakna. Pada sindroma koroner akut, nilai ambang untuk peningkatan

CK-MB yang abnormal adalah beberapa unit melebihi nilai normal atas (*upper limits of normal*, ULN). Jika pemeriksaan EKG awal tidak menunjukkan kelainan (normal) atau menunjukkan kelainan yang nondiagnostik sementara angina masih berlangsung, maka pemeriksaan diulang 10-20 menit kemudian. Jika ulangan EKG tetap menunjukkan gambaran nondiagnostik sementara keluhan angina sangat sugestif SKA, maka pasien dipantau selama 12-24 jam. EKG diulang tiap 6 jam dan setiap terjadi angina berulang (PERKI, 2015).

2.2.4. Kriteria diagnosis

Dengan mengintegrasikan informasi yang diperoleh dari anamnesis, pemeriksaan fisik, elektrokardiogram, tes marka jantung, dan foto polos dada, diagnosis awal pasien dengan keluhan nyeri dada dapat dikelompokkan sebagai berikut: non kardiak, Angina Stabil, Kemungkinan SKA, dan Definitif SKA (PERKI, 2015).

2.2.4.1. Anamnesis

Keluhan pasien dengan iskemia miokard dapat berupa nyeri dada yang tipikal (angina tipikal) atau atipikal (angina ekuivalen). Keluhan angina tipikal berupa rasa tertekan/berat daerah retrosternal, menjalar ke lengan kiri, leher, rahang, area interskapular, bahu, atau epigastrium. Keluhan ini dapat berlangsung intermiten/beberapa menit atau persisten (>20 menit). Keluhan angina tipikal sering disertai keluhan penyerta seperti diaphoresis, mual/muntah, nyeri abdominal, sesak napas, dan

sinkop. Presentasi angina atipikal yang sering dijumpai antara lain nyeri di daerah penjalaran angina tipikal, rasa gangguan pencernaan (indigestion), sesak napas yang tidak dapat diterangkan, atau rasa lemah mendadak yang sulit diuraikan. Keluhan atipikal ini lebih sering dijumpai pada pasien usia muda (25-40 tahun) atau usia lanjut (>75 tahun), wanita, penderita diabetes, gagal ginjal menahun, atau demensia. Walaupun keluhan angina atipikal dapat muncul saat istirahat, keluhan ini patut dicurigai sebagai angina ekuivalen jika berhubungan dengan aktivitas, terutama pada pasien dengan riwayat penyakit jantung koroner (PJK). Hilangnya keluhan angina setelah terapi nitrat sublingual tidak prediktif terhadap diagnosis SKA (PERKI, 2015)

2.2.4.2. Pemeriksaan fisik

Pemeriksaan fisik dilakukan untuk mengidentifikasi faktor pencetus iskemia, komplikasi iskemia, penyakit penyerta dan menyingkirkan diagnosis banding. Regurgitasi katup mitral akut, suara jantung tiga (S3), ronkhi basah halus dan hipotensi hendaknya selalu diperiksa untuk mengidentifikasi komplikasi iskemia. Ditemukannya tanda-tanda regurgitasi katup mitral akut, hipotensi, diaphoresis, ronkhi basah halus atau edema paru meningkatkan kecurigaan terhadap SKA. *Pericardial friction rub* karena perikarditis, kekuatan nadi tidak seimbang dan regurgitasi katup aorta akibat diseksi aorta, pneumotoraks, nyeri pleuritik disertai

suara napas yang tidak seimbang perlu dipertimbangkan dalam memikirkan diagnosis banding SKA (PERKI, 2015).

2.2.4.3. Pemeriksaan elektrokardiogram

Semua pasien dengan keluhan nyeri dada atau keluhan lain yang mengarah kepada iskemia harus menjalani pemeriksaan EKG 12 sadapan sesegera mungkin sesampainya di ruang gawat darurat. Sebagai tambahan, sadapan V3R dan V4R, serta V7-V9 sebaiknya direkam pada semua pasien dengan perubahan EKG yang mengarah kepada iskemia dinding inferior. Sementara itu, sadapan V7-V9 juga harus direkam pada semua pasien angina yang mempunyai EKG awal nondiagnostik. Sedapat mungkin, rekaman EKG dibuat dalam 10 menit sejak kedatangan pasien di ruang gawat darurat. Pemeriksaan EKG sebaiknya diulang setiap keluhan angina timbul kembali. Gambaran EKG yang dijumpai pada pasien dengan keluhan angina cukup bervariasi, yaitu: normal, nondiagnostik, LBBB (*Left Bundle Branch Block*) baru/ persangkaan baru, elevasi segmen ST yang persisten (≥ 20 menit) maupun tidak persisten, atau depresi segmen ST dengan atau tanpa inversi gelombang T. Penilaian ST elevasi dilakukan pada J point dan ditemukan pada 2 sadapan yang bersebelahan. Nilai ambang elevasi segmen ST untuk diagnosis STEMI untuk pria dan perempuan pada sebagian besar sadapan adalah 0,1 mV. Pada sadapan V1-V3 nilai ambang untuk

diagnostik beragam, bergantung pada usia dan jenis kelamin. Nilai ambang elevasi segmen ST di sadapan V1-3 pada pria usia ≥ 40 tahun adalah $\geq 0,2$ mV, pada pria usia tanpa memandang usia, adalah $\geq 0,15$ mV. Bagi pria dan wanita, nilai ambang elevasi segmen ST di sadapan V3R dan V4R adalah $\geq 0,05$ mV, kecuali pria usia < 30 tahun nilai ambang $\geq 0,1$ mV dianggap lebih tepat. Nilai ambang di sadapan V7-V9 adalah $\geq 0,5$ mV (PERKI, 2015).

Persangkaan adanya infark miokard menjadi kuat jika gambaran EKG pasien dengan LBBB baru/persangkaan baru juga disertai dengan elevasi segmen ST ≥ 1 mm pada sadapan dengan kompleks QRS positif dan depresi segmen ST ≥ 1 mm di V1-V3. Perubahan segmen ST seperti ini disebut sebagai perubahan konkordan yang mempunyai spesifisitas tinggi dan sensitivitas rendah untuk diagnosis iskemik akut. Perubahan segmen ST yang diskordan pada sadapan dengan kompleks QRS negatif mempunyai sensitivitas dan spesifisitas sangat rendah. Persangkaan adanya infark miokard menjadi kuat jika gambaran EKG pasien dengan LBBB baru/persangkaan baru juga disertai dengan elevasi segmen ST ≥ 1 mm pada sadapan dengan kompleks QRS positif dan depresi segmen ST ≥ 1 mm di V1-V3. Perubahan segmen ST seperti ini disebut sebagai perubahan konkordan yang mempunyai spesifisitas tinggi dan sensitivitas rendah untuk diagnosis iskemik akut. Perubahan segmen ST yang diskordan pada sadapan dengan kompleks QRS negatif mempunyai sensitivitas dan spesifisitas

sangat rendah. Adanya keluhan angina akut dan pemeriksaan EKG tidak ditemukan elevasi segmen ST yang persisten, diagnosis adalah infark miokard dengan non elevasi segmen ST (NSTEMI) atau Angina Pektoris tidak stabil (APTS/ UAP). Depresi segmen ST yang diagnostik untuk iskemia adalah sebesar $\geq 0,05$ mV di sadapan V1-V3 dan $\geq 0,1$ mV di sadapan lainnya. Bersamaan dengan depresi segmen ST, dapat dijumpai juga elevasi segmen ST yang tidak persisten (2 sadapan berdekatan. Inversi gelombang T yang simetris $\geq 0,2$ mV mempunyai spesifitas tinggi untuk untuk iskemia akut (PERKI, 2015).

2.2.4.4. Pemeriksaan marka jantung

Kreatinin kinase-MB (CK-MB) atau troponin I/T merupakan marka nekrosis miosit jantung dan menjadi marka untuk diagnosis infark miokard. Troponin I/T sebagai marka nekrosis jantung mempunyai sensitivitas dan spesifisitas lebih tinggi dari CK-MB. Peningkatan marka jantung hanya menunjukkan adanya nekrosis miosit, namun tidak dapat dipakai untuk menentukan penyebab nekrosis miosit tersebut (penyebab koroner/nonkoroner). Troponin I/T juga dapat meningkat oleh sebab kelainan kardiak nonkoroner seperti takiaritmia, trauma kardiak, gagal jantung, hipertrofi ventrikel kiri, miokarditis/perikarditis. Keadaan nonkardiak yang dapat meningkatkan kadar troponin I/T adalah sepsis, luka bakar, gagal napas, penyakit neurologik akut, emboli

paru, hipertensi pulmoner, kemoterapi, dan insufisiensi ginjal. Pada dasarnya troponin T dan troponin I memberikan informasi yang seimbang terhadap terjadinya nekrosis miosit, kecuali pada keadaan disfungsi ginjal. Pada keadaan ini, troponin I mempunyai spesifisitas yang lebih tinggi dari troponin T (PERKI, 2015).

Dalam keadaan nekrosis miokard, pemeriksaan CK-MB atau troponin I/T menunjukkan kadar yang normal dalam 4-6 jam setelah awitan SKA, pemeriksaan hendaknya diulang 8-12 jam setelah awitan angina. Jika awitan SKA tidak dapat ditentukan dengan jelas, maka pemeriksaan hendaknya diulang 6-12 jam setelah pemeriksaan pertama. Kadar CK-MB yang meningkat dapat dijumpai pada seseorang dengan kerusakan otot skeletal (menyebabkan spesifisitas lebih rendah) dengan waktu paruh yang singkat (48 jam). Mengingat waktu paruh yang singkat, CK-MB lebih terpilih untuk mendiagnosis ekstensi infark (infark berulang) maupun infark periprocedural. Pemeriksaan marka jantung sebaiknya dilakukan di laboratorium sentral. Pemeriksaan di ruang darurat atau ruang rawat intensif jantung (*point of care testing*) pada umumnya berupa tes kualitatif atau semikuantitatif, lebih cepat (15-20 menit) tetapi kurang sensitif. *Point of care testing* sebagai alat diagnostik rutin SKA hanya dianjurkan jika waktu pemeriksaan di laboratorium sentral memerlukan waktu >1 jam. Jika marka jantung secara *point of care testing* menunjukkan hasil negatif maka pemeriksaan harus diulang di laboratorium sentral (PERKI, 2015).

Kemungkinan SKA adalah dengan gejala dan tanda: (PERKI, 2015)

1. Nyeri dada yang sesuai dengan kriteria angina ekuivalen atau tidak seluruhnya tipikal pada saat evaluasi di ruang gawat-darurat.
2. EKG normal atau nondiagnostik, dan
3. Marka jantung normal

Definitif SKA adalah dengan gejala dan tanda: (PERKI, 2015)

1. Angina tipikal.
2. EKG dengan gambaran elevasi yang diagnostik untuk STEMI, depresi ST atau inversi T yang diagnostik sebagai keadaan iskemia miokard, atau LBBB baru/persangkaan baru.
3. Peningkatan marka jantung Kemungkinan SKA dengan gambaran EKG nondiagnostik dan marka jantung normal perlu menjalani observasi di ruang gawat-darurat.

2.2.4.5. Pemeriksaan laboratorium

Data laboratorium, di samping marka jantung, yang harus dikumpulkan di ruang gawat darurat adalah tes darah rutin, gula darah sewaktu, status elektrolit, koagulasi darah, tes fungsi ginjal, dan panel lipid. Pemeriksaan laboratorium tidak boleh menunda terapi SKA (PERKI, 2015).

2.2.4.6. Pemeriksaan foto polos dada

Mengingat bahwa pasien tidak diperkenankan meninggalkan ruang gawat darurat untuk tujuan pemeriksaan, maka foto polos dada harus dilakukan di ruang gawat darurat dengan alat portabel. Tujuan pemeriksaan adalah untuk membuat diagnosis banding, identifikasi komplikasi dan penyakit penyerta (PERKI, 2015)

2.2.5. Patofisiologi

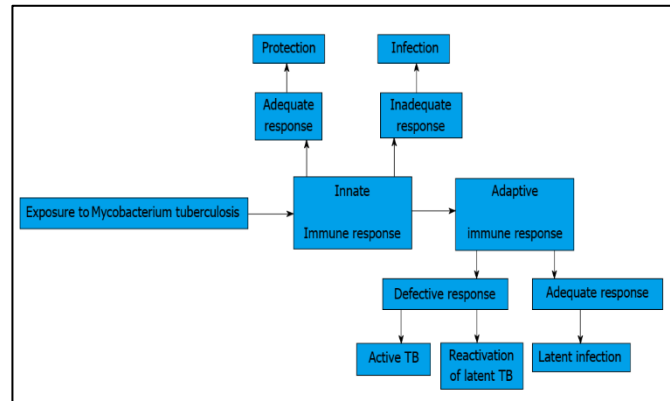
Sebagian besar SKA adalah manifestasi akut dari plak ateroma pembuluh darah koroner yang koyak atau pecah. Hal ini berkaitan dengan perubahan komposisi plak dan penipisan tudung fibrus yang menutupi plak tersebut. Kejadian ini akan diikuti oleh proses agregasi trombosit dan aktivasi jalur koagulasi. Terbentuklah trombus yang kaya trombosit (*white thrombus*). Trombus ini akan menyumbat liang pembuluh darah koroner, baik secara total maupun parsial; atau menjadi mikroemboli yang menyumbat pembuluh koroner yang lebih distal. Selain itu terjadi pelepasan zat vasoaktif yang menyebabkan vasokonstriksi sehingga memperberat gangguan aliran darah koroner. Berkurangnya aliran darah koroner menyebabkan iskemia miokardium. Pasokan oksigen yang berhenti selama kurang-lebih 20 menit menyebabkan miokardium mengalami nekrosis (infark miokard). Thrombus yang menutup sebagian merupakan penyebab yang berhubungan erat dengan

sindrom angina pectoris tidak stabil (APTS) dan IMA tanpa elevasi segmen ST (IMA-NEST). Di lain pihak, jika thrombus mengakibatkan oklusi arteri koroner secara total, akibatnya adalah iskemia yang lebih luas dan area nekrosis yang lebih luas dengan manifestasi klinis IMA dengan ST elevasi (IMA-EST). Akibat dari iskemia, selain nekrosis, adalah gangguan kontraktilitas miokardium karena proses *hibernating* dan *stunning* (setelah iskemia hilang), distritmia dan remodeling ventrikel (perubahan bentuk, ukuran dan fungsi ventrikel). Sebagian pasien SKA tidak mengalami koyak plak seperti diterangkan di atas. Mereka mengalami SKA karena obstruksi dinamis akibat spasme lokal dari arteri koronaria epikardial (Angina Prinzmetal). Penyempitan arteri koronaria, tanpa spasme maupun trombus, dapat diakibatkan oleh progresi plak atau restenosis setelah Intervensi Koroner Perkutan (IKP). Beberapa faktor ekstrinsik, seperti demam, anemia, tirotoksikosis, hipotensi, takikardia, dapat menjadi pencetus terjadinya SKA pada pasien yang telah mempunyai plak aterosklerosis (Lilly, 2016) (PERKI, 2015)

2.3. Hubungan antara infeksi dan penyakit kardiovaskular

Hipotesis bahwa infeksi memiliki peran patogenik dalam penyakit kardiovaskular pertama kali dikemukakan dari pengamatan klinis. Bukti meyakinkan pertama dari hubungan antara infeksi dan penyakit kardiovaskular muncul oleh Fabricant dkk. lebih dari tiga dekade yang lalu dimana studi ini menunjukkan bahwa infeksi pada ayam akibat virus Marek, sebuah virus herpes pada burung, menyebabkan lesi aterosklerotik pada arteri koroner dan pembuluh

lainnya. Pada tahun 1992, Shor dkk. di Afrika Selatan menemukan *C. pneumoniae* dalam garis-garis lemak plak arteri koroner. Percobaan berikutnya pada model binatang mendukung peran patogenik dari *C. pneumoniae* dalam pembentukan ateroma. Studi serologi kemudian diikuti dan menunjukkan hubungan antara antibodi *C. pneumoniae* dan penyakit kardiovaskular pada manusia. Demikian pula dengan temuan *Helicobacter pylori* yang terdapat pada plak aterosklerotik, dan eradikasi infeksi meningkatkan lumen arteri koroner dan mengurangi angka kejadian jantung. Virus influenza dikaitkan dengan infark miokard akut (AMI), serta percepatan penimbunan plak arteri koroner prematur. HIV juga telah dikaitkan dengan penyakit kardiovaskular. Infeksi HIV meningkatkan risiko kejadian kardiovaskular 1,5 - 2 kali lipat setelah disesuaikan untuk faktor risiko penyakit kardiovaskular tradisional. Hal ini tampaknya dimediasi setidaknya sebagian oleh aktivasi kekebalan kronis yang disebabkan oleh HIV, bahkan setelah menekan virus dengan ART. Infeksi karena virus hepatitis B, hepatitis C, virus Epstein Barr, cytomegalovirus (CMV) dan bakteri periodontal juga telah dikaitkan dengan aterosklerosis dan penyakit kardiovaskular melalui inflamasi kronis sistemik dan mekanisme lainnya. Khususnya, sebagian besar patogen terlibat dalam patogenesis penyakit kardiovaskular adalah organisme intraseluler dan / atau mungkin dapat menentukan infeksi kronis atau laten pada manusia. Hal ini dapat menyebabkan peradangan lokal atau sistemik persisten yang dapat menyebabkan pembentukan plak aterosklerosis. Studi terbaru menunjukkan bahwa infeksi TB laten (LTBI) terkait dengan peradangan kronis, karena itu hubungan antara LTBI dan penyakit kardiovaskular tampaknya dapat diakui (Huaman M. H., 2015)



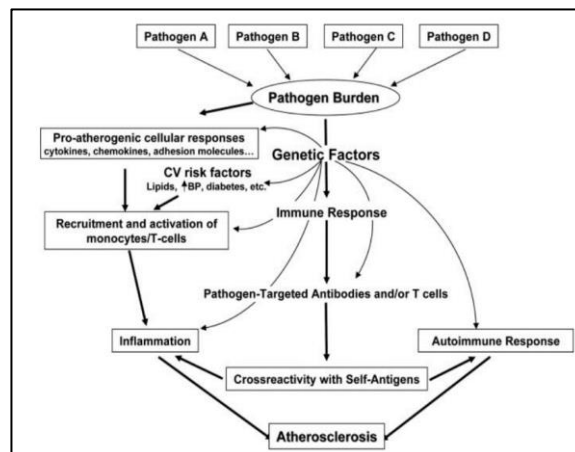
Gambar 2.1. Respon imun bawaan dan adaptif pada infeksi *M. tuberculosis* (Romero-Adrian, 2015)

Pengaruh infeksi akut pada kejadian kardiovaskular jangka pendek juga telah diteliti. Infeksi saluran pernapasan bawah akut membawa risiko tinggi kejadian lanjutan IMA atau stroke. Sebuah studi retrospektif berbasis populasi besar yang dilakukan di Inggris menunjukkan peningkatan 5 kali lipat dari IMA pada pasien yang didiagnosis dengan infeksi saluran pernapasan akut sistemik dalam tiga hari pertama. Selain itu, risiko IMA tetap meningkat 1 sampai 3 bulan setelah terinfeksi. *M. tuberculosis* terutama menyebabkan penyakit paru. Meskipun presentasi sub-akut atau kronis sering ditemukan, penyakit akut dari tuberkulosis juga dapat terjadi. Sebuah laporan terbaru menunjukkan bahwa orang dengan TB paru atau TB ekstra paru memiliki peningkatan resiko lanjutan dari IMA dan angina tidak stabil. Anehnya, risiko tetap tinggi setelah beberapa tahun dari diagnosis awal tuberkulosis menunjukkan bahwa penyakit tuberkulosis mungkin memiliki implikasi jangka pendek dan jangka panjang terhadap penyakit kardiovaskular. Atau, berkembangnya penyakit tuberkulosis mungkin hanya menjadi penanda latar

belakang terjadinya disfungsi respon imun pada host yang rentan, dimana respon normal ini sama yang predisposisi tuberkulosis juga bisa menyebabkan kerentanan terhadap penyakit kardiovaskular (Epstein, 2009) (Huaman M. H., 2015).

2.3.1. Mekanisme Efek Infeksi Pada Penyakit Kardiovaskular

Gagasan utama yang mendominasi mekanisme yang diusulkan dalam hubungan antara infeksi dan penyakit kardiovaskular yaitu infeksi dan kerusakan selular secara langsung, peningkatan peradangan yang menyebabkan terbentuknya plak koroner arteri dan / atau ruptur plak, dan induksi autoimunitas. Sebuah hipotesis tambahan menyebutkan bahwa patogen yang tumbuh menghuni plak aterosklerotik, dan menyebabkan kerusakan pembuluh darah secara langsung (Huaman M. A., 2017) (Huaman M. H., 2015)



Gambar 2.2. Berbagai mekanisme dimana infeksi berperan terhadap perkembangan dan perjalanan aterosklerosis (Epstein, 2009)

Bagaimana kemudian penyakit infeksi menyebabkan penyakit kardiovaskular melalui peningkatan inflamasi berdasarkan bahwa infeksi harus memicu respon imunologi host yang mirip dengan yang terlibat pada proses aterogenesis. Plak dimulai sebagai proses inflamasi kecil dilihat

sebagai garis-garis lemak reversibel di bagian terdalam dari arteri. Sel endotel diaktivasi oleh fosfolipid yang dikeluarkan dan rangsangan lainnya, dan aktivasi ini meningkatkan molekul adhesi permukaan (yaitu; adhesi intraseluler molekul-1, ICAM-1) yang mengikat sel-sel kekebalan termasuk monosit, limfosit yang beredar dan lain-lain. Sel-sel kekebalan ini menembus intima dan mempercepat pertumbuhan plak. Sel-sel CD4⁺ dari jenis T helper 1 (TH1) memainkan peran kunci dalam aterogenesis. Produksi IFN- γ , TNF- α dan IL-1 oleh sel-sel CD4⁺ TH1 ini berkontribusi terhadap pertumbuhan plak, sebagaimana faktor stimulasi dari koloni makrofag diproduksi oleh sel endotel. Kemokin ini mengaktifkan monosit / makrofag dan sel-sel kekebalan lainnya dalam umpan balik positif. Penelitian telah menunjukkan peran penting dari IFN- γ , khususnya pada aterogenesis. Tikus tanpa signaling IFN- γ mengalami perkembangan plak pada tingkat yang jauh lebih rendah dibandingkan dengan tikus dengan signaling IFN- γ . Sebagaimana plak ini bertambah melalui tahap perkembangan, mereka menjadi tertutup oleh tudung dari sel otot polos dan matriks kaya kolagen. Beberapa plak mungkin termasuk kalsifikasi dan trombus. Bagian yang paling rentan dari plak, yaitu tudung, dapat pecah bila dipicu oleh berbagai tekanan. Rupturnya plak menyebabkan 60% sampai 70% kejadian trombotik dari arteri koroner (Huaman M. H., 2015).

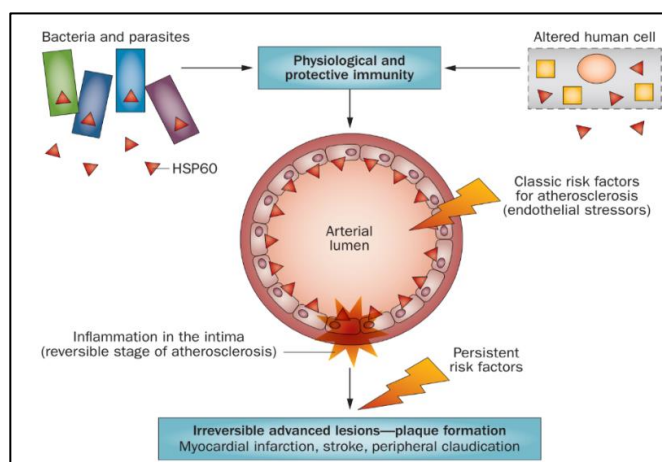
Peradangan yang terkait dengan infeksi dapat memperburuk banyak hal dari langkah-langkah ini, mulai dari pembentukan plak awal hingga pecahnya plak. Selanjutnya, patogen mungkin tidak perlu berkembang sepenuhnya untuk menyebabkan inflamasi. Misalnya,

studi tentang mekanisme virus Epstein Barr (EBV) pada penyakit kardiovaskular menunjukkan bahwa adanya antibodi untuk protein awal EBV dikaitkan dengan tingkat yang lebih tinggi dari IL-6 dan ICAM-1 pada pasien dengan IMA dibandingkan dengan pasien dengan stabil angina. Protein ini, *deoxyuridine trifosfat nucleotidohyrolase*, merupakan produk awal EBV diekspresikan selama litik dan kegagalan replikasi EBV yang mengarah ke NF- κ B aktivasi melalui *Toll-Like-Receptor 2*. Jadi bahkan di bawah kondisi yang tidak sempurna, replikasi virus EBV mungkin memiliki peran dalam mempercepat IMA. Demikian pula, penelitian menunjukkan bahwa non-replikasi CMV dapat merangsang sistem kekebalan tubuh host dan mempromosikan aterosklerosis (Huaman M. H., 2015).

Pengendalian *M. tuberculosis* oleh sistem kekebalan didasarkan pada respons seluler tipikal yang dipicu pada sebagian besar individu oleh reaksi hipersensitivitas yang dimediasi oleh limfosit TH1 dalam waktu 2-10 minggu setelah infeksi. Reaksi ini tergantung pada aksi terintegrasi dari beberapa sitokin seperti interleukin-12 (IL-12), IFN- λ , TNF- α dan juga zat perantara nitrogen dan oksigen reaktif. Tindakan gabungan dari zat-zat ini meningkatkan penghancuran basil yang sebelumnya difagositosis oleh makrofag yang terinfeksi (Lopes, 2013).

Interleukin-6 (IL-6) dikenal memiliki peran yang relevan dalam imunopatogenesis penyakit TB. Misalnya, IL-6 diketahui merangsang sekresi IFN- λ , sitokin yang sangat penting dalam aktivasi makrofag yang terinfeksi *M. tuberculosis*, meskipun mekanisme yang tepat dari interaksi tersebut masih membutuhkan klarifikasi lebih lanjut (Lopes, 2013).

Reaksi silang antibodi yang paling umum dari infeksi protein diri pada aterosklerosis berpusat pada sistem *heat shock protein* (HSP). Rangkaian HSP60 pada manusia memiliki 40-50% residu identik, dan 20% penggantian konservatif pada HSP65 di *Mycobacterium* spp. dan HSP60 di *Escherichia coli*. Konservasi epitop ini menghasilkan reaksi silang antara antibodi yang diproduksi dengan HSP bacterial seperti *E. coli* HSP60, chlamydial HSP60 atau mycobacterial HSP65, dan HSP60 pada manusia itu sendiri. Perschinka dkk. menunjukkan bahwa antibodi melawan HSP60 / 65 bacterial juga mengikat epitop homolog pada HSP60 manusia. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa antibodi terhadap HSP65 adalah satu-satunya antibodi yang secara signifikan terkait dengan penyakit kardiovaskular. Hal ini cukup penting karena sel endotel mengekspresikan HSP pada permukaannya ketika teraktivasi oleh infeksi atau penyebab stres lainnya. Ekspresi ini memberikan target untuk reaksi imun terhadap HSP, yang dapat menyebabkan perkembangan dari plak. Tingkat antibodi antiHSP65 yang tinggi ditemukan pada individu dengan peningkatan skor kalsifikasi koroner, setelah mengontrol faktor risiko jantung lainnya (Huaman M. A., 2017)



Gambar 2.3. Konsep autoimun aterosklerosis (Wick, 2014)

2.3.2. Bukti Yang Menghubungkan Penyakit Tuberkulosis Dan Penyakit Kardiovaskular

Hipotesis bahwa tuberkulosis menyebabkan penyakit kardiovaskular berawal dari studi-studi kasus dimana tuberkulosis yang menyebabkan kematian kardiovaskular serta dari studi berbasis populasi yang menunjukkan peningkatan risiko kejadian kardiovaskular. Pembentukan granuloma tuberkulosis yang mempengaruhi arteri koroner telah digambarkan sebagai penyebab infark miokard yang jarang pada pasien muda. Ide bahwa infeksi dapat menjadi predisposisi kejadian penyakit kardiovaskular yang lebih awal pada kehidupan didukung oleh studi yang dilakukan oleh Dummer dkk. yang menemukan korelasi antara infeksi CMV dan aterosklerosis koroner pada pasien muda yang menjalani transplantasi jantung, tetapi tidak individu yang lebih tua (Huaman M. H., 2015).

Terdapat kemungkinan bahwa tuberkulosis dapat berkontribusi pada kematian kardiovaskular dini di daerah dengan prevalensi tuberkulosis tinggi. *M. tuberculosis* tidak hanya mempengaruhi pembuluh koroner, tetapi juga miokardium. Liu dkk. menyimpulkan kasus-kasus klinis miokarditis tuberkulosis dan hubungannya dengan kematian jantung mendadak (SCD). Kebanyakan pasien masih berusia muda dan tanpa gejala sebelum adanya kejadian fatal. Mekanisme dasar yang diusulkan mengarah ke SCD adalah takiaritmia ventrikel, kemungkinan merupakan konsekuensi dari konduksi aberan dari keterlibatan septum tuberkulosis yang luas atau nekrosis dinding ventrikel. Tuberkulosis paru tanpa keterlibatan mikobakterial langsung yang

jelas dari miokardium atau arteri koroner juga menyerupai SCD, tetapi mekanisme kematian yang tepat masih belum jelas (Huaman M. H., 2015).

Studi kohort retrospektif berbasis populasi yang besar yang dilakukan di Taiwan melampaui pengamatan klinis individu ini untuk melihat peningkatan risiko penyakit kardiovaskular pada pasien yang menderita penyakit tuberkulosis. Para peneliti mengamati 10.168 pasien dengan riwayat penyakit tuberkulosis dan 40.672 pasien kontrol tanpa riwayat penyakit tuberkulosis. Setelah disesuaikan dengan komorbid penting, kelompok tuberkulosis memiliki 40% peningkatan risiko titik akhir komposit angina tidak stabil dan IMA dibandingkan dengan kelompok non-tuberkulosis. Risiko yang meningkat ini bertahan selama seluruh periode studi hingga 14 tahun. Efek potensial penyakit tuberkulosis tampaknya tidak terbatas pada PJK tetapi meluas ke penyakit vaskular lainnya yang dimediasi oleh aterosklerosis seperti stroke. Sebuah penelitian di Taiwan mengikuti pasien dengan riwayat penyakit tuberkulosis non-meningeal dan tidak ada riwayat stroke, serta pasien kontrol. Para penulis menemukan peningkatan risiko stroke iskemik sebesar 50% di kelompok tuberkulosis setelah 3 tahun masa tindak lanjut. Studi ini juga menunjukkan peningkatan risiko PJK pada kelompok tuberkulosis (Huaman M. H., 2015).

2.3.3. Mekanisme penyakit kardiovaskular pada penyakit tuberkulosis

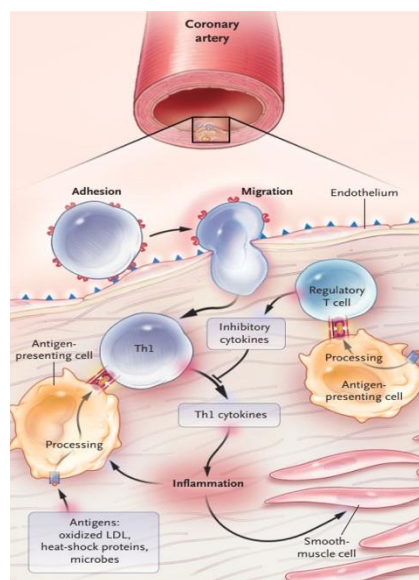
Mekanisme yang mungkin dari kejadian penyakit kardiovaskular pada tuberkulosis dirangkum dalam Tabel 1. Pada miokarditis tuberkulosis

atau arteritis koroner, hubungan antara infeksi dan penyakit kardiovaskular bersifat langsung dan jelas. Namun, komplikasi luar paru dari penyakit *M. tuberculosis* ini jarang terjadi. Seperti pada infeksi lain, perannya dari inflamasi kronik dan autoimunitas berbasis HSP dapat memiliki konsekuensi terjadinya penyakit kardiovaskular pada skala yang jauh lebih besar. Pada tuberkulosis, sistem kekebalan bawaan memulai suatu respon imun di dalam paru-paru. Respon ini menyebarkan sejumlah besar sel fagositik, yang juga menjadi inang untuk *M. tuberculosis*. Ketika reaksi semakin berkembang, sel imun terus menumpuk di paru-paru sehingga lebih banyak sel inang tersedia untuk bakteri, dan akhirnya terbentuk granuloma. Pembentukan granuloma bergantung pada mediator kimia inflamasi untuk membawa sel imun lain ke tempat infeksi. Setelah reaksi imun bawaan awal dimulai, imunologis ekuilibrium berkembang melalui respons adaptif (Lovewell, 2016) (Huaman M. H., 2015).

Tabel 1 Mekanisme penyakit kardiovaskular pada tuberkulosis (Huaman M. H., 2015)

Efek langsung terhadap miokard (miokarditis tuberkulosis)
Efek langsung terhadap arteri coroner (arteritis tuberkulosis)
Peningkatan ekspresi sitokin pro inflamasi (IL-1, IL-2, IL-6, IFN- γ , TNF- α)
Aktivasi imun monosit/makrofag
Aktivasi imun TH1 CD4+ dan TH17
Antibodi dimediasi autoimun melawan HSP65 mikobakterial

Setelah respon adaptif terbentuk, sel T CD4⁺ menjadi teraktivasi dan melepaskan sejumlah besar sitokin untuk memodulasi respon imun terhadap *M. tuberculosis*. Mirip dengan respons inflamasi yang terkait dengan CVD, TNF- α dan IFN- γ merupakan bagian yang penting. Penghambatan salah satunya akan menyebabkan infeksi mikobakteri yang berat. Penderita tuberkulosis juga mengalami peningkatan signifikan dari IL-1, IL-2, IL-6 dan IL-22. Tingkat keseluruhan sel T berkurang, tetapi terdapat pergeseran yang bermakna ke tipe TH1. Ketika dirangsang dengan antigen mikobakteri, mereka dengan mudah menghasilkan IL-17, IL-22 dan IFN- γ . Inflamasi TH1 ini sesuai dengan profil inflamasi dari pembentukan plak yang dijelaskan sebelumnya. Jadi, tuberkulosis mungkin memiliki peran patogenik pada penyakit kardiovaskular aktivasi respon imun yang dimediasi sel yang mendorong terjadinya aterosclerosis (Huaman M. H., 2015).



Gambar 2.4. Efek dari aktivasi sel T pada plak inflamasi (Hansson, 2005)

Bukti yang muncul menunjukkan peran IL-17 dan sel T helper 17 (TH17) subset CD4⁺ dalam respon imun terhadap tuberkulosis. Respon imun awal

terhadap tuberkulosis memproduksi IL-17 didominasi oleh sel $\gamma\delta$. IL-17 diperlukan untuk pengembangan granuloma matur mungkin melalui peningkatan sel molekul adhesi. Dalam respon imun jangka panjang produksi IL-17 dipertahankan oleh antigen spesifik sel TH17, dan tanpa respon ini aktivitas antimikroba di paru-paru akan berkurang. Tikus yang mengalami kekurangan IL-17 menunjukkan gangguan respons terhadap tuberkulosis virulen (Wick, 2014) (Huaman M. H., 2015).

Pada aterosklerosis, sel TH17 dianggap sebagai keduanya peran protektif dan patogenik. Sifat patogenik sel TH17 diinduksi oleh IL-6, IL-23 dan IL-1 β ; dan menghasilkan IL-17 dan IFN- γ . Sel TH17 patogen telah ditemukan di plak aterosklerotik tikus dan manusia, dan keberadaan IL-17 dan IFN- γ efek pro-inflamasi yang sinergis pada sel otot polos vaskular. Ada kemungkinan bahwa sel TH17 yang terlibat dalam respons imun terhadap tuberkulosis mungkin memiliki peran dalam aterogenesis (Pockley, 2002) (Huaman M. H., 2015).

Studi menunjukkan bahwa mikobakteri HSP65 berbagi homologi dengan HSP60 manusia. Antibodi spesifik untuk terhadap seluruh mikobakteri HSP65 bereaksi silang dengan HSP60 pada manusia. Ketika antibodi ditargetkan terhadap epitop spesifik dari HSP65 mikobakteri, reaktivitas silang tetap ada. Injeksi protein HSP65 mikobakteri menginduksi arteriosklerosis pada kelinci dengan level kolesterol yang normal dan meningkat, tidak seperti antigen kontrol lainnya. Pada manusia, korelasi yang signifikan antara antibodi anti-HSP65 dan aterosklerosis karotis telah dilaporkan. Data ini memberi kesan bahwa tuberkulosis dapat memiliki peran

patogenik dalam CVD melalui mimikri molekuler dan auto-imunitas yang dimediasi oleh antibodi anti-HSP65 (Epstein, 2009) (Huaman M. H., 2015).

Studi eksperimental menunjukkan sel-sel darah perifer mononuklear pada tuberkulosis paru dapat dengan mudah diinduksi untuk menghasilkan IL-1, IL-6 dan TNF- α . Telah dilaporkan juga bahwa tuberkulosis dapat meningkatkan produksi lokal dan pelepasan sitokin proinflamasi, yang pada gilirannya mengurangi aktivitas fibrinolitik dalam cairan pleura pada efusi pleura tuberkulosis. Ada kemungkinan bahwa endotel vaskular dapat menjadi dasar akibat dari interaksi antara produk mikobakterial dan sistem makrofag-monosit inang, yang kemudian melepaskan sejumlah besar TNF-alpha dan IL-6. Sitokin ini menginduksi respon fase akut hepatik yang mengubah kadar protein koagulasi seperti fibrinogen dan F VIII. Gangguan hemostasis yang meluas ini, yang diaktivasi oleh sitokin proinflamasi, dapat berfokus pada intima vascular (Turken, 2002).

Mekanisme hiperagregabilitas platelet yang terlihat pada banyak kasus, seperti infark miokard atau stroke, masih tidak jelas. Peningkatan aktivitas platelet dapat menjadi suatu respon terhadap perubahan vaskular dan infark organ, dan mungkin juga merupakan akibat dari perbedaan inheren pada reaktivitas platelet di antara populasi atau dari faktor hormonal dan autokrin seperti plasma katekolamin. Telah dipikirkan bahwa aktivasi platelet terjadi selama tuberkulosis paru, dan terdapat korelasi yang kuat antara aktivasi trombosit dan luasnya penyakit (Turken, 2002).

C-reactive protein (CRP) adalah protein fase akut non-spesifik dan biomarker yang berguna untuk mendeteksi inflamasi dan berbagai

perlangsungan infeksi. CRP telah terbukti bermanfaat dalam evaluasi klinis infeksi saluran pernapasan pada orang dewasa serta demam pada anak-anak. Selain itu, peningkatan CRP juga telah digunakan sebagai indikasi untuk memulai terapi antibiotik. Dari studi yang dilakukan oleh Maasilta dan Kostiala (1989) dan Choi et al. (2007) mengenai CRP dan TB paru, ditemukan bahwa terdapat peningkatan kadar CRP yang signifikan pada pasien TB Paru. Kemudian studi oleh Sukhes et al. (2009) mengamati level serum CRP memiliki peran dalam identifikasi progresivitas penyakit yang kemudian secara tidak langsung membantu petugas kesehatan untuk mengawasi pasien yang menunda terapi atau berpotensi lalai dari terapi OAT dalam program pengendalian tuberkulosis. Temuan serupa disampaikan oleh Shaikh et al. (2012) yang mengatakan terdapat peningkatan kadar CRP yang signifikan pada TB paru dan tingginya kadar CRP berkorelasi kuat dengan severitas penyakit TB Paru itu sendiri, dan disimpulkan bahwa CRP dapat berfungsi sebagai indikator aktivitas penyakit dan kembalinya level CRP pada nilai normal dapat menunjukkan respon terapi yang baik. (Shaikh et al., 2012).