

TESIS

**ANALISIS FAKTOR RISIKO KARDIOVASKULAR TERHADAP LUARAN
KLINIS PASIEN DENGAN *ACUTE CORONARY SYNDROME***

**ANALYSIS OF CARDIOVASCULAR RISK FACTORS ON CLINICAL
OUTCOMES OF PATIENTS WITH *ACUTE CORONARY SYNDROME***

Disusun dan Diajukan oleh :

IRFHANA HUSA

C015182006



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

DEPARTEMEN ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

**ANALISIS FAKTOR RISIKO KARDIOVASKULAR TERHADAP LUARAN
KLINIS PASIEN DENGAN *ACUTE CORONARY SYNDROME***

**ANALYSIS OF CARDIOVASCULAR RISK FACTORS ON CLINICAL
OUTCOMES OF PATIENTS WITH *ACUTE CORONARY SYNDROME***

TESIS

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis-1 (Sp-1)

**Program Studi
Ilmu Penyakit Dalam**

Disusun dan Diajukan oleh :

**IRFHANA HUSA
C015182006**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)
DEPARTEMEN ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**ANALISIS FAKTOR RISIKO KARDIOVASKULAR TERHADAP LUARAN KLINIS PASIEN
DENGAN ACUTE CORONARY SYNDROME**

ANALYSIS OF CARDIOVASCULAR RISK FACTORS ON CLINICAL OUTCOME
OF PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

Disusun dan diajukan oleh :

IRFHANA HUSA

Nomor Pokok : C015182006

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 27 November 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

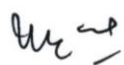
Pembimbing Utama


Dr. Pendrik Tandean, Sp.PD, KKV
NIP.19600325 198610 1 001

Pembimbing Pendamping


Prof. Dr. dr. Andi Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD
NIP. 196406231991031004

Ketua Program Studi Spesialis 1


Dr. dr. M. Harun Iskandar, Sp.P(K), Sp.PD, KP
NIP.197506132008121001

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana


Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK
NIP.196805301996032001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : dr. Irfhana Husa

NIM : C015182006

Program Studi : Ilmu Penyakit Dalam

Pendidikan : Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis dengan judul “Analisis Faktor Risiko Kardiovaskular Terhadap Luaran Klinis Pasien Dengan *Acute Coronary Syndrome*” adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari Tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 23 November 2023

Yang menyatakan

dr. Irfhana Husa



KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kehadirat Allah SWT atas segala limpah dan rahmat, hidayah, serta inayah-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan karya akhir ini, untuk melengkapi persyaratan dalam menyelesaikan Pendidikan Spesialis di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini, saya ingin menghaturkan ucapan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada:

1. **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc dan Prof. Dr. Dwia A. Tina Pulubuhu, MA** selaku Rektor dan mantan Rektor Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin.
2. **Prof.Dr.dr.Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK**, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan Sekretaris Program Studi Sp-I Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing, mengawasi kelancaran proses pendidikan dan sebagai orangtua selama saya mengikuti program pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
3. **Prof. dr. Budu, Sp.M(K), M.MED.ED**, Mantan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis di bidang Ilmu Penyakit Dalam.
4. **Dr. dr. H. Andi Muh. Takdir, Sp.An, KMN dan dr. Ulung Bahrin, Sp. PK (K), Ph.D**, selaku Kepala dan mantan Kepala Pusat Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin beserta seluruh staf yang senantiasa memantau dan membantu kelancaran Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam.

5. **Prof. Dr. dr. Andi Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD**, Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sekaligus pembimbing thesis saya, atas kesediaan beliau untuk menerima, mendidik, membimbing dan memberi nasihat yang sangat berharga kepada saya dalam mengikuti Pendidikan.
6. **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH**, selaku Guru Besar kami, mantanKetuaDepartemenIlmuPenyakitDalamFakultasKedokteranUniversitasHasanuddin, sekaligus sebagai penguji karya akhir saya. Terima kasih telah bersedia meluangkan waktu, tenaga,dan pikiran untuk senantiasa membimbing dan mengarahkan penyelesaian tugas saya baik refarat, paper nasional,maupun karya akhir ini. Terima kasih telah menjadi guru yang senantiasa memberikan curahan ilmu pengetahuan dan menjadi panutan bagi saya dan juga terima kasih telah menjadi sosok orang tua yang selalu memberikan nasihat dan motivasi positif.
7. **Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.P(K), Sp.PD, K-P**, Ketua Program Studi Sp-1Ilmu Penyakit Dalam, dan **Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD, K-GH** selaku mantan Ketua ProgramStudiSp-Ilmu Penyakit Dalam dan Penguji karya akhir saya. Terima kasih telah memberikan banyak arahan, motivasi, bimbingan, curahan ilmu, serta senantiasa mengawasi kelancaran proses pendidikan saya sehingga saya dapat menyelesaikan proses pendidikan ini dengan baik.
8. **Dr. dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D, Sp.PD, K-HOM**, Sekretaris Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Terimakasih atas bimbingan dan arahannya selama menjalani proses pendidikan di DepartemenIlmu Penyakit Dalam.
9. **Dr. Pendrik Tandean, SpPD -KKV** selaku pembimbing karya akhir saya atas kesediaannya membimbing sejak perencanaan hingga selesainya karya akhir ini, senantiasa memberikan perhatian dalam membaca, mengoreksi, berdiskusi, memberikan saran dalam perbaikan dan penyempurnaan karya akhir ini.
10. **Dr. dr. Tutik Harjianti, Sp.PD, K-HOM**, selaku penguji karya akhir saya.Terima kasih atas bimbingan,limpahan ilmu pengetahuan,serta kebaikan yang saya terima.

Terima kasih atas koreksi dan arahan yang sangat bermanfaat untuk penyempurnaan karya akhir ini.

11. **Dr. dr. Fardah Akil SpPD-KGEH**, selaku pembimbing akademik saya yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing, dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
12. **Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin M.K.M**, selaku pembimbing statistik saya. Terima kasih atas kesediaannya dalam membimbing, memberikan koreksi dan arahan dalam proses penyusunan karya akhir ini.
13. **Seluruh Guru Besar, Konsultan dan Staf Pengajar** di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang senantiasa turut membimbing, mencurahkan ilmu yang bermanfaat, serta banyak membantu selama saya menjalani proses pendidikan sejak awal semester satu hingga saat ini.
14. **Pak Udin, Ibu Tri, Ibu Maya, Ibu Fira, Ibu Yayuk, Pak Hari, Pak Razak, dan Kak Asmi**, terima kasih atas bantuannya selama ini.
15. **Seluruh Direktorat, Staf Paramedis, dan Staf Lainnya**, di seluruh rumah sakit tempat saya menimba ilmu dan pengalaman. Terima kasih atas bantuannya dan kerjasamanya.
16. **Teman Seperjuangan, Angkatan Januari 2019 “12 TIBD”**: dr.Novalia, dr.A.Purnamasari, dr.Janur, dr. Getsa, dr. Juslan, dr. Yusuf Haz, dr. Ramdhan, dr.Wana, dr.Irfhana, dr.Rara dan dr. Florean. Terima kasih telah menjadi sahabat sekaligus saudara, yang senantiasa saling membantu, saling mendukung dan saling mendoakan satu sama lain.
17. **Teman Seperjuangan, Ujian BOARD 48**: dr.Arny, dr Inosensius dr.Rara, dr.Endang, dr. Winnie , dr.Vindy, dr.Dicky, dr.Fadli, dr. fransisca, dr. Marwan, dr. Samsul, dr. Reza, dr. Muthmainnah, dr. dinul, dr. Suriyanti. Terima kasih atas segala bentuk kerjasama, doa, dan motivasi yang diberikan selama persiapan ujian hinggakelulusan.

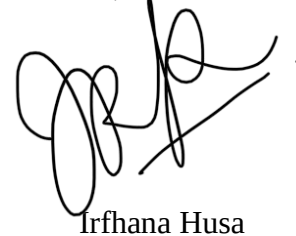
18. Teman Sejawat Para Peserta PPDS Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Terima kasih atas bantuan, kerja sama dan jalinan persaudaraannya selama saya menempuh pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.

Pada kesempatan ini, tidak lupa pula saya ingin mengucapkan rasa cinta, hormat dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada kedua orang tua saya : **dr.Irfandy Husa** dan **Nadirah Adam**. Saudara-saudara saya: **dr. Rahdian Husa**, **dr.Pety Tunjung Sari** serta seluruh **keluarga besar** saya. Terima kasih atas doa yang tidak pernah putus, kasih sayang , dukungan yang tiada henti, dan pengorbanan yang tanpa pamrih, agar saya dapat menempuh pendidikan sampai selesai.

Terima kasih kepada para sahabat saya **dr.Nadia Fitrianti** , kerabat, dan semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, yang telah banyak membantu dan memberikan dukungan kepada saya selama proses pendidikan.

Akhir kata semoga karya akhir ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya Allah SWT selalu melimpahkan rahmat dan petunjuk-Nya kepada kita semua.Aamiin Yaa Rabbal Aalamiin.

Makassar, 23 November 2023



Irfhana Husa

DAFTAR ISI

SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN	
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iiiiv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR SINGKATAN	xiii
ABSTRACT	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar belakang	1
1.2. Rumusan masalah.....	2
1.3. Tujuan penelitian	3
1.3.1. Tujuan umum	3
1.3.2. Tujuan khusus	3
1.4. Manfaat penelitian.....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Acute Coronary Syndrome (ACS).....	5
2.2 Faktor Risiko Kardiovaskular dan ACS	9
2.3 Luaran Klinis ACS	13
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS	15

3.1	Kerangka teori	15
3.2	Kerangka konseptual	16
3.3	Hipotesis	16
BAB IV METODE PENELITIAN		17
4.1	Jenis penelitian, waktu, tempat dan rancangan penelitian yang digunakan	17
4.1.1	Jenis penelitian	17
4.1.2	Lokasi	17
4.1.3	Waktu penelitian	17
4.2	Populasi, subjek dan jumlah minimal subjek	18
4.2.1	Populasi	18
4.2.2	Penghitungan jumlah sampel	18
4.2.3	Subjek.....	19
4.2.4	Kriteria inklusi dan eksklusi	19
4.3	Variabel penelitian	19
4.3.1	Variabel bebas	19
4.3.2	Variabel terikat.....	19
4.3.3	Definisi operasional variabel	20
4.4	Prosedur penelitian	21
4.5	Alur penelitian	22
4.6	Cara mengolah dan analisis data	22
4.7	Etik penelitian.....	23
BAB 5 HASIL		24
5.1.	Demografi Pasien	24

5.2.	Analisis Pengaruh Variabel terhadap Luaran	25
5.3.	Analisis Pengaruh Variabel terhadap Kejadian Gagal Jantung.....	26
5.4.	Analisis Pengaruh Variabel terhadap Kejadian Aritmia	27
BAB 6 PEMBAHASAN		29
6.1.	Analisis Pengaruh Variabel terhadap Luaran	29
6.2.	Analisis Pengaruh Variabel terhadap Gagal Jantung	32
6.3.	Analisis Pengaruh Variabel terhadap Aritmia.....	35
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN		38
7.1.	Ringkasan	38
7.2.	Kesimpulan.....	38
7.3.	Saran	38
DAFTAR PUSTAKA		40

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Definisi operasional variabel	20
Tabel 2. Demografi pasien	25
Tabel 3. Analisis bivariat faktor risiko terhadap <i>outcome pasien</i>	26
Tabel 4. Analisis bivariat faktor risiko terhadap gagal jantung	27
Tabel 5. Analisis bivariat faktor risiko terhadap aritmia.....	28

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kerangka Teori.....	15
Gambar 2 Kerangka konseptual	16
Gambar 3. Kerangka Operasional	22

DAFTAR SINGKATAN

ACS	: <i>acute coronary syndrome</i>
STEMI	: <i>ST-elevationn myocardial infarct</i>
UA	: <i>unstable angina</i>
NSTEMI	: <i>non-ST-elevation myocardial infarct</i>
DM	: diabetes melitus
PFS	: <i>progression free survival</i>
HDL	: <i>high density lipoprotein</i>
LDL	: <i>low density lipoprotein</i>
EKG	: elektrokardiografi
NO	: nitrat oksida

ABSTRACT

Irfhana Husa : Analysis of Cardiovascular Risk Factors on Clinical Outcomes of Patients with Acute Coronary Syndrome

Introduction: Acute Coronary Syndrome (ACS) is a clinical syndrome characterized by typical symptoms of chest pain accompanied by or without ECG changes and increased cardiac enzymes. Globally, cardiovascular risk factors in patients with ACS include unmodified risk factors such as age, gender, and genetics, and modified risk factors that can include the metabolic disease type 2 DM, obesity, dyslipidemia, hypertension, and habits such as smoking. Identification of risk factors aims to increase the success of therapy and prevent worsening of the condition, so research related to the clinical outcomes of ACS is needed to determine the role of risk factors as prognostic factors in ACS patients.

Objective: To determine the influence of cardiovascular risk factors on the stratification of clinical outcomes of patients with ACS.

Methods: This research used an observational analytical method using a retrospective cohort design, conducted in July 2023 at Wahidin Sudirohusodo General Hospital Makassar using medical record data from patients diagnosed with ACS from January 2022-July 2022, totaling 338 patients. Statistical analysis uses the Chi square test and the Fischer exact test if it does not meet the Chi square criteria, a P value < 0.05 indicates a significant statistical difference. Spearman's Correlation test to assess the relationship between the two variables.

Results: The results of the study showed that a significant risk factor for mortality in ACS patients was age over 60 years with [OR 95% CI 2.27 (1.13-4.57)], a significant risk factor for cardiovascular outcomes in the form of arrhythmias was also age over 60 years with [OR 95% CI 2.06 (1.02-4.17)], while a significant risk factor for cardiovascular outcomes in the form of heart failure was male gender [OR 95% CI 3.03 (1.43-6.46)].

Conclusions: Significant risk factors for cardiovascular outcomes in ACS patients are age and gender, where age over 60 years influences mortality and arrhythmias, while gender influences the cardiovascular outcomes of heart failure.

Keyword: cardiovascular risk factors, acute coronary syndrome, clinical outcomes

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

Acute coronary syndrome (ACS) merupakan penyebab utama mortalitas di seluruh dunia. ACS merupakan kelompok penyakit vaskuler jantung akibat berkurangnya aliran darah jantung dengan klasifikasi meliputi *ST-elevation myocardial infarct* (STEMI), *non-ST-elevation myocardial infarct* (NSTEMI) dan *unstable angina* (UA).^{1,2}

Faktor risiko kardiovaskuler pada pasien dengan ACS mencakup faktor risiko yang dapat dimodifikasi seperti faktor risiko metabolik Diabetes Melitus (DM) tipe 2, obesitas, dislipidemia, hipertensi dan juga merokok sedangkan faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi yaitu jenis kelamin (laki-laki) dan faktor risiko degeneratif yaitu usia. Faktor-faktor ini menjadi parameter yang memperberat kondisi pemulihan miokardium akibat proses patologi yang masih berlangsung. Laki-laki memiliki risiko lebih tinggi karena berkaitan dengan kebiasaan, diet dan efek protektif estrogen yang ada pada perempuan.³ Faktor risiko metabolik berkaitan dengan pembentukan plak aterosklerosis akibat mikroinflamasi kronik.^{4,5} sedangkan faktor degeneratif menunjukkan perubahan endotelial yang mengganggu stabilitas lumen arteri koroner.⁶ Kebiasaan seperti merokok menyebabkan hipoksia jaringan dan meningkatkan inflamasi pada endotel.⁷ Faktor-faktor risiko yang terjadi secara bersamaan memiliki efek potensiasi pada risiko terjadinya ACS.⁸

Mortalitas dan morbiditas utama pada pasien dengan ACS adalah kematian, gagal jantung dan aritmia.⁹ Kondisi ini terjadi akibat pembebanan kerja jantung pada saat serangan meningkat, sementara kebutuhan metabolik miokardium juga ikut meningkat.¹⁰ Nekrosis miokardium dan sel konduktif jantung menyebabkan komplikasi gagal jantung dan aritmia akibat perubahan struktural dan fungsional miokardium.¹¹ Kondisi ini dapat terjadi terus menerus bahkan setelah terapi sehingga dapat menyebabkan komplikasi multipel.¹²

Mortalitas dan morbiditas akibat ACS menjadi perhatian karena faktor risiko Penyakit Jantung Koroner (PJK) berkaitan dengan kasus readmisi, kejadian serebrovaskuler dan kardiovaskuler.¹³ Identifikasi faktor risiko bertujuan untuk meningkatkan keberhasilan terapi dan mencegah perburukan kondisi. Data faktor risiko yang ada dapat menunjukkan luaran klinis yang terjadi sehingga tatalaksana suportif dan preventif berkaitan dengan faktor risiko dapat dilakukan untuk menurunkan mortalitas dan morbiditas akibat ACS.¹⁴

Oleh karena itu, penelitian terkait luaran klinis ACS ini dilakukan untuk mengetahui peran faktor risiko sebagai faktor prognostik pada pasien ACS dengan analisis faktor risiko kardiovaskular.

1.2. Rumusan masalah

Bagaimana faktor risiko kardiovaskular berpengaruh terhadap stratifikasi luaran klinis pasien dengan ACS?

1.3.Tujuan penelitian

1.3.1. Tujuan umum

Mengetahui pengaruh faktor risiko kardiovaskular terhadap stratifikasi luaran klinis pasien dengan ACS.

1.3.2. Tujuan khusus

1. Mengetahui deskripsi risiko kardiovaskular pada pasien dengan ACS.
2. Mengetahui hubungan faktor risiko kardiovaskular berpengaruh terhadap stratifikasi luaran klinis pasien dengan ACS.
3. Mengetahui faktor risiko kardiovaskular dan kombinasinya yang berpengaruh pada pasien dengan ACS.

1.4.Manfaat penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat baik bagi pasien, peneliti, institusi, dan ilmu pengetahuan. Manfaat yang diharapkan berupa:

1. Manfaat teoretis

Dari segi ilmu pengetahuan penelitian ini dapat memberi informasi mengenai faktor risiko kardiovaskular berpengaruh terhadap luaran klinis pasien dengan ACS.

2. Manfaat klinis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan acuan dalam menentukan kebijakan tatalaksana dan nilai prognostik pasien dengan ACS berdasarkan

faktor risiko kardiovaskuler yang diderita, sehingga dapat dilakukan tindakan-tindakan preventif sehubungan dengan faktor risiko yang bermakna.

3. Manfaat metodologis

Penelitian ini menggunakan berbagai pendekatan metodologis berupa analisis univariat, bivariat, dan uji korelasi sehingga dapat dijadikan rujukan penelitian lain terkait faktor risiko penyakit terhadap luaran klinisnya.

4. Manfaat aplikatif

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi panduan untuk menilai kerentanan penderita ACS terhadap komplikasinya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Acute Coronary Syndrome (ACS)

Definisi

Acute coronary syndrome (ACS) merupakan kondisi menurunnya aliran darah ke jantung secara mendadak yang mengakibatkan kematian jaringan pada miokardium dengan spektrum klinis terdiri dari STEMI, NSTEMI dan angina tidak stabil.¹ Plak ateroma merupakan penyebab paling sering terjadinya ACS.¹⁵

Epidemiologi

Sekitar 15,5 juta orang di Amerika Serikat menderita PJK dan merupakan penyebab kematian utama di seluruh dunia. Gejala utama nyeri dada yang khas merupakan salah satu keluhan paling sering pasien datang ke unit gawat darurat.¹ Sekitar 8,1 juta kematian merupakan mortalitas akibat ACS di seluruh dunia. Peningkatan kasus di Indonesia mencapai 15% pada tahun 2019. Kondisi ini berdampak pada pembebanan biaya kesehatan yang tinggi dan mencapai 177 juta USD.¹⁶

Prevalensi PJK di Indonesia paling tinggi berada di Provinsi Kalimantan Utara mencapai 2,2% sebanyak 2733 orang sedangkan secara jumlah paling banyak di Jawa barat mencapai 186.809 orang. Secara nasional prevalensi PJK adalah 1,5% dengan jumlah penderita mencapai 1.017.290 orang.¹⁷

Etiologi dan Patofisiologi

ACS merupakan sindrom klinis akut akibat penurunan aliran ke miokardium yang disebabkan oleh rupturnya plak dan pembentukan trombus.¹⁸ Kondisi ini dapat dipicu oleh adanya vasospasme pembuluh darah koroner dengan atau tanpa adanya aterosklerosis.¹⁹ Awalnya daerah dengan vaskularisasi pembuluh darah akan mengalami iskemi dan kemudian terjadi infark.²⁰

Plak yang muncul pada lumen pembuluh darah terbentuk karena berbagai faktor seperti peningkatan kekakuan pembuluh darah secara degeneratif, hipertensi, dislipidemia, obesitas, diabetes melitus, dan kebiasaan seperti merokok dan kurangnya aktivitas fisik.²¹ Kondisi-kondisi tersebut memicu terbentuknya plak pada arteri koroner yang berfungsi memberi oksigen dan nutrisi bagi miokardium dan sel konduktif jantung.²²

Plak terbentuk akibat proses kompleks yang diawali dengan gagalnya *scavenging* komponen lipoprotein oleh *high density lipoprotein* (HDL), sehingga komponen *low density lipoprotein* (LDL) tetap berada di tunika intima arteri koroner.²³ Proses degeneratif dan kondisi metabolik memicu oksidasi komponen LDL sehingga terjadi inflamasi kronik yang memicu proliferasi endotel pada arteri koroner.¹⁸ Plak semakin membesar akibat adanya inflamasi berupa aktivitas makrofag yang berusaha mengeliminasi LDL teroksidasi sehingga berubah menjadi *foam cell*. Kondisi ini menyebabkan hipoksia jaringan yang memicu mediator vasoaktif untuk dilepas sehingga lumen membesar dan sirkulasi distal membaik.²⁴ Disfungsi endotel juga dipengaruhi glikosilasi yang merusak komponen *pericyte*.²⁵ Ketebalan plak

ditambah dengan disfungsi endotel serta proliferasi akibat *shear stress* menyebabkan kombinasi berbahaya pada aliran darah koroner.²⁶

Manifestasi inflamasi kronik pada tunika intima mengaktivasi sinyal ke fibroblas jaringan untuk memproduksi matriks ekstraseluler yang menyebabkan penebalan tunika intima ke arah lumen.²⁷ Matriks berupa kolagen dan elastin serta migrasi komponen otot lebih lanjut menyebabkan penyempitan lumen.²⁸

Kondisi kestabilan plak menimbulkan manifestasi klinis dari spektrum ACS. Plak yang stabil terbentuk utamanya dari faktor risiko metabolik dan tanpa melibatkan kerusakan pada endotel tetapi lebih ke kegagalan vasodilatasi arteri koroner, sehingga aliran darah yang sedikit menyebabkan iskemi lebih lama dan luas jaringan yang infark hanya perifer miokardium pada kondisi akut. Kondisi ini muncul pada temuan elektrokardiografi (EKG) berupa depresi segmen ST, T terbalik, gambaran normal, pseudonormal dan evolusinya.²⁹

Plak yang tidak stabil disebabkan oleh proses *shear stress* dan inflamasi kronik yang menyebabkan kerusakan lumen dan plak yang tidak stabil ini dapat tiba-tiba lepas dan menyebabkan obstruksi total pada bagian distal sehingga kerusakan yang terjadi lebih berat dan dalam sehingga menyebabkan kematian miokard dan sel konduktif jantung yang terlihat di EKG berupa gambaran elevasi segmen ST. Reaktivitas plak berhubungan dengan kondisi aktivasi komponen koagulasi. Ruptur plak menjadi mengaktivasi trombosis dan koagulasi sebagai mekanisme terhadap terjadinya cedera vaskular, namun menyebabkan terbentuknya plak yang tidak stabil.³⁰

Manifestasi klinis

Keluhan pasien dengan iskemia miokard dapat berupa nyeri dada yang tipikal (angina tipikal) atau atipikal (angina ekuivalen). Keluhan angina tipikal berupa rasa tertekan atau berat daerah retrosternal, menjalar ke lengan kiri, leher, rahang, area intercapsular, bahu, atau epigastrium. Keluhan ini dapat berlangsung intermiten beberapa menit atau persisten (>20 menit).³¹ Keluhan angina tipikal sering disertai keluhan penyerta seperti diaforesis, mual atau muntah, nyeri abdominal, sesak napas, dan sinkop.³²

Presentasi angina atipikal yang sering dijumpai antara lain nyeri di daerah penjarangan 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, diabetes, gagal ginjal menahun, atau demensia.³³ Walaupun keluhan angina atipikal dapat muncul saat istirahat, keluhan ini patut dicurigai sebagai angina ekuivalen jika berhubungan dengan aktivitas, terutama pada pasien dengan riwayat PJK.³⁴

Pemeriksaan fisik dilakukan untuk mengidentifikasi faktor pencetus iskemia, komplikasi iskemia, penyakit penyerta dan menyingkirkan diagnosis banding. Pada pemeriksaan fisik, distress umum dan diaforesis sering terlihat.³⁵ Bunyi jantung seringkali normal. Terkadang, *gallop* dan murmur dapat terdengar.³⁶ Pemeriksaan

paru-paru adalah normal, meskipun terkadang terdengar ronki yang mengarah ke gagal jantung kongestif. Edema kaki bilateral dapat menunjukkan gagal jantung kongestif. Sistem lainnya biasanya dalam batas normal kecuali ada kopatologi.³⁷

2.2 Faktor Risiko Kardiovaskular dan ACS

Faktor risiko kardiovaskular merupakan kondisi klinis yang berkaitan erat dengan patofisiologi pembentukan plak yang menyebabkan terjadinya PJK. Kondisi ini merupakan proses akumulasi plak dan gabungan patofisiologi yang mempengaruhi lumen arteri koroner.^{38,39}

Salah satu faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi adalah jenis kelamin laki-laki. Laki-laki menjadi faktor risiko terjadinya ACS dengan mekanisme terkait perlindungan atau efek protektif estrogen pada perlindungan risiko kardiovaskular. Efek estrogen memberikan perlindungan pada perempuan yang belum menopause dengan mencegah hipertensi melalui modulasi vasodilator seperti nitrat oksida (NO), meningkatkan kemampuan *scavenging* HDL, menurunkan stres oksidatif jaringan miokardium, dan menurunkan proliferasi jaringan ikat tunika intima arteri koroner.⁴⁰ Selain itu, laki-laki memiliki kerentanan seperti menderita komorbiditas lebih banyak dibanding perempuan.⁴¹

Usia merupakan faktor yang berperan dalam terjadinya kekakuan pembuluh darah. Secara degeneratif usia tua meningkatkan ketebalan dinding pembuluh darah dan penumpukan matriks ekstraseluler serta proses kalsifikasi yang menyebabkan kondisi pembuluh darah kaku akibat berkurangnya komponen vaskuler menggantikan

komponen fibrotik.⁴² Kondisi ini berlangsung terus menerus dan menyebabkan aliran darah yang menurun sehingga dikompensasi dengan mediator vasoaktif dan peningkatan tekanan darah.²⁶ Kondisi ini menyebabkan terjadinya beban *shear stress* pada pembuluh darah. Pada kondisi PJK, *shear stress* yang terjadi memperburuk pembentukan plak dengan menyebabkan peningkatan turbulensi pada arteri koroner.⁴³ Peningkatan usia juga menurunkan kemampuan mediator vasoaktif untuk menciptakan kondisi vasodilatasi dan kemampuan pompa miokardium. Kondisi berlangsung secara kronik dan menyebabkan disfungsi endotel.⁴⁴

Hipertensi merupakan faktor risiko utama terjadinya PJK. Kondisi ini dicetuskan beberapa hal seperti (1) kondisi hipoksia jaringan dengan mediator vasoaktif tetapi direspon dengan peningkatan tekanan darah sehingga nutrisi sampai di perifer, (2) *shear stress* pada pembuluh darah koroner memicu disfungsi endotel, (3) peningkatan mediator vasoaktif, dan (4) inflamasi kronik akibat stres oksidatif karena hipoksia jaringan.⁴⁵ Kondisi ini mencetuskan terjadinya perubahan pada endotel dengan peningkatan proliferasi yang menyebabkan pengecilan lumen arteri koroner.⁴⁶ Kondisi ini terus berlanjut akibat efek hipoksia karena penebalan dinding arteri sehingga menginduksi peningkatan tekanan darah kembali. Sementara proses ini berlangsung, proses pembentukan plak semakin tidak terkendali.²⁶

Diabetes mellitus (DM) merupakan faktor risiko yang menyebabkan peningkatan angka kematian akibat ACS. DM menjadi faktor risiko sejak terjadi kondisi hiperglikemi persisten, kondisi kadar glukosa darah yang tinggi serta berlangsung kronik.⁴⁷ Komponen glukosa yang seharusnya dapat digunakan sebagai

nutrisi bagi sel-sel tubuh dalam proses metabolisme tidak dapat masuk ke dalam sel akibat sensitivitas insulinnya menurun pada tahap awal sehingga sel mengalami glikogenolisis dilanjutkan glukoneogenesis.⁴⁸ Pada tahap lanjut kemampuan pankreas menurun dalam menghasilkan insulin sehingga masalah yang dihadapi menjadi lebih besar yaitu sensitivitas dan masalah produksi insulin.⁴⁹ Selama perjalanan penyakit DM terjadi berbagai patologi seluler yang menyebabkan gangguan khususnya pada endotel. Endotel mengalami glikosilasi akibat *advance glycation end products* (AGE) yang menyebabkan kemampuan endotel untuk menerima sinyal mediator vaskular terganggu. Kerusakan ini terjadi pada *pericyte* endotel.⁵⁰ Pada pembuluh darah koroner, kondisi ini memburuk karena selain patologi metabolik DM yang mengganggu kehidupan seluler endotel dan miokardium, terjadi kerusakan pula pada pembuluh darah koroner.⁵¹ Selain itu, kondisi ini memberat pada saat terjadi ACS karena tubuh mengalami stres yang mengaktifasi pengeluaran glukokortikoid yang memiliki efek menurunkan sensitivitas insulin sehingga mengakibatkan kondisi stres oksidatif yang tinggi akibat tubuh dipaksa mengaktifasi jalur glikogenolisis dan glukoneogenesis.⁵² Kerusakan yang diakibatkan DM ini berkaitan dengan inflamasi kronik pada vaskular sehingga meningkatkan proliferasi endotel namun tidak stabil sehingga rentan untuk memicu pembentukan plak.⁵³

Dislipidemia juga merupakan salah satu faktor risiko terjadinya penumpukan plak aterosklerosis yang menyebabkan terjadinya ACS.⁵⁴ Mekanisme ini berkaitan terutama dengan komponen lipoprotein yaitu kadar *low density lipoprotein* (LDL) yang tinggi sehingga menyebabkan penumpukan komponen lipid pada jaringan

perifer, serta kekurangan komponen *high density lipoprotein* (HDL) yang berperan sebagai *scavenging* LDL pada jaringan.⁵⁵⁻⁵⁷ LDL yang menumpuk pada tunika intima arteri koroner merupakan molekul tidak stabil yang dapat disusupi elektron bebas dari proses oksidatif sehingga menjadi LDL teroksidasi yang memicu respon imun adaptif.⁵⁸ Kondisi ini terus berlanjut dan menimbulkan plak yang tebal, respon inflamasi kronik dan proliferasi endotel, kondisi ini menyebabkan datangnya makrofag untuk eliminasi LDL teroksidasi, tetapi malah mengakibatkan makrofag bertransformasi menjadi *foam cell* yang tidak fungsional.⁵⁹ Kondisi ini mengakibatkan perubahan yang signifikan pada endotel. Selain itu, kondisi ini merangsang terjadinya inflamasi kronik yang menyebabkan terjadinya aktivasi fibroblas dan menyebabkan terjadinya penumpukan plak pada tunika intima.⁶⁰

Obesitas merupakan kondisi yang menyebabkan perubahan pada lingkungan mikrovaskular terutama arteri koroner.⁶¹ Kondisi ini akibat terjadinya peningkatan lipokin yang menyebabkan inflamasi kronik pada pembuluh darah.^{62,63} Selain itu, kondisi ini berkaitan dengan resistensi insulin perifer dan fungsi *scavenging* HDL yang terganggu.⁵⁰ Obesitas terutama sentral berimplikasi pada terbentuknya kondisi stres oksidatif yang terjadi secara sistemik dan menyebabkan proses pembentukan plak aterosklerosis dan proliferasi endotel menjadi lebih hebat.⁶⁴ Obesitas juga menyebabkan kondisi peningkatan laju metabolisme basal sehingga memicu kondisi anabolik dan menyebabkan kondisi penyimpanan karbohidrat lebih banyak disimpan dalam bentuk lemak di jaringan adiposa dan tidak menjadi energi.⁴

Merokok memicu terjadinya pembentukan plak aterosklerosis dengan mekanisme terinduksi hipoksia dan terjadinya inflamasi kronik terutama pada otot jantung.⁶⁵ Kondisi lainnya yang mempengaruhi adalah stres oksidatif yang dibawa oleh rokok.⁶⁶ Penurunan kemampuan perfusi jaringan terjadi akibat beberapa komponen asap rokok memiliki afinitas pada eritrosit dan menurunkan kemampuan oksigenasi jaringannya.²⁴ Sehingga, merokok dapat menyebabkan terjadinya akselerasi plak.⁶⁷

2.3 Luaran Klinis ACS

Pasien dengan ACS memiliki luaran klinis pasca terapi berupa kematian, aritmia dan gagal jantung.⁶⁸ Kondisi ini diakibatkan oleh banyak faktor seperti kondisi basal pasien, faktor risiko kardiovaskular lain, komorbiditas dan penatalaksanaan.⁶⁹

Kematian pada pasien dengan ACS pada umumnya terjadi akibat kondisi gagal jantung akut.⁷⁰ Kondisi ini terjadi akibat luas daerah vaskularisasi pembuluh darah yang menyebabkan daerah nekrosis cukup besar sedangkan pada tubuh pada saat ACS terjadi mengalami kondisi hiperkatabolik.⁷¹ Kondisi ini mengakibatkan pasien mengalami syok kardiogenik akibat menurunnya perfusi jaringan akibat penurunan kapasitas pompa jantung selama serangan.⁷²

Pasien ACS berkomplikasi pada terjadinya gagal jantung akibat kematian jaringan miokardium menurunkan kapasitas pompa jantung.⁷³ Akibat kemampuan kontraktilitas yang menurun kondisi ini menyebabkan *pooling* darah, penurunan

stroke volume dan peningkatan *afterload* serta jaringan fibrotik terutama pada ventrikel, kondisi ini menyebabkan dilatasi pada ruang jantung.⁷⁴ Dilatasi pada ruang jantung ini menyebabkan gagal jantung kongestif yang berbeda dengan gagal jantung akut. Kondisi ini dikompensasi dengan peningkatan denyut jantung akibat penurunan *stroke volume*.

Pasien juga mengalami komplikasi berupa aritmia akibat terjadinya nekrosis sel konduktif jantung. Kematian sel miokardium dan sel konduktif jantung menyebabkan jaringan fibrotik selain itu terjadi dilatasi pada atrium dan ventrikel yang disebabkan kegagalan pompa jantung.⁷⁵ Jaringan ini menyebabkan pertumbuhan dan fokus ektopik pada jaringan miokardium atau dapat terjadi mekanisme *re-entry*.⁷⁶ Fokus ektopik ini memberikan iramanya sendiri dan menyebabkan terjadinya aritmia.⁷⁷