

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang masalah

Coronary artery disease (CAD) adalah kondisi di mana pasokan darah dan oksigen ke miokardium tidak memadai. Penyakit ini disebabkan oleh penyumbatan arteri koroner dan mengakibatkan ketidakseimbangan antara kebutuhan dan pasokan oksigen. CAD merupakan penyebab utama kematian jantung mendadak yang diakibatkan oleh sindrom koroner akut atau aritmia fatal akibat fibrosis miokard (Shahjehan RD, 2023; Vähätalo et al., 2021). CAD merupakan salah satu penyakit yang menyebabkan kematian tertinggi di dunia. Menurut data World Health Organization (WHO) pada tahun 2012, sebanyak 7,4 juta orang meninggal dunia akibat *coronary artery disease*. Berdasarkan Riset Dasar Kesehatan Kementerian Kesehatan tahun 2013, angka kematian akibat PJK di Indonesia mencapai 883.447 jiwa (Santoso et al., 2017).

Baku emas untuk mendiagnosis CAD sampai saat ini adalah dengan pemeriksaan angiografi koroner. *Coronary Computed Tomography Angiography* (CCTA) adalah alat yang akurat untuk mengevaluasi sumbatan atau stenosis arteri koroner pada *coronary artery disease* yang dapat menyebabkan SKA. Penggunaan CCTA telah meningkat pesat dikarenakan sifatnya yang non-invasif, nilai prediktif negatif yang tinggi dalam menyingkirkan *coronary artery disease* yang signifikan, dan kemajuan teknologi saat ini. Aspek yang paling menguntungkan dari CCTA adalah kemampuannya untuk menyingkirkan *coronary artery disease* dengan pasti dalam metode non-invasif. Aterosklerosis, *calcium score* dan derajat stenosis dapat dinilai dengan CCTA (Ramanathan et al., 2019).

Calcium score arteri koroner memainkan peran penting dalam stratifikasi risiko kardiovaskular dan menunjukkan hubungan yang signifikan dengan terjadinya peristiwa kardiovaskular mayor dalam jangka menengah atau panjang. (Neves et al., 2017) Secara umum, ada beberapa mekanisme yang diusulkan untuk menjelaskan kalsifikasi vaskular termasuk induksi pembentukan tulang, kompleks nukleasi yang bersirkulasi, dan kematian sel akibat iskemia yang juga meningkatkan pelepasan kadar troponin. (Shahraki et

al., 2024)

Pemeriksaan hs-TnI adalah tes diagnostik untuk mendeteksi kelainan gangguan jantung dengan cedera minimal pada otot jantung. *Cardiac troponin I* (TnI) adalah subunit pengatur dari kompleks troponin yang berinteraksi dengan filamen tipis aktin di dalam sel otot jantung. TnI bersama dengan *Cardiac troponin C* dan T, berperan penting dalam pengaturan kontraksi otot. cTn telah terbukti menjadi penanda kuat untuk mortalitas kardiovaskular dan semua penyebab, baik pada populasi umum maupun pada pasien dengan penyakit arteri koroner (CAD) yang diketahui.

Sejauh ini, berbagai penelitian telah dilakukan untuk menyelidiki hubungan antara kadar serum hs-cTn dan diagnosis *calcium scoring*. Sebuah penelitian dengan metode kohort prospektif yang menyebutkannya secara rinci menunjukkan bahwa peningkatan kadar serum hs-cTn di atas 3 ng/l dikaitkan dengan peningkatan risiko *calcium scoring* (Hromádka et al., 2016). Cardinaels et al. dengan penelitian *cross sectional* menguji hubungan antara hs-cTn I dan tingkat keparahan *calcium score*, menyatakan bahwa konsentrasi hs-cTn I berkorelasi secara signifikan dengan peningkatan *calcium score*. Selain itu, sebuah penelitian yang dilakukan oleh Januzzi et al. dengan metode kohort prospektif pada 1844 pasien rawat jalan simtomatik yang stabil tanpa CAD yang diketahui menyimpulkan bahwa dalam kasus konsentrasi hs-cTn I yang tinggi, CAD obstruktif yang lebih prevalen dan lebih luas diamati dengan skor *calcium score* yang lebih tinggi (Shahraki et al., 2024). Dalam kasus kadar troponin I, sebuah penelitian yang dilakukan pada sekelompok atlet menunjukkan bahwa peningkatan kadar plasma hs-cTn I dapat membantu mengenali perkembangan *calcium scoring* dan stratifikasi risiko CAD lebih lanjut. Selain itu, beberapa penelitian menyebutkan bahwa peningkatan kadar troponin I serum secara langsung terkait dengan peningkatan skor Agatston (Hromádka et al., 2016). Beberapa kemungkinan alasan untuk perbedaan hasil penelitian diatas dijelaskan oleh karena desain penelitian dan masalah metodologi, variabilitas karakteristik populasi dan etnis, ukuran sampel, jenis kelamin, dan metode pengukuran. Meskipun sebagian besar penelitian telah menggunakan metode yang sangat sensitif untuk mengukur kadar troponin serum, sulit untuk menilai konsentrasi troponin serum yang rendah pada individu yang asimtomatik, dan ini mungkin menjadi alasan perbedaan hasil

pada penelitian tersebut. Bagaimanapun, hubungan antara banyaknya kalsifikasi arteri koronaria dan keparahan stenosis dengan *high sensitivity troponin I* belum sepenuhnya diteliti pada beberapa penelitian sebelumnya, terutama keparahan stenosis terhadap *high sensitivity cardiac troponin I*.

Karena itu, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai korelasi antara *calcium score* dan derajat stenosis terhadap *high sensitivity cardiac troponin I* (hs- TnI) melalui pemeriksaan MSCTA pada pasien CAD di RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar.

1.2. Kajian Pustaka

1.2.1 Coronary artery disease

Coronary artery disease adalah kondisi di mana pasokan darah dan oksigen ke miokardium tidak adekuat. Penyakit ini disebabkan oleh penyumbatan arteri koroner dan mengakibatkan ketidakseimbangan antara kebutuhan dan pasokan oksigen. CAD berkembang jika pembuluh darah besar yang memasok oksigen ke jantung (arteri koroner) menjadi terlalu sempit. CAD dapat bersifat akut atau kronis. CAD akut menyebabkan serangan jantung karena satu atau lebih arteri koroner tersumbat oleh bekuan darah. Akibatnya, sebagian jantung tidak mendapatkan oksigen. Pada CAD kronis ("stabil"), arteri koroner secara permanen terlalu sempit. Akibatnya, lebih sedikit darah yang mengalir ke otot jantung. Jantung kemudian tidak dapat lagi berdetak lebih kuat selama aktivitas fisik karena tidak memiliki cukup oksigen. Hal itu dapat menyebabkan gejala seperti sesak napas dan rasa sesak di dada (Shahjehan RD, 2023).

CAD merupakan penyebab utama kematian dan hilangnya Disability Adjusted Life Years (DALY) secara global (Ralapanawa and Sivakanesan, 2021). Pada tahun 2022, prevalensi *coronary artery disease* adalah 3605 (2892 hingga 4454) per 100.000 dengan penurunan sebesar 18% sejak tahun 1990 (4390 (3510 hingga 5445) per 100.000). Eropa Tengah, Eropa Timur, dan Asia Tengah memiliki prevalensi *coronary artery disease* tertinggi pada tahun 2022 (8019 per 100.000 (6530 hingga 9719)) sementara Asia Selatan memiliki prevalensi terendah (2393 per 100.000 (1746 hingga 3188)) (Stark et al., 2024). Berdasarkan Riset Dasar Kesehatan Kementerian Kesehatan tahun 2013, angka kematian akibat PJK di Indonesia mencapai 883.447 jiwa (Santoso et al.,

2017). Data Riskesdas 2018 juga melaporkan bahwa prevalensi CAD sebagai etiologi utama sindrom koroner akut di Indonesia sebesar 1,5%, dengan prevalensi provinsi Sulawesi Selatan sebesar 1,5% (Riskesdas, 2018).

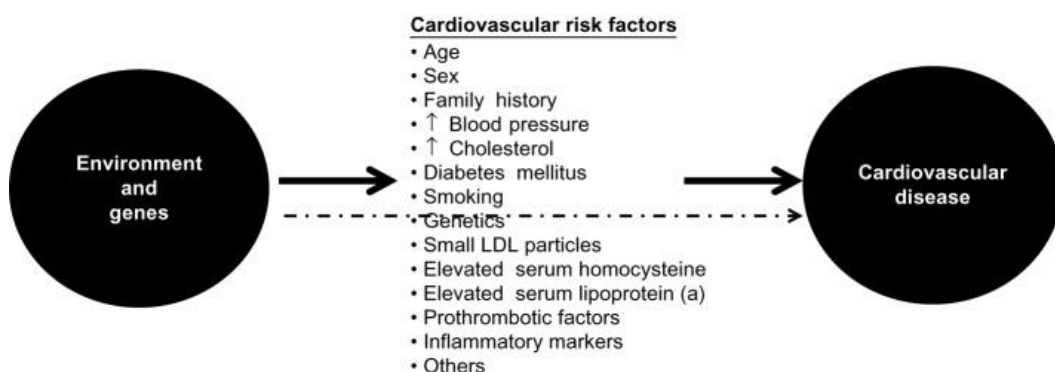
CAD terjadi karena terhentinya aliran darah koroner secara tiba-tiba sehingga aliran darah ke miokardium terganggu. Aterosklerosis merupakan proses etiopatogenik utama yang menyebabkan CAD, dan perkembangannya berhubungan dengan interaksi antara faktor lingkungan dan genetik, dimana faktor genetik memberikan dampak secara langsung atau melalui faktor risiko kardiovaskular (Elosua et al., 2014). Faktor etiologi dapat dikategorikan secara luas menjadi faktor yang tidak dapat dimodifikasi dan yang dapat dimodifikasi.

- a. Faktor yang tidak dapat dimodifikasi meliputi jenis kelamin, usia, riwayat keluarga, dan genetika. Menurut studi yang dilakukan di Amerika Serikat, semakin lanjut usia seseorang, maka resiko terjadinya penyakit jantung koroner semakin tinggi. Seiring bertambahnya usia seseorang maka semakin berkurang tingkat perbaikan sel dalam tubuh akibat proses penuaan yang kemudian mempermudah terjadinya proses aterosklerosis dan sindrom metabolik. Angka terjadinya penyakit jantung koroner lebih tinggi pada laki-laki sekitar 4 kali lebih banyak dibandingkan dengan perempuan. Hal ini diduga akibat kadar estrogen pada wanita mempunyai faktor protektif, sedangkan estrogen meningkatkan kadar HDL dalam darah sehingga menurunkan risiko terjadinya penyakit jantung koroner. Genetik juga mempunyai peranan dalam peningkatan risiko terjadinya penyakit jantung koroner. Risiko terjadinya penyakit meningkat bila dalam keluarga mempunyai riwayat penyakit jantung koroner. (Jousilahti et al., 1999)
- b. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi meliputi merokok, obesitas, kadar lipid, dan variabel psikososial. Gaya hidup *sedentary life* (kebiasaan makan makanan berlemak dan kurangnya aktivitas fisik) meningkatkan terjadinya sindrom metabolik. Sindrom metabolik merupakan suatu abnormalitas pada sistem metabolisme tubuh. Gaya hidup seperti demikian berkaitan erat dengan obesitas, hipertensi, tingginya kadar lemak dan kolesterol dalam darah serta diabetes mellitus yang merupakan faktor risiko penyakit jantung koroner. Kriteria dari sindrom metabolik menurut NCEP: ATP III 2001 (*National Cholesterol Education Program and Adult Treatment Panel III*) adalah 3 atau lebih dari hal

berikut (Lipsy, 2003):

- a) Obesitas sentral: lingkar pinggang >102 cm untuk laki-laki dan >88 cm untuk perempuan
- b) Hipertrigliseridemia : kadar trigliserida > 150 mg/dl atau dalam medikasi spesifik
- c) Hipertensi : kadar tekanan darah 130 mmHg sistolik atau >85mmHg diastolik
- d) Kadar glukosa puasa >100 mg/dl atau medikasi spesifik atau telah diagnosis diabetes tipe 2 sebelumnya

Merokok menyebabkan peradangan, gangguan fungsi endotel, disfungsi trombosit, peningkatan stres oksidatif, dan aterosklerosis, yang semuanya berhubungan dengan perkembangan CAD. Merokok saat ini dan merokok dengan intensitas tinggi (sedikitnya 20 batang rokok/hari) dikaitkan dengan peningkatan risiko kalsifikasi arteri koroner dibandingkan dengan mereka yang tidak pernah merokok setelah menyesuaikan faktor risiko lain yang mempengaruhi seperti usia, jenis kelamin, diabetes melitus, hipertensi dan lainnya (Chen et al., 2017; Oshunbade et al., 2021).



Gambar 1.1. Penyebab genetik dan lingkungan dari perkembangan dan progresi aterosklerosis bekerja secara langsung atau melalui sifat perantara yang diketahui sebagai penyebab CAD (Elosua et al., 2014)

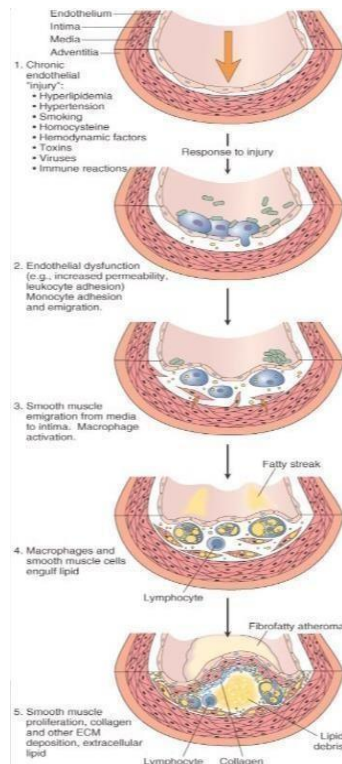
Sel endotel melapisi arteri koroner dan sel ini bertanggung jawab untuk mengatur tonus pembuluh darah dan mencegah trombosis intravaskular. Gangguan pada kedua fungsi ini dapat menyebabkan penyakit arteri koroner. Beberapa mekanisme dapat mengakibatkan cedera atau gangguan pada lapisan endotel. Mekanisme ini meliputi stres, hipertensi, hiperkolesterolemia, virus, bakteri, dan kompleks imun. Cedera endotel memicu respons imun, yang akhirnya mengarah pada pembentukan jaringan fibrosa. Remodelasi otot polos/penutup fibrosa dapat menyebabkan stenosis arteri koroner atau bahkan sindrom koroner

akut (Gillen C, 2022).

Stenosis arteri koroner adalah penyebab paling umum dari iskemia miokard. Selama masa peningkatan kebutuhan oksigen miokard, stenosis mencegah pasokan oksigen miokard yang memadai. Empat faktor utama yang berkontribusi terhadap kebutuhan oksigen yakni denyut jantung, tekanan darah sistolik, ketegangan dinding miokard, dan kontraktilitas miokard. Dalam kondisi peningkatan kebutuhan seperti sakit, stres, dan olahraga maka kita mengandalkan kemampuan tubuh untuk mengatur pasokan oksigen miokardium dengan tepat (Gillen C, 2022). Bila kebutuhan oksigen miokardium melebihi pasokan oksigen miokardium, hal ini sering kali bermanifestasi dengan gejala. Iskemia miokardium menstimulasi reseptor kemosensitif dan mekanoreseptif dalam serat otot jantung dan di sekitar pembuluh koroner. Aktivasi reseptor ini memicu impuls melalui jalur aferen simpatik dari jantung ke tulang belakang servikal dan toraks. Setiap tingkat tulang belakang memiliki dermatom yang sesuai dengan ketidaknyamanan yang dijelaskan oleh pasien sering kali akan mengikuti pola dermatom tertentu (Gillen C, 2022).

Pembentukan aterosklerosis terdiri dari beberapa fase yang saling berhubungan. Fase awal terjadi akumulasi dan modifikasi lipid (oksidasi, agregasi dan proteolisis) dalam dinding arteri yang selanjutnya mengakibatkan aktivasi inflamasi endotel. Pada fase selanjutnya terjadi rekrutmen elemen-elemen inflamasi seperti monosit ke dalam tunika intima. Awalnya monosit menempel pada endotel, penempelan endotel ini diperantarai oleh beberapa molekul adhesi pada permukaan sel endotel, yaitu Inter Cellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1), Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) dan Selectin. Molekul adhesi ini diatur oleh sejumlah faktor yaitu produk bakteri lipopolisakarida, prostaglandin dan sitokin. Setelah berikatan dengan endotel kemudian monosit berpenetrasi ke lapisan lebih dalam dibawah lapisan intima. Monosit yang telah memasuki dinding arteri ini akan berubah menjadi makrofag dan "memakan" LDL yang telah dioksidasi melalui reseptor *scavenger*. Hasil fagositosis ini akan membentuk sel busa atau foam cell dan selanjutnya akan menjadi *fatty streak*. Aktivasi ini menghasilkan sitokin dan faktor-faktor pertumbuhan (*growth factor*) yang akan merangsang proliferasi dan migrasi sel-sel otot polos dari tunika media ke tunika intima dan penumpukan molekul matriks ekstraselular seperti elastin dan kolagen, yang mengakibatkan pembesaran plak dan terbentuk *fibrous cap*. Pecahnya atau

erosi plak memicu pelepasan berbagai macam mediator protrombotik (misalnya, faktor jaringan, sitokin, dan protein matriks) yang menyebabkan aktivasi cepat trombosit yang bersirkulasi di dekat plak aterosklerotik pada saat pecah, dan menghasilkan trombus yang tergantung pada arteri yang tersumbat dan dapat berakibat fatal. Pada tahap ini, proses aterosklerosis sudah sampai pada tahap lanjut dan disebut sebagai plak aterosklerotik. Plak ini akan menyebabkan penyempitan lumen arteri yang menyebabkan terjadinya pengurangan aliran darah, bila plak tersebut ruptur maka akan terjadi pengaktifan trombosit dan jalur koagulasi dan terjadilah proses trombogenesis (pembentukan trombus). Trombosit, selain pembentukan trombus, juga terlibat dalam tahap awal aterosklerosis melalui kemampuannya untuk mengikat endotel yang tidak berfungsi dan bertindak sebagai jembatan antara leukosit dan sel endotel. Peran ini bergantung pada interaksi komplementer antara molekul adhesi sel yang terdapat pada membran sel endotel yang diaktifkan dan trombosit. Ketika sel endotel menjadi aktif akibat gangguan aliran darah, ketidakseimbangan biokimia, atau gangguan metabolik (misalnya, peningkatan kadar lipid yang dimodifikasi atau hiperglikemia) maka perubahan konformasi cepat dari P-selectin terjadi pada permukaan sel-sel ini yang meningkatkan afinitasnya terhadap glikoprotein Ib- α (GPIb- α) pada membran trombosit yang diaktifkan. Interaksi ini bersifat reversibel, penguatan disediakan oleh ligan-1 glikoprotein P-selectin endotel (PSGL-1). PSGL-1 mengikat P-selectin pada trombosit, yang memungkinkan aktivasi sel-sel ini saat bergerak di sepanjang endotelium yang rusak. Interaksi tambahan diterapkan untuk mencapai adhesi yang stabil antara trombosit dan endotelium, termasuk pengikatan integrin $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ ke fibronektin dan fibrinogen/fibrin, pengikatan integrin $\alpha\text{5}\beta\text{1}$ ke kolagen atau fibronektin, dan pengikatan integrin $\alpha\text{2}\beta\text{1}$ ke kolagen, sehingga berinteraksi dengan $\alpha\text{v}\beta\text{3}$ yang diekspresikan dalam lumen endotel yang diaktifkan. Interaksi gabungan ini mengaktifkan kaskade yang berakhir dengan pelepasan beberapa mediator trombosit yang mampu memodulasi aktivitas seluler secara parakrin, sehingga mempercepat proses inflamasi selama pembentukan ateroma. (Chang et al., 2018; Huilcaman et al., 2022).



Gambar 1.2. Patogenesis aterosklerosis. 1. Normal, 2. Injuri endothelial disertai adhesi monosit dan platelet, 3. Migrasi monosit dan sel-sel otot polos ke dalam lapisan intima, 4. Proliferasi sel otot polos dalam lapisan intima, 5. Terbentuk plak atheroma (Mitchell. 2010)

Aterosklerosis ditandai dengan pembentukan plak aterosklerotik akibat disfungsi endotel yang menyebabkan terjadinya fisura, perdarahan, dan trombosis. Keadaan tersebut menyebabkan gangguan keseimbangan suplai dan kebutuhan oksigen sehingga mencetuskan iskemia dan infark miokard. Ini dapat menyebabkan berkurangnya aliran darah ke miokardium (otot jantung), yang berpotensi mengakibatkan kerusakan pada kardiomyosit (sel otot jantung). Ketika aliran darah ke kardiomyosit terganggu, sel-sel jantung dapat mengalami hipoksia (kekurangan oksigen) dan kerusakan. Kerusakan ini dapat mengakibatkan kematian kardiomyosit. Ketika kardiomyosit mati, mereka akan melepaskan berbagai biomarker ke dalam aliran darah, termasuk troponin. Troponin adalah protein yang terlibat dalam kontraksi otot jantung, dan peningkatan kadar *high sensitivity troponin I* dalam darah merupakan indikator kerusakan kardiomyosit. (Chang et al., 2018, Potter JM et al., 2022).

Klasifikasi *coronary artery disease* biasanya dilakukan sebagai berikut (Shahjehan RD, 2023):

a. Penyakit jantung iskemik stabil (SIHD)

Istilah penyakit jantung iskemik stabil (SIHD) sering digunakan sebagai sinonim dengan *coronary artery disease* kronis dan mencakup berbagai kondisi yang hasil akhirnya adalah ketidaksesuaian berulang antara suplai dan kebutuhan oksigen miokardium. Hal ini paling sering terlihat ketika obstruksi aterosklerotik yang berlangsung lama di dalam arteri koroner epikardial mengakibatkan aliran yang buruk dan iskemia di bagian distal. Namun, ini bukan satu-satunya mekanisme. Berbagai proses patofisiologis seperti vasospasme arteri koroner, disfungsi mikrosirkulasi, atau anomali kongenital dapat menyebabkan ketidaksesuaian suplai-permintaan yang sama dan mengakibatkan iskemia berulang kronis (Dababneh E, 2023).

b. Sindrom koroner akut (ACS)

Sindrom koroner akut mengacu pada sekelompok penyakit yang menyebabkan aliran darah ke jantung menurun. Patofisiologi yang mendasari sindrom koroner akut adalah penurunan aliran darah ke bagian otot jantung yang biasanya sekunder akibat pecahnya plak dan pembentukan trombus. Terkadang sindrom koroner akut dapat sekunder akibat vasospasme dengan atau tanpa aterosklerosis yang mendasarinya. Hasilnya adalah penurunan aliran darah ke bagian otot jantung yang mengakibatkan iskemia terlebih dahulu dan kemudian infark pada bagian jantung tersebut. Sindrom koroner akut mengacu pada sekelompok kondisi yang meliputi: (Singh, A., Museedi, A.S. and Grossman, 2023)

- a) ST-elevation MI (STEMI)
- b) Non-ST elevation MI (NSTEMI)
- c) Unstable angina

Penyakit arteri koroner dapat bermanifestasi sebagai penyakit jantung iskemik stabil atau sindrom koroner akut. Penyakit ini dapat berkembang menjadi gagal jantung kongestif jika tidak dikontrol. Gejala klasik sindrom koroner akut adalah nyeri dada substernal, sering digambarkan sebagai

perasaan tertekan atau tertekan, menjalar ke rahang dan/atau lengan kiri. Gejala klasik ini tidak selalu terlihat, dan keluhan yang muncul bisa sangat kabur dan tidak spesifik, sering disertai kesulitan bernapas, sakit kepala ringan, nyeri pada rahang atau lengan kiri, mual, nyeri epigastrium, diaforesis, dan kelemahan. Jenis kelamin perempuan, penderita diabetes, dan usia yang lebih tua semuanya berhubungan dengan sindrom koroner akut dengan gejala yang tidak jelas. Kecurigaan yang tinggi diperlukan dalam kasus seperti ini (Shahjehan RD, 2023; Singh, A., Museedi, A.S. and Grossman, 2023).

Penyakit jantung iskemik stabil memiliki manifestasi klinis yang paling klasik adalah dengan angina pectoris di mana pasien mengalami ketidaknyamanan pada dada, sering kali di sisi kiri dan substernal, yang terjadi dengan penggunaan tenaga berlebihan atau emosi dan berkurang dengan istirahat atau dengan pemberian nitrogliserin. Deskripsi ketidaknyamanan dada itu sendiri dapat bervariasi dari berat hingga tekanan, meremas atau sesak. Radiasi ke lengan kiri, leher, atau rahang juga cukup umum ditemukan. Adanya "nyeri" dada itu sendiri, reproduktifitas dengan palpasi, variasi dengan respirasi, atau lokasi yang tepat oleh pasien membuat iskemia berkurang mungkin terjadi. Gejala biasanya berlangsung selama beberapa menit (bukan detik atau jam) dan setelah jumlah tenaga yang dapat diprediksi sebelum berkurang dengan istirahat. Jika sifat angina kronis yang stabil berubah, di mana angina terjadi dengan penggunaan tenaga yang lebih sedikit, berlangsung dalam jangka waktu yang lebih lama, atau menjadi lebih parah, maka evaluasi mendesak untuk angina tidak stabil perlu dilakukan (Dababneh E, 2023).

Pada pemeriksaan fisik, distress umum dan diaphoresis sering terlihat. Bunyi jantung seringkali normal. Kadang-kadang, suara gallop dan murmur dapat terdengar. Pemeriksaan paru-paru normal, meskipun terkadang terdengar suara ronki yang menunjukkan adanya gagal jantung kongestif/*congestive heart failure* (CHF). Edema kaki bilateral mungkin muncul mengindikasikan CHF. Sistem lainnya biasanya dalam batas normal kecuali terdapat penyakit penyerta lain. Adanya nyeri tekan perut pada palpasi harus membuat dokter mempertimbangkan patologi lain seperti pankreatitis dan gastritis. Adanya denyut nadi yang tidak seimbang memerlukan pertimbangan diseksi aorta. Adanya pembengkakan kaki unilateral memerlukan pemeriksaan untuk emboli paru. Oleh karena itu pemeriksaan fisik menyeluruh sangat penting untuk menyingkirkan perbedaan lain yang mengancam jiwa (Singh, A., Museedi,

A.S. and Grossman, 2023).

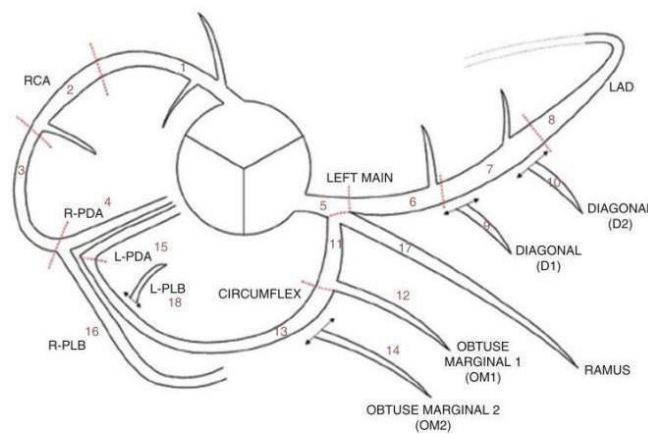
Evaluasi langkah pertama adalah elektrokardiogram (EKG), yang membantu membedakan angina tidak stabil, STEMI dan NSTEMI. Pedoman American Heart Association menyatakan bahwa setiap pasien dengan keluhan yang mencurigakan ACS harus mendapatkan EKG dalam waktu 10 menit setelah kedatangan. Enzim jantung terutama troponin, rasio CK-MB/CK penting dalam menilai NSTEMI versus iskemia miokard tanpa kerusakan jaringan (Luciano et al., 2019; Singh, A., Museedi, A.S. and Grossman, 2023).

Pemeriksaan foto thoraks berguna dalam mendiagnosis penyebab selain infark miokard yang disertai nyeri dada seperti pneumonia dan pneumotoraks. Hal yang sama berlaku untuk pemeriksaan darah seperti hitung darah lengkap/*complete blood count* (CBC), kimia, tes fungsi hati, dan lipase yang dapat membantu membedakan patologi intraabdominal yang muncul dengan nyeri dada. CT cardiac digunakan untuk mengevaluasi arteri koronaria jika hasil nuclear stress test tidak membantu, mengkonfirmasi anomali pada koronaria atau jantung, menilai patensi *bypass graft*, dan menilai aterosklerosis pada pasien yang mengalami nyeri dada atipikal. Selain mengevaluasi arteri koronaria, CT cardiac juga dapat digunakan untuk mendeteksi emboli paru dan diseksi aorta (*three scan*) (Gillen C, 2022; Luciano et al., 2019).

1.2.2 Coronary Computed Tomography Angiography (CCTA)

Coronary Computed Tomography Angiography (CCTA) merupakan suatu modalitas pencitraan noninvasif untuk mengevaluasi anatomi dan patologi perikardium, ruang jantung, jantung, pembuluh darah besar termasuk katup kardiak. Dengan teknologi terkini, CT juga dapat menilai arteri koroner. CCTA dilakukan untuk menilai asal dan perjalanan arteri koroner serta stenosis, aneurisma dan/atau pembentukan plak aterosklerotik (American College of Radiology, 2016). CCTA juga dapat mendeteksi soft plak non-kalsifikasi pada pasien yang memiliki *calcium score* nol. Soft plak didefinisikan sebagai lesi yang mengandung jaringan fibrosa, jaringan miksomatosa, atau kalsifikasi pada kurang dari 50% area plak dengan tingkat stenosis tertinggi dan non soft plak didefinisikan sebagai plak yang mengandung jaringan fibrosa, jaringan miksomatosa, atau kalsifikasi pada 50% atau lebih area plak. (Chow et al., 2021).

Arteri koroner kanan dan kiri masing-masing berasal dari sinus valsva kanan dan kiri dari aorta root. Arteri koroner jarang keluar dari sinus posterior dan disebut sebagai "sinus non-koroner". Lokasi sinus adalah sinus kanan sebenarnya terletak di anterior dan sinus kiri di posterior. Distribusi miokard dari arteri koroner agak bervariasi, tetapi arteri koroner kanan (RCA) hampir selalu mensuplai ventrikel kanan (RV), dan arteri koroner kiri (LCA) mensuplai bagian 11 anterior septum ventrikel dan dinding anterior ventrikel kiri (LV). Pembuluh darah yang mensuplai sisa LV bervariasi tergantung pada dominasi koroner (Kini et al., 2007).



Gambar 1.3. Diagram menunjukkan segmen koroner dan digunakan oleh Society of Cardiovascular Computed Tomography. RCA = right coronary artery, LAD = left anterior descending artery, R-PDA = right posterior descending artery, L-PDA = left posterior descending artery, L-PLB = left posterolateral branch, R-PLB = right posterolateral branch (Young et al., 2011).

RCA muncul dari sinus koroner kanan agak inferior dari origin LCA. Setelah keluar dari aorta, RCA berjalan ke kanan dan posterior dari arteri pulmonalis dan kemudian muncul dari bawah apendiks atrium kanan untuk berjalan di anterior (kanan) atrioventrikular (AV) sulkus. Pada sekitar setengah dari kasus, conus branch adalah cabang pertama dari RCA. Pada sebagian kasus lainnya, conus branch memiliki asal yang terpisah dari aorta. Conus branch selalu berjalan ke anterior untuk mensuplai pulmonary outflow tract. Kadang-kadang, conus branch dapat menjadi cabang dari LCA, memiliki asal yang sama dengan RCA, atau memiliki cabang ganda atau multiple. Pada 55% kasus, sinoatrial nodal artery adalah cabang berikutnya dari RCA, yang muncul dalam beberapa milimeter dari asal RCA. Pada 45% kasus, sinoatrial nodal artery muncul dari proksimal left circumflex artery (LCx). Dalam kedua kasus, sinoatrial nodal artery selalu berjalan menuju aliran masuk vena cava superior dekat aspek cephalad dari septum

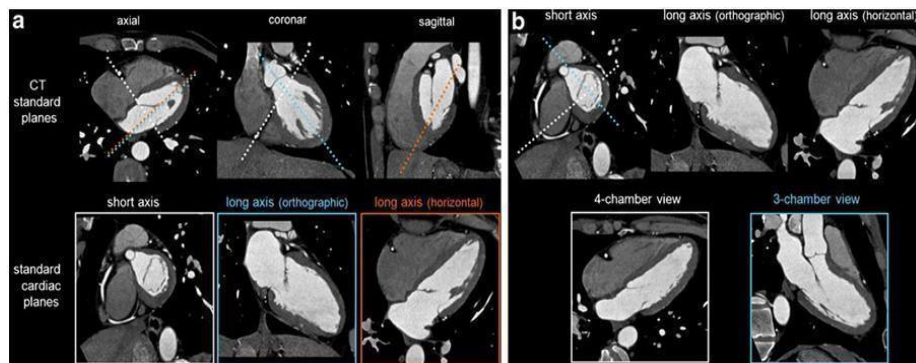
interatrial. Saat RCA berjalan di dalam anterior AV sulkus, ia berjalan ke bawah menuju septum interventrikular posterior (inferior). Pada saat berjalan di anterior AV sulkus, RCA mengeluarkan cabang yang mensuplai miokardium RV; cabang-cabang ini disebut "RV marginals" atau "acute marginals". Mereka memasok dinding anterior RV. Setelah mengeluarkan cabang marginal RV, RCA berjalan di sekeliling jantung kanan di anterior AV sulkus dan berjalan menuju aspek diafragma jantung (Kini et al., 2007)

LCA normalnya muncul dari sinus koroner kiri sebagai left main coronary artery (LM). Left main coronary artery pendek (5-10 mm), berjalan ke kiri dan posterior dari trunkus pulmonalis, dan bercabang menjadi left anterior descending artery (LAD) dan arteri LCx. Kadang-kadang, arteri koroner LM bercabang menjadi arteri LAD, arteri LCx, dan arteri ramus intermedius. Arteri LAD berjalan di sulkus interventrikular anterior sepanjang septum ventrikel. Umumnya, arteri LAD mungkin tertanam di dalam miokardium anterior membentuk miokardial bridge di atasnya. Miokardial bridging terlihat lebih sering pada CT daripada yang dijelaskan dalam literatur angiografi koroner. Kebanyakan miokardial bridging tidak menunjukkan gejala, meskipun jarang miokardial bridging dapat dikaitkan dengan iskemia. Arteri LAD memiliki cabang yang disebut "septal perforator" yang mensuplai septum ventrikel anterior. LAD juga memiliki arteri diagonal yang melewati dan mensuplai dinding anterior LV. Diagonal dan perforator septal diberi nomor secara berurutan dari proksimal ke distal (yaitu, D1, D2, S1, S2). Arteri LCx berjalan di posterior AV sulkus yang analog dengan jalannya RCA di sisi yang berlawanan. Cabang utama dari arteri LCx terdiri dari obtuse marginal (OM). Cabang OM mensuplai dinding lateral LV. Mereka diberi nomor secara berurutan dari proksimal ke distal (yaitu, OM1, OM2, OM3) (Kini et al., 2007).

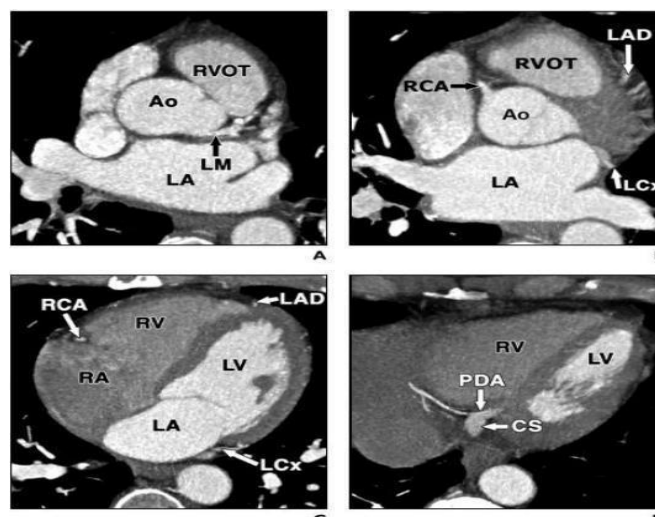
CCTA telah dibuktikan memiliki sensitivitas tinggi sebagai metode non invasif untuk mengidentifikasi adanya penyakit arteri koronaria. (Karlo CA et al, 2012). Persiapan pasien meliputi pemberian *beta-blocker* untuk menurunkan denyut jantung pasien. Pemberian metoprolol 50 mg per oral diberikan 60 menit sebelum pemeriksaan CT-scan pada pasien dengan denyut nadi antara 60-70 denyut/menit dan metoprolol 100 mg pada kasus >70x/menit. Setelah itu, pasien discan dengan MSCT-scan 64 slice menggunakan protokol *electrocardiography-ECG-gated* dan diberikan media kontras intravena 1,2 ml/kg (Iopamiro 370 mg/ml atau omnipaque 350 mg/ml) dengan *flow rate* (sekitar 4,5-6 ml/detik). Setelah sinyal pada aorta ascendens mencapai ambang batas 120-150 HU, scan dimulai

secara otomatis dan keseluruhan jantung discan pada saat sekali tahan napas selama 6-10 detik (Mannan et al., 2014).

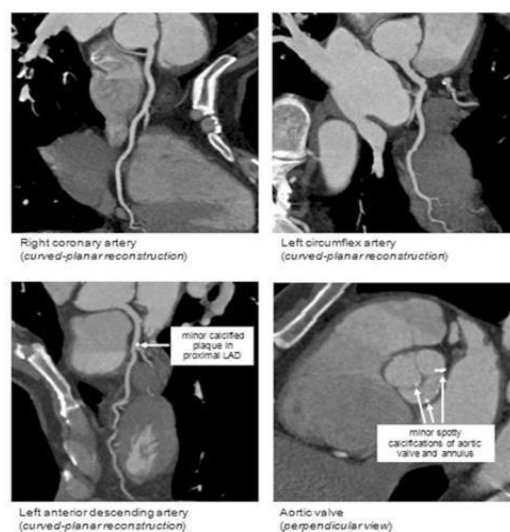
Data MSCTA koroner harus diinterpretasikan pada stasiun kerja komputer yang mampu melakukan semua metode pasca-pemrosesan yaitu *Multi-Planar Reconstruction* (MPR) yang menghasilkan gambar dari berbagai sudut ruang tiga dimensi, khususnya *curved* MPR yang penting untuk melihat arteri koroner yang berkelok. Ini wajib dalam diagnosis stenosis koroner untuk meminimalkan hasil positif palsu. *Maximum Intensity Projection* (MIP), MIP memberikan gambar angiografi cepat, namun bisa *overestimation* stenosis akibat plak kalsifikasi. Karena itu, hasilnya harus dikonfirmasi dengan MPR dan *Volume Rendering Technique* (VRT) yang menciptakan gambaran 3D anatomi, berguna untuk melihat anomali dan hasil operasi bypass, tetapi tidak akurat untuk menilai stenosis koroner. Berbeda dengan studi CT pada daerah tubuh lainnya, tidak mungkin untuk menetapkan diagnosis penyakit arteri koroner yang akurat dengan menginterpretasikan gambar melintang (axial) saja. Bidang pencitraan transversal, koronal, dan sagittal standar biasanya tidak sesuai untuk mengevaluasi gambar CTA koroner karena arteri koroner terutama bergerak melintang dan miring terhadap bidang-bidang ini. Untuk evaluasi anatomi koroner, bidang standar berikut dianggap berguna: Bidang *short axis* memperlihatkan pandangan longitudinal arteri koroner kanan (RCA) dan arteri sirkumfleks (LCX) dan *perpendicular view* arteri desendens anterior kiri (LAD); Bidang *orthogonal long axis* memperlihatkan pandangan longitudinal LAD, arteri desendens posterior (PDA), dan bagian tengah RCA dan LCX, dan *perpendicular view* bagian proksimal dan distal RCA dan LCX; Bidang *horizontal long axis* memperlihatkan pandangan longitudinal LAD, RCA distal, PDA, dan *perpendicular view* bagian tengah RCA dan LCX. (Karlo et al., 2012)



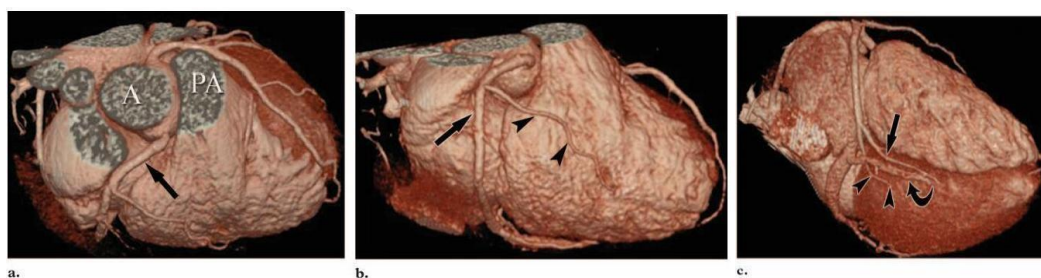
Gambar 1.4. (a) Menunjukkan panduan penyesuaian bidang CT standar ke bidang jantung standar: *short axis* (garis putih), *orthogonal long axis* (garis biru), dan *horizontal long axis* (garis orange). (b) menunjukkan penyesuaian *three-four chamber view*. *Four chamber view* diperoleh dengan bidang tegak lurus *short axis* yang melintasi katup mitral (garis putih), sementara *three chamber view* diperoleh dengan melintasi katup mitral dan katup aorta (garis biru). (Karlo et al., 2012)



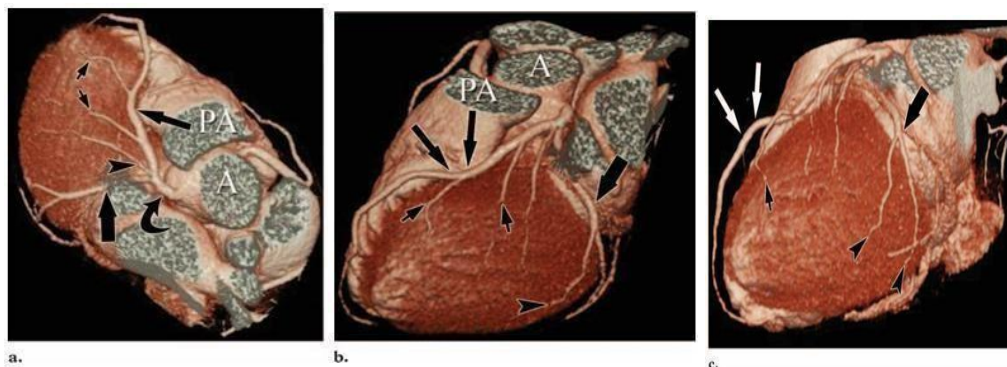
Gambar 1.5. Gambaran axial CT normal jantung pada laki-laki 53 tahun. Ao = aortic root, CS = coronary sinus, LA = left atrium, LAD = left anterior descending artery, LCx = left circumflex artery, LM = left main coronary artery, LV = left ventricle, PDA = posterior descending artery, RA = right atrium, RCA = right coronary artery, RV = right ventricle, RVOT = right ventricular outflow tract. (A) Gambar axial 5-mm maximum-intensity- projection (MIP) menunjukkan left main coronary artery muncul dari left coronary sinus. (B) Gambar axial 5-mm MIP menunjukkan right coronary artery muncul dari right coronary sinus inferior dari level left main coronary artery. (C) Axial 5-mm MIP menunjukkan perjalanan right coronary artery dalam anterior atrioventricular sulkus. Left anterior descending artery ditunjukkan dalam anterior interventricular sulkus, and left circumflex artery ditunjukkan di posterior atrioventricular sulkus. (D) Axial 5-mm MIP menunjukkan asal dari posterior descending artery dari distal right coronary artery (Kini et al., 2007).



Gambar 1.6. Gambaran MSCTA Cardiac *curved-planar reconstruction* memperlihatkan RCA, LCX, LAD serta katup aorta. Tampak adanya calcified plaque pada proksimal LAD dan kalsifikasi serta annulus aorta (Karlo et al., 2012)

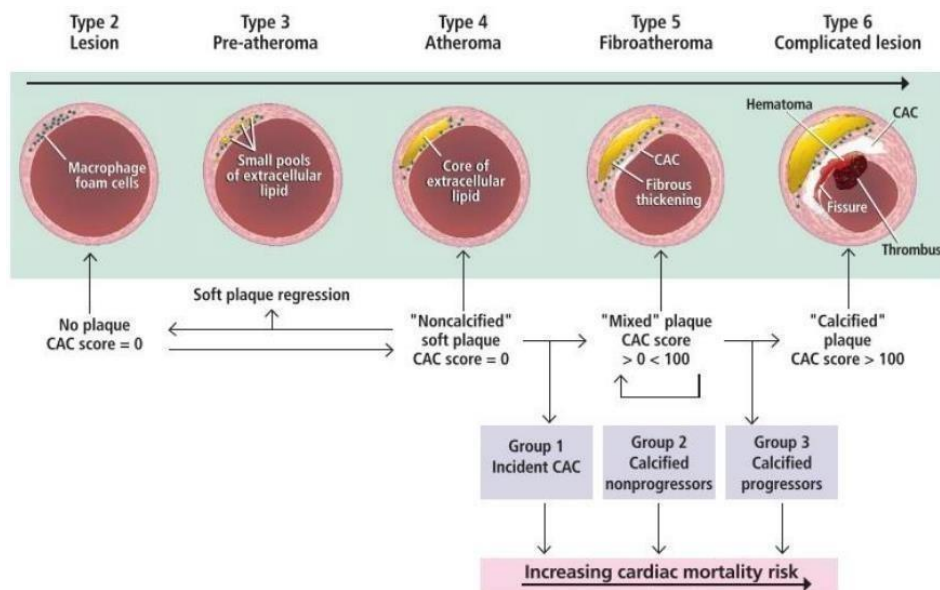


Gambar 1.7. Anatomi normal right coronary artery (RCA) dan cabang-cabangnya pada CT dengan *multi-detector row* yang disinkronkan dengan ECG. (a) Gambar *oblique volume rendered* (VR) dari bagian atas jantung menunjukkan RCA (panah) yang muncul dari sinus Valsalva kanan dan mengalir di alur atrioventrikular kanan menuju septum interventrikular posterior. A-Aorta, PA-Pulmonary artery. Arteri konus dan arteri nodus sinoatrial terlalu kecil untuk dilihat dalam kasus ini. (b) Gambar *lateral oblique* VR menunjukkan jalur kaudal RCA proksimal (panah), yang mengeluarkan acute marginal branch (kepala panah) ke ventrikel kanan. (c) Gambar *posterior oblique* VR menunjukkan bahwa RCA distal terbagi menjadi cabang PDA (panah lurus) dan cabang ventrikel kiri posterior (kepala panah). PDA berjalan di alur interventrikular posterior, sejajar dengan vena kardiak tengah (panah melengkung). (Kim SY et al., 2006)



Gambar 1.8. Anatomi normal left coronary artery (LCA) dan cabang-cabangnya pada CT dengan *multi-detector row* yang disinkronkan dengan ECG. A-Aorta, PA-Pulmonary Artery. (a) Gambar oblique VR dari bagian atas jantung menunjukkan LCA (panah melengkung) yang muncul dari sinus kiri Valsalva dan bercabang menjadi arteri LAD (panah lurus tipis), arteri LCx (panah lurus tebal), dan ramus intermedius (kepala panah), yang mengambil jalur yang mirip dengan cabang diagonal pertama yang biasa. Arteri LAD kemudian memunculkan cabang diagonal (panah pendek) ke dinding bebas anterior ventrikel kiri. (b, c) Depan (b) dan posterior (c) Gambar oblique VR menunjukkan bahwa arteri LAD (panah tipis panjang di b, panah putih di c) yang mengalir sepanjang alur interventrikular anterior, dan arteri LCx (panah tebal panjang di b, panah hitam besar di c) mengalir di alur arterioventrikular kiri. Obtuse marginal branches (kepala panah) dan diagonal branches (panah pendek) juga terlihat. (Kim SY et al., 2006)

Aterosklerosis dimulai pada beberapa dekade pertama kehidupan dengan lapisan lemak/ *fatty streak* di mana lipoprotein disimpan di lapisan intima dan media pembuluh darah. Sel-sel inflamasi seperti makrofag dan sel busa kemudian direkrut ke area pengendapan di mana mereka menyebabkan apoptosis, menciptakan inti nekrotik dengan endapan kalsium. Saat deposit kalsium berkembang, mereka dapat dideteksi dengan tes pencitraan seperti *computed tomography* (CT) dan diukur untuk menilai tingkat penyakit. (Parikh et al., 2018)



Gambar 1.9. Mekanisme patogenik lesi aterosklerotik dan hubungannya dengan skor coronary artery calcium (CAC). Lesi tipe 1 (tidak digambarkan) mengandung lipoprotein yang memulai respon inflamasi. Lesi tipe 2 berisi akumulasi sel busa. Lesi tipe 3 berisi kumpulan droplet lipid ekstraseluler. Akhirnya, kumpulan lipid ekstraseluler ini membentuk inti lipid, dan lesi tipe 4 terbentuk. Seiring waktu, inti ini mengembangkan penebalan jaringan ikat fibrosa yang dapat kalsifikasi dan menimbulkan lesi tipe 5 yang dapat dideteksi dengan pencitraan. Tipe 6 adalah lesi rumit yang dapat mencakup trombus dari ruptur plak (Parikh et al., 2018).

CAC dengan CT jantung non-kontras merupakan pemindaian arteri koroner dosis rendah tanpa penambahan zat kimia yang memungkinkan deteksi dan kuantifikasi kalsifikasi koroner. CAC dengan CT jantung non-kontras telah terbukti menjadi indikator prognosis kejadian arteri koroner yang merugikan di masa mendatang (sindrom koroner akut atau kematian jantung mendadak), terlepas dari faktor risiko (Maffei et al., 2010). Skoring ini diperoleh sebagai suatu jumlah area kalsifikasi ($\geq 1\text{mm}^2$) dengan densitasnya, diukur dalam *Hounsfield Units*. Penelitian histopatologis pada arteri koronaria manusia telah menunjukkan bahwa CAC yang dinilai dengan CT berkorelasi positif dengan adanya plak koroner. Bagaimanapun, area deposit kalsium lebih kecil dibandingkan plak histologis dan kurang berkorelasi dengan penyempitan luminal. Oleh karena itu, CAC dianggap sebagai suatu metode yang baik untuk mengukur adanya plak aterosklerotik namun tidak untuk mengukur derajat stenosisnya (Zaid et al., 2017). Kalsium koroner diukur dengan CT jantung non-kontras. Penghitungan skor CAC dengan CT-scan berdasarkan potongan aksial, dengan ketebalan 3 mm, terbatas pada regio kardiak yang diperoleh dengan sinkronisasi elektrokardiogram pada

interval R-R, biasanya *mid/late* diastol tanpa menggunakan media kontras intravena. Dosis efektif radiasi biasanya rendah, kurang dari 1,5 mSv (Neves et al., 2017).

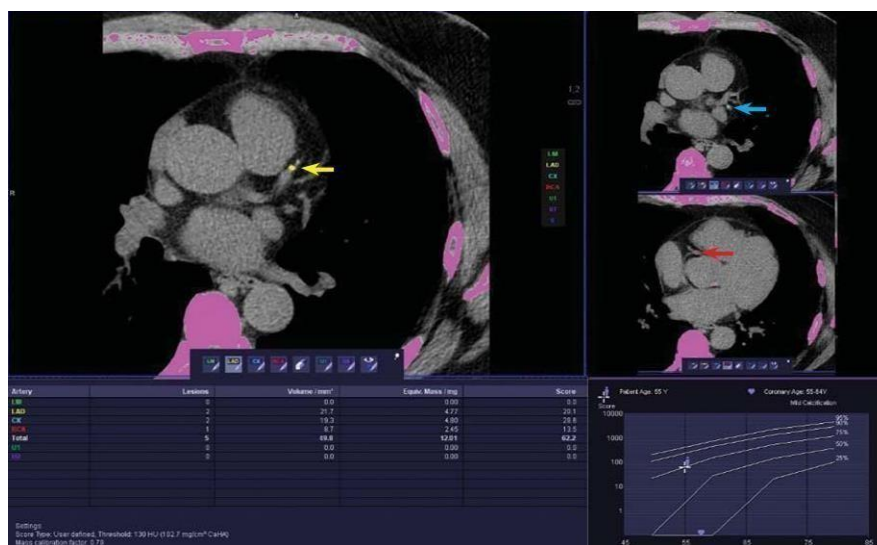
Sistem utama untuk kuantifikasi skor CAC adalah metode Agatston, penentuan volume kalsium, dan penentuan skor massa kalsium. Dua yang pertama adalah yang paling banyak digunakan, terutama metode Agatston, yang digunakan sebagai referensi untuk sebagian besar database populasi dan publikasi yang melibatkan stratifikasi risiko dan oleh karena itu merupakan metode yang paling sering digunakan dalam praktik klinis. Kalsifikasi didefinisikan sebagai lesi hiperatenuasi di atas 130-unit *Hounsfield* dengan luas 3 piksel atau lebih (1 mm²). Agatston metode: skor dihitung berdasarkan luas kalsifikasi per penampang koroner, dikalikan dengan faktor yang bergantung pada jumlah maksimum kalsium dalam penampang (sistem nilai berdasarkan *Hounsfield* unit kalsifikasi di setiap arteri koroner utama). Faktor densitas :130–199 HU, faktor 1; 200–299 HU, faktor 2; 300–399 HU, faktor 3; dan ≥ 400 HU, faktor 4. Jumlah kalsium di right coronary, left anterior descending, dan left circumflex artery memberikan skor kalsium Agatston total (Fuster and Kelly, 2011; Neves et al., 2017).

Tabel 1. 1 Skor Agatston untuk derajat penyakit arteri koroner (Parikh et al., 2018)

Maximum HU	Density factor	Agatston score	CAD grade
< 147	0	0	No evidence of CAD
147 – 199	1	1 - 10	Minimal
200 – 299	2	11 – 100	Mild
300 – 399	3	101 – 400	Moderate
≥ 400	4	> 400	Severe

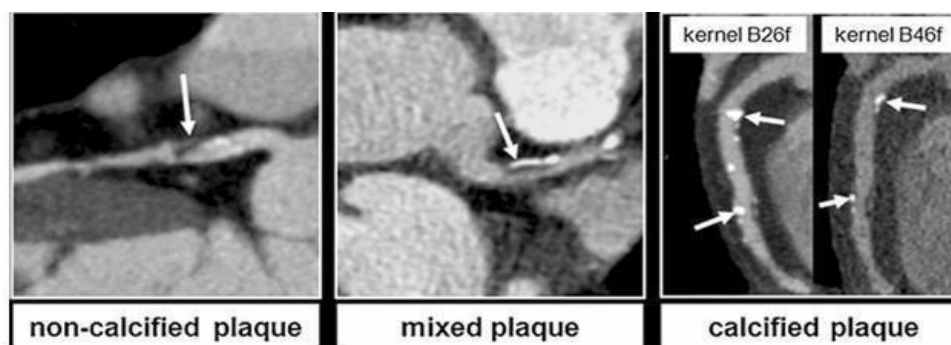
Tabel 1. 2 Persentil skor kalsium arteri koroner berdasarkan kategori usia pada wanita (A) dan pria (B). (Kılıçkap et al., 2024)

A. Women							
Percentiles							
Age	5 th	10 th	25 th	50 th	75 th	90 th	95 th
<40	0	0	0	0	0	0	0
40-44	0	0	0	0	0	0	1
45-49	0	0	0	0	0	11	25
50-54	0	0	0	0	0	43	119
55-59	0	0	0	0	27.5	109	170
60-64	0	0	0	0	42	180	281
65-69	0	0	0	28	104	361	578
70-74	0	0	0	22	148	700	1405
75-79	0	0	0	70	439.5	813	1330
80+	6	6	50	853	1628	2742	2742
B. Men							
Percentiles							
Age	5 th	10 th	25 th	50 th	75 th	90 th	95 th
<40	0	0	0	0	0	0	9
40-44	0	0	0	0	0	28	88
45-49	0	0	0	0	9	56	127
50-54	0	0	0	0	50	200	385
55-59	0	0	0	20	130	400	600
60-64	0	0	1	34	179	432	1095
65-69	0	0	1	81	313	701	1080
70-74	0	0	14.5	114.5	443	1187	2218
75-79	0	5	38	215	1176	1795	4002
80+	153	153	422	643.5	1308	2656	2656



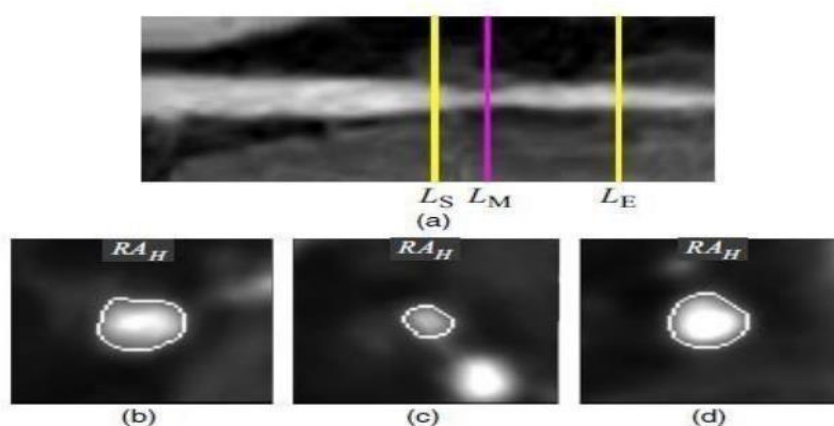
Gambar 1.10 Gambar menunjukkan plak kalsifikasi kecil pada midleft anterior descending artery (panel kiri atas, berwarna kuning), left circumflex artery (panel kanan atas, berwarna biru), dan right coronary artery (panel kanan bawah, berwarna merah). Tabel di panel kiri bawah mencantumkan hasil skor kalsium. (Skor Agatston terdaftar sebagai "Skor"). Grafik di panel kanan bawah menunjukkan hasil masing-masing pasien relatif terhadap populasi pasien dengan usia dan jenis kelamin yang cocok (misalnya, uji coba MESA). Pasien ini memiliki skor 62,2, menunjukkan mild kalsifikasi dan pada persentil 75% untuk usia, jenis kelamin, dan etnis pada kelompok control (Neves et al., 2017).

Ketika plak terlihat pada CT-Scan, setiap lesi harus diklasifikasikan sebagai *non-calcified*, *mixed (calcified dan non-calcified)* atau *calcified*. *Non-calcified plaque* diartikan sebagai setiap struktur yang melekat pada dinding arteri koronaria yang memiliki densitas CT lebih rendah dari lumen koronaria yang terisi kontras namun lebih tinggi dibandingkan jaringan sekitar. *Calcified plaque* diartikan sebagai setiap struktur didalam lumen arteri koronaria dengan densitas ≥ 130 HU atau lebih. Plak ini harus diidentifikasi minimal dari dua potongan berbeda. (Mannan M et al, 2014)

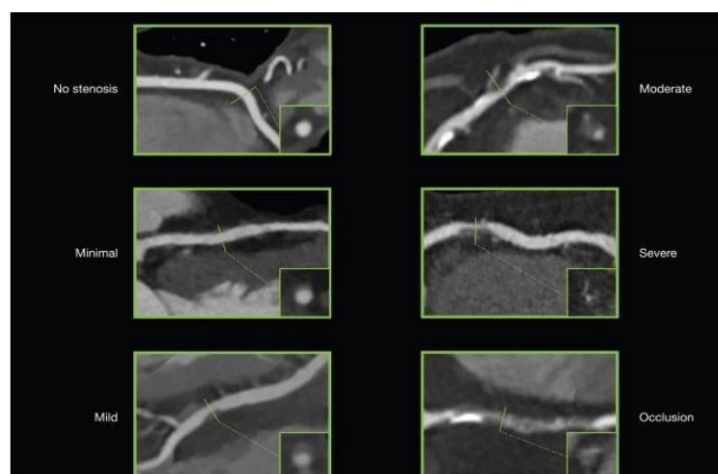


Gambar 1.11 Contoh-contoh tipe plak pada MSCT Cardiac. Perhatikan pada calcified plaque lebih baik terlihat pada penggunaan *sharp tissue* (B46f) dibandingkan *soft-tissue kernel* (B26f) (Karlo et al., 2012)

Untuk semua plak yang diidentifikasi dan diverifikasi, relevansi penyempitan luminal harus dievaluasi. Derajat stenosis koroner dihitung sebagai rasio diameter luminal di lokasi stenosis dibandingkan dengan situs referensi yang tampak normal di segmen pembuluh darah proksimal atau distal yang berdekatan. Hati-hati untuk tidak menggunakan pembuluh referensi distal yang juga distal bifurkasio. Segmen pembuluh tersebut memiliki kaliber yang lebih kecil secara alami, dan penggunaan ini sebagai pembuluh referensi dapat menyebabkan perkiraan derajat stenosis yang berlebihan. (Karlo et al., 2012)



Gambar 1.12 Hasil segmentasi arteri koronaria yang mengalami penyempitan. (a) Potongan longitudinal arteri koronaria, (b-d) Hasil segmentasi area luminal pada proximal (Ls), distal (Le) dan area luminal yang paling mengalami stenosis (Lm) pada potongan *cross-sectional* (Elosua et al., 2014).

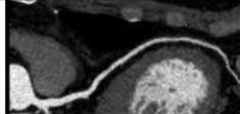
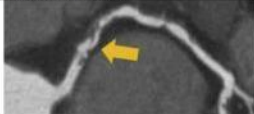
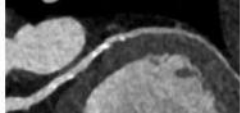
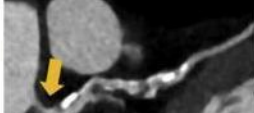
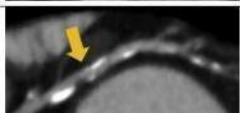
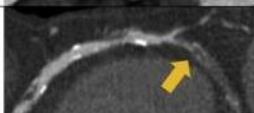
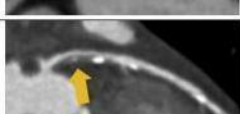
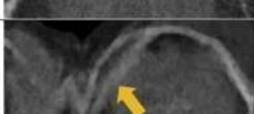


Gambar 1.13 Gambaran representatif kategori stenosis menggunakan CT angiografi koroner (CTA) (Kollosvary et al., 2017).

Tabel 1.3 SCCT Grading Scale untuk derajat stenosis (Cury et al., 2016)

SCCT Grading Scale for Stenosis Severity	
Degree of Luminal Diameter Stenosis	Terminology
0%	No visible stenosis
1-24%	Minimal stenosis
25-49%	Mild stenosis
50-69%	Moderate stenosis
70-99%	Severe stenosis
100%	Occluded

Tabel 1.4 Sistem Klasifikasi CAD-RADS (Maroules et al., 2018, Xie JX et al., 2018)

Category	Representative Case	Category	Representative Case
CAD-RADS 0 -no plaque or stenosis *		CAD-RADS 4A -max stenosis 70-99% * (severe)	
CAD-RADS 1 -max stenosis 1-24% * (minimal) -includes plaque with positive remodeling and no stenosis		CAD-RADS 4B -left main stenosis >50% or -3-vessel obstructive (≥70%) disease *	
CAD-RADS 2 -max stenosis 25-49% * (mild)		CAD-RADS 5 -100% stenosis (total occlusion)	
CAD-RADS 3 -max stenosis 50-69%** (moderate)		CAD-RADS N -non-diagnostic study (not all segments >1.5 mm diameter can be interpreted with confidence)	

* Assessment categories are based on the degree of maximum diameter stenosis in coronary vessels > 1.5 mm in diameter

	Maximal Coronary Stenosis	Interpretation	Further Cardiac Testing	Management
CAD-RADS 0	0%	Absence of CAD	None	Reassurance; consider nonatherosclerotic causes of chest pain
CAD-RADS 1	1%-24% (or plaque without stenosis)	Minimal nonobstructive CAD	None	Consider nonatherosclerotic causes of chest pain; consider preventive therapy and risk factor modification
CAD-RADS 2	25%-49%	Mild nonobstructive CAD	None	Consider nonatherosclerotic causes of chest pain; consider preventive therapy and risk factor modification, particularly for patients with nonobstructive plaque in multiple segments
CAD-RADS 3	50%-69%	Moderate stenosis	Consider functional assessment	Consider symptom-guided anti-ischemic and preventive pharmacotherapy as well as risk factor modification per guideline-directed care†; other treatments should be considered per guideline-directed care†
CAD-RADS 4A	70%-99% in 1 or 2 vessels	Severe stenosis	Consider ICA or functional assessment	Consider symptom-guided anti-ischemic and preventive pharmacotherapy as well as risk factor modification per guideline-directed care†; other treatments (including options for revascularization) should be considered per guideline-directed care†
CAD-RADS 4B	70%-99% in 3 vessels, or left main ≥50%	Severe stenosis	ICA recommended	Consider symptom-guided anti-ischemic and preventive pharmacotherapy as well as risk factor modification per guideline-directed care†; other treatments (including options for revascularization) should be considered per guideline-directed care†
CAD-RADS 5	100%	Total coronary occlusion	Consider ICA and/or viability assessment	Consider symptom-guided anti-ischemic and preventive pharmacotherapy as well as risk factor modification per guideline-directed care†; other treatments (including options for revascularization) should be considered per guideline-directed care†

*Extrapolated with permission from Gury et al. (13) and *Finn et al. (15).

CAD = coronary artery disease; CAD-RADS = Coronary Artery Disease-Reporting and Data System; ICA = invasive coronary angiography.

1.2.3 High sensitivity cardiac troponin I

Cardiac Troponin (cTn) adalah protein struktural yang ditemukan di kompleks troponin dalam filamen tipis otot rangka dan jantung. Kompleks troponin terdiri dari tiga subunit (I, T, dan C) dan bersama dengan ion kalsium berperan penting dalam regulasi kontraksi otot. Setiap molekul mempunyai peran spesifik dalam proses kontraksi otot: troponin T menempelkan kompleks troponin ke filamen aktin, troponin C bertindak sebagai tempat pengikatan kalsium, dan troponin I menghambat interaksi dengan kepala miosin jika tidak ada ion kalsium yang cukup. Selama depolarisasi miosit jantung, kalsium memasuki sel melalui saluran Ca^{2+} tipe L (LTCCs) dengan gerbang tegangan, yang didekatkan ke saluran reseptor ryanodine tipe-2 (RyR2) melalui jaringan membran berbentuk

tabung T. Proses ini menentukan pelepasan Ca^{2+} yang tinggi dari retikulum sarkoplasma (SR) ke ruang sitosol, mendorong pengikatan Ca^{2+} ke cTnC, dan menginduksi perubahan struktural pada kompleks cTn. Pergeseran tropomiosin yang dihasilkan dari tempat aktif aktin memungkinkan miosin pada filamen tebal berinteraksi dengan tempat pengikatan miosin pada filamen aktin yang kini terbuka, sehingga menghasilkan kontraksi sarkomer dan, akibatnya, kontraksi miokardium (Garg et al., 2017; Lazar et al., 2022).

Troponin C disintesis di otot rangka dan jantung, sedangkan troponin T dan I terutama terlokalisasi di miokardium, sehingga disebut sebagai troponin jantung (cTnI dan cTnT sehingga secara umum diterima bahwa biomarker ini memiliki spesifisitas terbesar dalam mengidentifikasi cedera miokard (Chaulin, 2021). Jumlah troponin terbesar ditemukan sebagai bagian dari kompleks troponin di sarkomer jantung dan hanya sekitar 5% yang bebas di sitoplasma. Distribusi ini menentukan, dalam kasus cedera miokard, pelepasan awal yang cepat dari sitoplasma, dengan pelepasan lebih lanjut secara bertahap dari kompleks asal struktural. Pola pelepasan bifasik ini sangat penting untuk diagnosis infark miokard, karena kemunculan awal troponin dalam serum juga terlihat pada iskemia miosit nonnekrotik, sedangkan pelepasan cTn yang terus menerus sangat mengarah pada nekrosis, sebagai waktu paruh sebenarnya dari infark miokard. troponin adalah sekitar 2 jam (Lazar et al., 2022).

Dalam kondisi fisiologis, penyebab paling umum dari peningkatan troponin jantung adalah aktivitas fisik dan stres psiko-emosional. Kondisi fisiologis ini dapat menyebabkan kelebihan beban miokardium, proses apoptosis kardiomyosit skala kecil akibat peningkatan aktivitas sistem simpatoadrenal, peningkatan aktivitas mekanisme pro-oksidan, kerusakan reversibel pada membran sel kardiomyosit, yang disertai dengan pelepasan molekul troponin sitosolik, dan sedikit peningkatan konsentrasi serum troponin jantung. Dengan demikian, peningkatan kadar troponin pada individu yang sehat dapat mencerminkan respons sel miokardium terhadap pengaruh faktor stres. Namun, pada pria dan wanita, aktivitas mekanisme perlindungan sel yang berbeda, termasuk miokardium, terhadap faktor stres berbeda, yang mungkin menjadi penjelasan yang mungkin untuk perbedaan jenis kelamin dalam kadar serum troponin jantung (Chaulin, 2023).

Komorbiditas kardiovaskular termasuk hipertensi, diabetes, disfungsi ventrikel kiri, dan penyakit jantung iskemik yang ada secara independen berhubungan dengan peningkatan kronis troponin jantung. Peningkatan konsentrasi troponin jantung sering diamati pada orang dewasa yang lebih tua termasuk di antara mereka yang datang ke unit gawat darurat tanpa infark miokard. Kebiasaan merokok saat ini dikaitkan dengan konsentrasi troponin jantung yang lebih rendah, menunjukkan bahwa zat dalam asap tembakau dapat memengaruhi cedera kardiomyosit. (Lowry et al., 2022; Lyngbakken et al., 2016). Dislipidemia sering menyebabkan pembentukan plak aterosklerotik pada dinding pembuluh darah. Plak ini dapat merusak endotelium pembuluh darah dan menyebabkan inflamasi. Kerusakan pada endotelium ini dapat mengganggu suplai darah ke otot jantung, meningkatkan stres oksidatif, dan menyebabkan nekrosis atau kerusakan sel-sel otot jantung, yang meningkatkan kadar troponin I dalam darah. (Du and Qin, 2023)

Farmakokinetik khusus ini telah dijelaskan oleh beberapa penelitian eksperimental yang menunjukkan bahwa iskemia menginduksi pembentukan bleb pada permukaan miosit jantung. Bleb adalah gelembung pada membran plasma yang terbentuk dan tumbuh sebagai respons terhadap iskemia. Pada kasus iskemia yang berkepanjangan, bleb akan pecah dan diikuti dengan pelepasan troponin yang berkepanjangan, seperti pada kasus infark miokard. Di sisi lain, pada iskemia transitori, bleb diserap atau dilepaskan dalam sirkulasi, dalam kasus terakhir ini melepaskan isi sitoplasma, termasuk troponin bebas (Lazar et al., 2022).

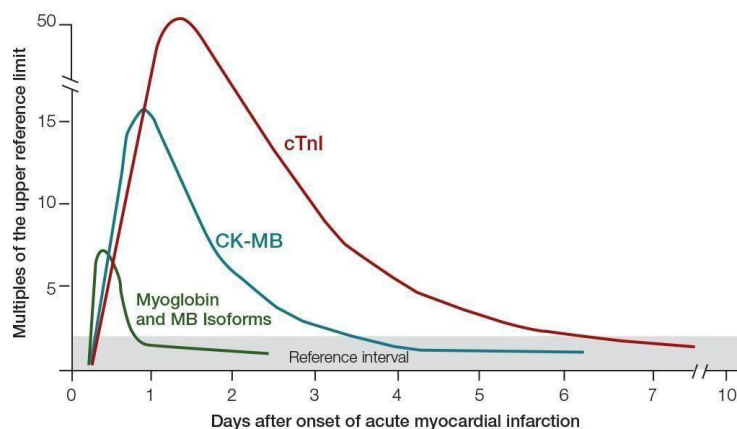
Untuk manajemen klinis NSTEMI, troponin jantung (cTn) telah digunakan sebagai andalan diagnosis klinis sejak tahun 2000. Untuk menghindari rawat inap yang tidak perlu dan mempercepat proses diagnostik, Tn jantung sensitivitas tinggi (hs- cTn), sekelompok uji cTn yang lebih sensitif, telah diperkenalkan ke dalam praktik klinis sejak tahun 2010. Meskipun beberapa studi primer dan meta-analisis pada pengukuran tunggal hs- cTn melaporkan sensitivitas dan spesifisitasnya yang tinggi, beberapa tantangan tetap ada. Pertama, konsentrasi darah hs- cTn troponin diambil dalam waktu 3 jam sejak timbulnya *Acute Myocardial Infarction* (AMI). Kedua, meskipun sensitivitasnya tinggi, konsentrasi hs- cTn yang tinggi diamati dalam beberapa kondisi klinis selain AMI, termasuk cedera miokard akut (misalnya, gagal jantung akut dan takiaritmia) dan cedera miokard kronis

(misalnya, penyakit jantung struktural dan gagal jantung kronis). Untuk membedakan kondisi ini, pengukuran serial hs- cTn, yaitu, menilai perubahan absolut dan/atau relatif dari pengukuran berulang, diusulkan untuk meningkatkan spesifisitas dalam mendiagnosis MI akut. Berdasarkan beberapa penelitian tentang algoritma pengujian hs- cTn serial dengan sensitivitas tinggi dan nilai prediksi negatif yang tinggi, pedoman klinis terkini tentang NSTEMI-ACS merekomendasikan pengukuran serial hs- cTn saat presentasi dan setelah 1–3 jam (Ohtake et al, 2022). Karena troponin adalah salah satu pilar utama dalam diagnosis AMI, kinerja analitis dari metode deteksi yang digunakan sangatlah penting. Metode yang paling banyak ditemui saat ini adalah metode imunokimia, seperti enzym linked immunoassay (ELISA), immunofluorescence assay, radioimmunoassay (RIA), dan immunochemiluminescence assay. Implikasi klinis terpenting yang muncul dari pengembangan uji sensitivitas tinggi untuk cTn adalah peran sentral yang diperoleh biomarker ini dalam diagnosis infark miokard. cTnI dan cTnT direkomendasikan untuk menentukan dan menyingkirkan cedera miokard dan dengan demikian untuk menentukan setiap subtype MI. Untuk menegakkan diagnosis MI akut, diperlukan peningkatan dan/atau penurunan nilai cTn dengan setidaknya satu nilai di atas batas referensi atas (URL) persentil ke-99, ditambah dengan kemungkinan iskemia miokard secara klinis dan/atau EKG yang tinggi. Peningkatan kadar troponin 5 kali dari batas referensi atas memiliki nilai prediksi positif >90% (Lazar et al., 2022; Thygesen et al., 2018).

		0 h	2-6 h	6-12 h	12-24 h
Myoglobin	Sensitivity (%)	59.5	84.0	75.0	59.3
		0 h	3-6 h	6-12 h	
CK-MB mass	Sensitivity (%)	57.1	89.8	97.0	
		0 h	2-6 h	6-12 h	12-24 h
Troponin T	Sensitivity (%)	60.2	79.4	99.2	97.7
	Cut-off 0.10 ng/l				
	Sensitivity (%)	65.0	89.9	100	—
	Cut-off 0.04-0.05 ng/l				
		0 h	2-6 h	6-12 h	12-24 h
Troponin I		44.4	68.8	100	88.9

Tabel 1.5 Perbandingan sensitivitas dan spesifisitas biomarker jantung dalam menentukan infark miokard (Lazar et al., 2022)

Pengujian awal untuk cTnI relatif tidak sensitif. Hanya konsentrasi tinggi yang dapat dideteksi dalam sirkulasi. Hal ini menyebabkan konsep bahwa pelepasan troponin dari miokardium hanya terjadi setelah kerusakan iskemik yang signifikan. Deteksi troponin dalam darah menjadi hampir identik dengan sindrom koroner akut. Namun, pengujian yang lebih baru sekitar 1000 kali lipat lebih sensitif sehingga dapat mendeteksi troponin pada orang tanpa iskemia. Konsentrasi rendah dapat dideteksi dalam sirkulasi pada orang sehat sepanjang hidup, dan hampir semua anak sejak mendekati masa pubertas memiliki cTnI yang dapat dideteksi dalam darah mereka. Konsentrasi plasma lebih rendah pada wanita daripada pria karena massa jantung mereka lebih kecil. Pada infark miokard, terdapat perubahan akut pada konsentrasi troponin, namun, pasien mungkin datang beberapa hari setelah nyeri dada awal. Konsentrasi cTnI dapat tetap tinggi hingga 4–5 hari, tetapi dua sampel yang dikumpulkan dengan jarak 2–3 jam mungkin tidak berbeda secara signifikan. Konsentrasi troponin yang meningkat mungkin merupakan tanda cedera miokardium, bukan infark. Jalur umum kerusakan miokardium adalah ketidakcukupan ketersediaan oksigen secara absolut atau relatif untuk memenuhi kebutuhan miokardium.(Potter et al., 2022)



Gambar 1.14 Kurva perjalanan waktu peningkatan troponin jantung.(Mauro et al., 2017)

1.2.4 Hubungan *high-sensitivity cardiac troponin I* dengan calcium score dan derajat stenosis pada pasien dengan *coronary artery disease*.

Penelitian Ford et al. (2016) menyimpulkan bahwa konsentrasi troponin mampu memprediksi gangguan koroner. Pengukuran troponin serial juga memiliki potensi besar untuk menilai risiko kardiovaskular. Penelitian Iribarren et al. (2016) di California menyimpulkan bahwa hs-TnI dapat memberikan informasi prognostik

tambahan untuk insiden CAD di antara orang dewasa lanjut usia yang tidak bergejala. Tahhan et al. (2018) menyelidiki hubungan antara hs-TnI dengan tingkat keparahan CAD berdasarkan angiografi dan menyimpulkan bahwa kadar hs-TnI yang lebih tinggi berhubungan dengan risiko yang mendasari aterosklerosis koroner. Pada penelitian Iriana dkk, menunjukkan hubungan TnI dan derajat stenosis memiliki nilai korelasi kuat ($r=0,707$), hubungan hs-TnI dan derajat stenosis memiliki nilai korelasi kuat ($r=0,877$), dan hubungan TnI dengan hs-TnI juga memiliki nilai korelasi kuat ($r=0,804$). Hal tersebut menunjukkan semakin tinggi kadar TnI atau hs-TnI, semakin tinggi pula derajat stenosisnya. Peningkatan kebutuhan metabolisme jantung dapat menyebabkan pembelahan dan pelepasan hs-TnI. Selain itu, mikrotrauma yang disebabkan oleh lepasnya trombus di pembuluh darah koroner yang kecil bisa menjadi potensi penyebab meningkatnya kadar hs-TnI dan mungkin menjadi penjelasan bahwa CAD yang lebih parah dikaitkan dengan tingkat hsTnI yang lebih tinggi. (Iriana et al., 2019)

Pada penelitian Hromádka dkk, skor kalsium merupakan prediktor yang sangat baik untuk stenosis koroner berat (*Area Under the Curve/AUC* = 0,94). Selain itu, skor tersebut berkorelasi secara signifikan ($r = 0,96$) dengan jumlah total lesi koroner. Mengingat ketersediaannya yang mudah dan sifatnya yang non-invasif, CCTA merupakan metode yang tepat untuk mendeteksi aterosklerosis koroner. Temuan negatif memiliki nilai prediktif yang sangat kuat sehubungan dengan lesi stenotik. (Hromádka et al., 2016). Cardinaels et al. menguji hubungan antara hscTn-I dan tingkat keparahan *calcium score*, menyatakan bahwa konsentrasi hs-cTn I berkorelasi secara signifikan dengan peningkatan *calcium score*. Selain itu, sebuah penelitian yang dilakukan oleh Januzzi et al. pada 1844 pasien rawat jalan simptomatik yang stabil tanpa CAD yang diketahui menyimpulkan bahwa dalam kasus konsentrasi hs-cTn I yang tinggi, CAD obstruktif yang lebih prevalen dan lebih luas diamati dengan skor *calcium score* yang lebih tinggi. Mekanisme patofisiologis di balik kalsifikasi arteri masih belum terpecahkan sehingga peran berbagai biomarker seperti kadar plasma troponin dalam proses tersebut masih sulit diidentifikasi. Kalsifikasi arteri koroner dapat terjadi dalam situasi yang berbeda dan jalur pensinyalan yang terlibat berubah secara beragam dalam status klinis yang berbeda. Secara umum, ada beberapa mekanisme yang diusulkan untuk menjelaskan kalsifikasi vaskular termasuk induksi pembentukan tulang, kompleks nukleasi yang bersirkulasi, dan kematian

sel akibat iskemia yang juga meningkatkan pelepasan kadar troponin. (Shahraki et al., 2024)

1.3 Rumusan Masalah

Apakah ada korelasi *calcium score* dan derajat stenosis terhadap *high sensitivity cardiac troponin I* pada pasien *coronary artery disease* di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo?

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1. Tujuan Umum

Menganalisis korelasi *calcium score* dan derajat stenosis terhadap *high sensitivity cardiac troponin I* pada pasien *coronary artery disease* di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.

1.4.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui nilai *calcium score* pada pasien *coronary artery disease*.
2. Mengetahui derajat stenosis pada pasien *coronary artery disease*.
3. Mengetahui nilai *high-sensitivity cardiac troponin I* pada pasien *coronary artery disease*.
4. Menganalisis korelasi *calcium score* dan *high-sensitivity cardiac troponin I* pada pasien *coronary artery disease*.
5. Menganalisis korelasi derajat stenosis dan *high-sensitivity cardiac troponin I* pada pasien *coronary artery disease*.
6. Menganalisis korelasi *calcium score* dan derajat stenosis pada pasien *coronary artery disease*.

1.5 Hipotesis

Hipotesis yang diajukan pada penelitian ini, antara lain:

1. Terdapat korelasi antara *calcium score* dan *high-sensitivity cardiac troponin I* pada pasien *coronary artery disease*, semakin tinggi *calcium score* maka semakin tinggi *high-sensitivity cardiac troponin I*.
2. Terdapat korelasi antara derajat stenosis dan *high-sensitivity cardiac troponin I* pada pasien *coronary artery disease*, semakin tinggi derajat stenosis maka semakin tinggi *high-sensitivity cardiac troponin I*.

1.6 Manfaat Penelitian

1.6.1 Pengembangan Ilmu Pengetahuan

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah informasi ilmiah mengenai *coronary computed tomography angiography* dan *high-sensitivity cardiac troponin I* sebagai alat diagnosis pada pasien *coronary artery disease*.
2. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi dan pengembangan yang berarti terhadap penelitian-penelitian tentang *high-sensitivity cardiac troponin I* sebagai alat diagnosis pada pasien *coronary artery disease*.
3. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi dan pengembangan yang berarti terhadap penelitian-penelitian tentang *coronary computed tomography angiography* sebagai alat diagnosis pada pasien *coronary artery disease* serta dalam menentukan derajat beratnya penyakit tersebut.

1.6.2 Manfaat untuk Pengembangan / Pemecahan Masalah Medis

1. Apabila terbukti *high-sensitivity cardiac troponin I* berhubungan dengan *calcium score* dan derajat stenosis berdasarkan pemeriksaan *coronary computed tomography angiography* pada pasien *coronary artery disease*, maka penelitian ini memberikan informasi dan membantu klinisi dalam mendiagnosis *coronary artery disease* dengan lebih cepat.
2. Dengan pemeriksaan *coronary computed tomography angiography* diharapkan dapat membantu dalam penentuan tingkat keparahan berdasarkan derajat stenosis pada pasien *coronary artery disease*.

1.6.3. Data Penelitian Selanjutnya

Sebagai tambahan data untuk penelitian selanjutnya untuk mengetahui bagaimana *high-sensitivity cardiac troponin I* dan *coronary computed tomography angiography* digunakan sebagai standar diagnosis pada pasien *coronary artery disease*.

Tabel 1. 6 Beberapa Penelitian Terkait Korelasi Calcium Score dan Derajat Stenosis Terhadap HS-Troponin I

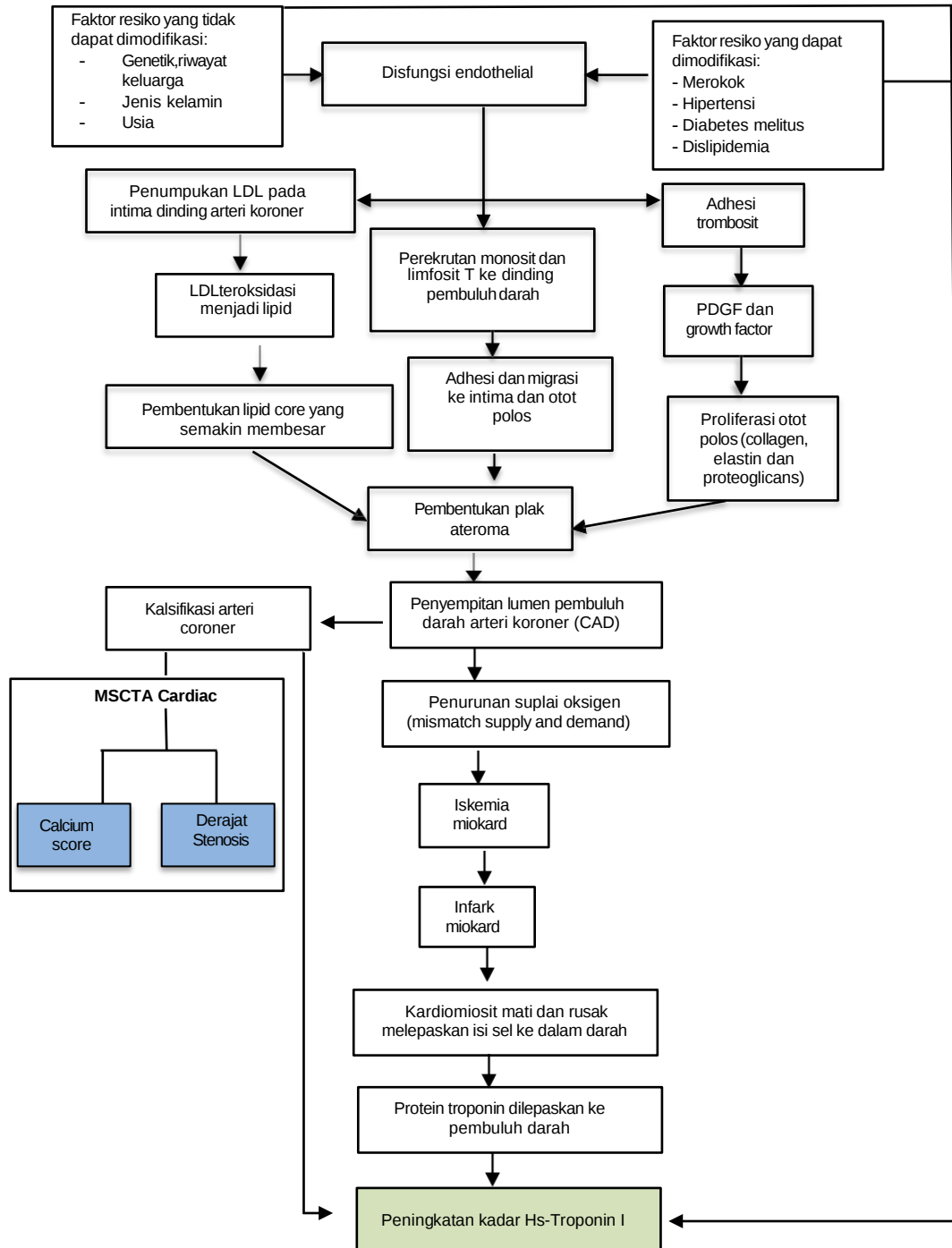
Referensi	Subjek	Metode Penelitian	Hasil
(Rusnak et al., 2017)	Semua pasien dengan indikasi pemeriksaan CCTA	Kohort prospektif	Pemeriksaan CCTA menunjukan hs-cTnI meningkat seiring skor Agatston dan mampu membedakan berbagai kelompok skor Agatston. Skor Agatston meningkat seiring dengan jumlah beban aterosklerosis, peningkatan kadar hs-cTnI
(Shahraki et al., 2024)	Pencarian literatur sistematis dilakukan secara independen di database PROSPERO.	Metaanalisis	Troponin T dan I berkorelasi dengan kejadian kalsifikasi arteri koroner dan tingkat keparahannya. Peningkatan troponin jantung dapat memengaruhi perkembangan kalsifikasi arteri koroner dan penyakit kardiovaskular
(Zhang et al., 2022)	6.487 subjek yang menjalani angiografi koroner elektif	Kohort retrospektif	Dengan menggunakan regresi logistik ordinal, serum cTnI dikaitkan dengan tingkat keparahan stenosis koroner (OR=1,14, $p<0,05$). Dengan konstruksi dan perbandingan dua model untuk memprediksi tingkat keparahan stenosis koroner, peningkatan cTnI secara signifikan meningkatkan kemampuan prediksi model.
(Olson et al., 2016)	1.173 subjek dengan randomisasi berusia sekitar 50 tahun tanpa penyakit kardiovaskuler yang diketahui menjalani pemindaian CT jantung non-kontras.	Kohort prospektif	Nilai hs-cTn I dikaitkan dengan <i>calcium score</i> pada pasien yang sebelumnya tidak diketahui menderita penyakit kardiovaskuler. Nilai troponin I dan <i>calcium score</i> mempunyai korelasi dengan penyakit kardiovaskuler dan dapat dipakai sebagai penanda risiko penyakit kardiovaskuler.
(Adamson et al., 2018)	943 orang dewasa (usia >40 tahun) dengan dugaan angina stabil yang telah menjalani	Kohort prospektif	Konsentrasi hs-cTn I jantung sensitivitas tinggi merupakan prediktor independen penyakit arteri koroner obstruktif pada pasien dengan dugaan angina stabil. Konsentrasi troponin jantung yang lebih tinggi

	angiografi tomografi terkomputasi koroner		dikaitkan dengan penyakit arteri koroner obstruktif dengan peningkatan 5 kali lipat terlepas dari faktor risiko kardiovaskular yang diketahui.
(Chen X et al., 2023)	208 pasien yang menunjukkan manifestasi simtomatik dan asimtomatik serta dicurigai menderita penyakit arteri koroner (CAD), termasuk dalam penelitian ini.	Analisis retrospektif	Pemanfaatan <i>Coronary Artery Calcium Score</i> (CACS) bermanfaat dalam mendeteksi stenosis arteri koroner. Nilai ambang CACS yang tinggi menunjukkan spesifisitas dan nilai prediktif positif (PPV) yang tinggi dalam diagnosis stenosis koroner $\geq 50\%$ dan $\geq 70\%$. Kehadiran CACS ≤ 0 tidak secara konsisten mengecualikan kemungkinan stenosis koroner $\geq 50\%$ atau $\geq 70\%$, terutama pada pasien yang lebih muda. Titik infeksi, di mana probabilitas risiko untuk stenosis koroner $\geq 50\%$ beralih dari faktor pelindung menjadi faktor risiko, diamati dalam rentang CACS 63,3 hingga 66,0.

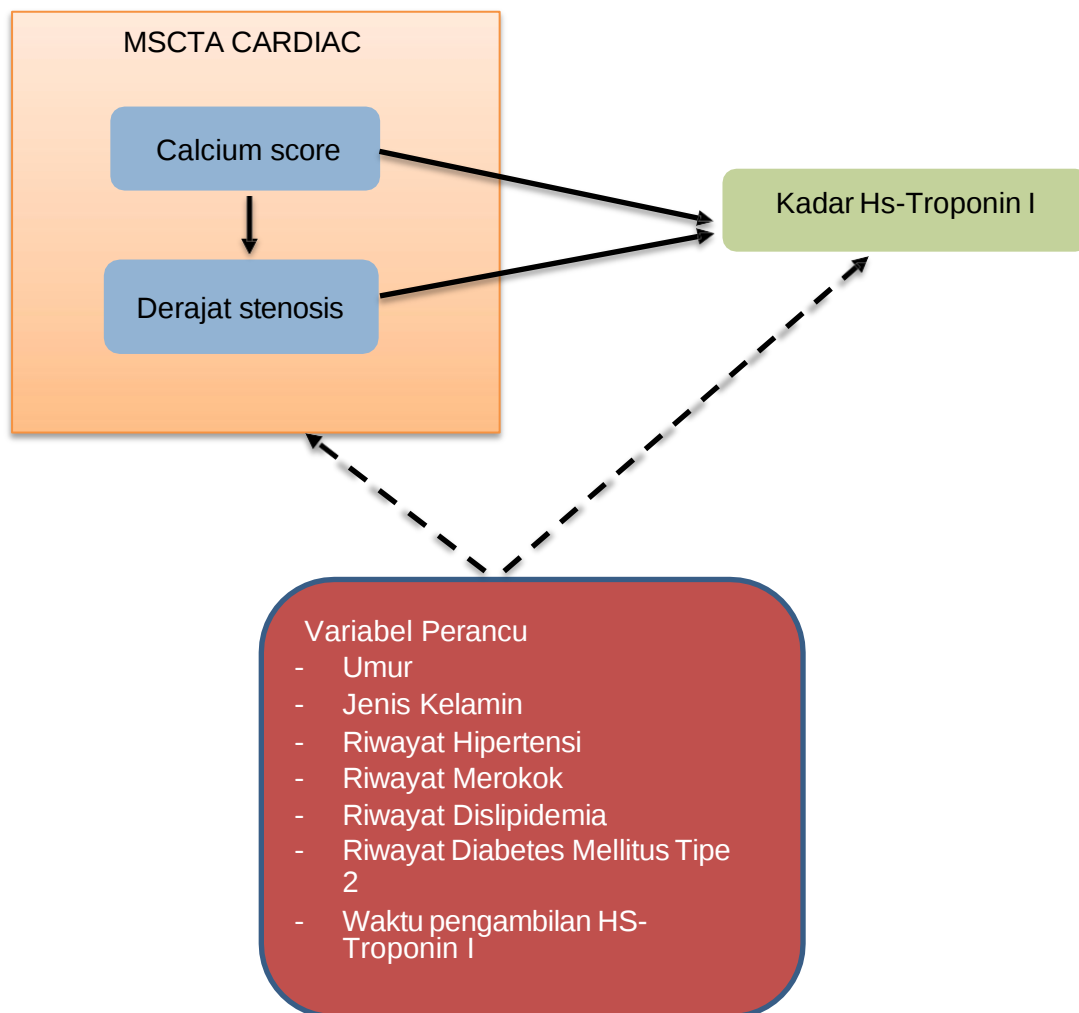
BAB II

KERANGKA PENELITIAN

2.1 Kerangka Teori



2.2 Kerangka Konsep



Keterangan:

- | | |
|---|----------------------|
|  | Variabel Independent |
|  | Variabel Dependent |
|  | Variabel Perancu |