

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Dasar Teori

1. *Acute Coronary Syndrome*

a. Definisi

Acute coronary syndrome (ACS) merupakan suatu istilah atau terminologi yang digunakan untuk menggambarkan spektrum penyakit arteri koroner yang bersifat trombotik. Kelainan dasarnya adalah aterosklerosis yang akan menyebabkan terjadinya *plaque aterom*. Pecahnya *plaque aterom* ini akan menimbulkan trombus yang nantinya dapat menyebabkan iskemik sampai infark miokard (Achar, *et al.*, 2005).

Bagian dari spektrum *acute coronary syndrome* (ACS) adalah *unstable angina pectoris* (UAP), *ST elevation myocardial infarction* (NSTEMI) dan *non ST elevation myocardial infarction* (NSTEMI) (Alwi, 2009).

UAP dan NSTEMI mempunyai patogenesis dan presentasi klinik yang sama, hanya berbeda dalam derajatnya. Bila ditemui petanda biokimia nekrosis miokard (peningkatan troponin I, troponin T, atau CK-MB) maka diagnosis adalah NSTEMI; sedangkan bila petanda biokimia ini tidak meninggi, maka diagnosis adalah UAP (Hamm, *et al.*, 2004). Pada UAP dan NSTEMI pembuluh darah terlibat tidak mengalami oklusi

total/oklusi tidak total (*patency*), sehingga dibutuhkan stabilisasi plak untuk mencegah progresi, trombosis dan vasokonstriksi. (Wright, *et al.*, 2011). Sedangkan pada STEMI terjadi oklusi koroner total yang bersifat akut sehingga diperlukan tindakan reperfusi segera, komplisit dan menetap dengan angioplasti primer atau terapi fibrinolitik (Levine, *et al.*, 2011).

b. Faktor Risiko

Faktor risiko seseorang untuk menderita ACS ditentukan melalui interaksi dua atau lebih faktor risiko. Faktor risiko ACS dibagi menjadi dua bagian besar yaitu faktor yang tidak dapat dimodifikasi dan faktor yang dapat dimodifikasi. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi antara lain seperti: merokok, hipertensi, hiperlipidemia, diabetes mellitus, stress, diet tinggi lemak, dan kurangnya aktivitas fisik. Faktor-faktor risiko ini masih dapat diubah, sehingga berpotensi dapat memperlambat proses aterogenik. Sedangkan faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi antara lain seperti: usia, jenis kelamin, suku/ras, dan riwayat penyakit (Bender, *et al.*, 2011).

c. Patofisiologi

Aterosklerosis merupakan dasar penyebab utama terjadinya ACS. Aterosklerosis merupakan suatu proses multifaktorial dengan mekanisme yang saling terkait. Proses aterosklerosis awalnya ditandai dengan adanya kerusakan pada lapisan endotel,

pembentukan *foam cell* (sel busa) dan *fatty streaks* (kerak lemak), pembentukan *fibrous cap* (lesi jaringan ikat) dan proses ruptur plak aterosklerotik yang tidak stabil. Inflamasi memainkan peranan penting dalam setiap tahapan aterosklerosis mulai dari perkembangan plak sampai terjadinya ruptur plak yang dapat menyebabkan trombosis. Aterosklerosis dianggap sebagai suatu penyakit inflamasi sebab sel yang berperan seperti makrofag yang berasal dari monosit dan limfosit merupakan hasil proses inflamasi (Hansson, 2005).

Patogenesis aterosklerosis (aterogenesis) dimulai ketika terjadi kerusakan (akibat berbagai faktor risiko dalam berbagai intensitas dan lama paparan yang berbeda) pada endotel arteri, sehingga menimbulkan disfungsi endotel. Kerusakan pada endotel akan memicu berbagai mekanisme yang menginduksi dan mempromosi lesi aterosklerotik. Disfungsi endotel ini disebabkan oleh faktor risiko tradisional seperti dislipidemia, hipertensi, DM, obesitas, merokok dan faktor-faktor risiko lain misalnya homosistein dan kelainan hemostatik (Packard, *et al.*, 2008).

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 akan mengalami adhesi 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 bermigrasi ke lapisan lebih dalam dibawah lapisan intima. Monosit-monosit yang telah memasuki dinding arteri ini akan teraktivasi menjadi makrofag dan mengikat LDL yang telah dioksidasi melalui reseptor *scavenger*. Hasil fagositosis ini akan membentuk sel busa atau "*foam cell*" dan selanjutnya akan menjadi "*fattystreaks*". Aktivasi ini menghasilkan sitokin dan *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* (Packard, *et al.*, 2008).

Proses aterosklerosis yang sudah sampai pada tahap lanjut disebut sebagai plak aterosklerotik. Pembentukan plak aterosklerotik akan menyebabkan penyempitan lumen arteri, akibatnya terjadi penurunan aliran darah. Trombosis sering terjadi setelah rupturnya plak aterosklerosis, terjadi pengaktifan platelet

dan jalur koagulasi. Apabila plak pecah, robek atau terjadi perdarahan subendotel, mulailah proses trombogenik, yang menyumbat sebagian atau keseluruhan suatu arteri koroner. Pada saat inilah muncul berbagai presentasi klinik seperti angina atau infark miokard. Proses aterosklerosis ini dapat stabil, tetapi dapat juga tidak stabil atau progresif. Konsekuensi yang dapat menyebabkan kematian adalah proses aterosklerosis yang bersifat tidak stabil/progresif yang dikenal juga dengan *acute coronary syndrome*. (Packard, *et al.*, 2008).

Ruptur plak memegang peranan penting untuk terjadinya *acute coronary syndrome*. Resiko terjadinya ruptur plak tergantung dari kerentanan atau ketidakstabilan plak. Ciri-ciri plak yang tidak stabil antara lain gumpalan lipid (*lipid core*) besar menempati > 40% volume plak, *fibrous cap* tipis yang mengandung sedikit kolagen dan sel otot polos serta aktivitas dan jumlah sel makrofag, limfosit T dan sel mast yang meningkat. Trombosis akut yang terjadi pada plak yang mengalami ruptur memegang peran penting dalam kejadian *acute coronary syndrome*. Setelah plak mengalami ruptur, komponen trombogenik akan menstimulasi adhesi, agregasi dan aktivasi trombosit, pembentukan trombin dan pembentukan trombus (Ismail, 2001., Therax, *et al.*, 1998).

Trombus yang terbentuk mengakibatkan oklusi atau suboklusi pembuluh koroner dengan manifestasi klinis angina

pektoris tidak stabil atau sindroma koroner lainnya. Bukti angiografi menunjukkan pembentukan trombus koroner pada > 90% pasien STEMI, dan sekitar 35-75% pada pasien UAP dan NSTEMI (Antman, *et al.*, 2004).

Terjadi erosi atau fisur pada plak aterosklerosis yang relatif kecil dan menimbulkan oklusi trombus yang transien pada UAP. Trombus biasanya labil dan menyebabkan oklusi sementara yang berlangsung antara 10-20 menit. Pada NSTEMI kerusakan plak lebih berat dan menimbulkan oklusi trombus yang lebih persisten dan berlangsung lebih dari 1 jam. Pada sekitar 25% pasien NSTEMI terjadi oklusi trombus yang berlangsung > 1 jam, tetapi distal dari penyumbatan terjadi kolateral. Pada STEMI disrupsi plak terjadi pada daerah yang lebih besar dan menyebabkan terbentuknya trombus yang menetap yang menyebabkan perfusi miokard terhenti secara tiba-tiba yang berlangsung > 1 jam dan menyebabkan nekrosis miokard transmural (Ismail, 2001).

Lipid core mengandung bahan-bahan yang bersifat sangat trombogenik karena mengandung banyak *tissue factor* yang diproduksi oleh makrofag. *Tissue factor* adalah suatu protein prokoagulan yang akan mengaktifkan kaskade pembekuan ekstrinsik sehingga paling kuat sifat trombogeniknya. Faktor jaringan akan membentuk kompleks dengan faktor Va dan akan

mengaktifkan faktor IX dan faktor X yang selanjutnya terjadi mata rantai pembentukan trombus. (Rauch *et al*, 2001).

Vasokonstriksi pembuluh darah koroner juga ikut berperan pada patogenesis *acute coronary syndrome*. Ini terjadi sebagai respon terhadap disrupsi plak khususnya trombus yang kaya platelet dari lesi itu sendiri. Endotel berfungsi mengatur tonus vaskuler dengan melepaskan faktor relaksasi yaitu nitrit oksida (NO) yang dikenal dengan *Endothelium Derived Relaxing Factor* (EDRF), prostasiklin dan faktor kontraksi seperti endothelin-1, thromboxan A2, prostaglandin H2. Trombus kaya platelet yang mengalami disrupsi, terjadi platelet *dependent vasoconstriction* yang diperantarai serotonin dan thromboxan A2 sehingga menginduksi vasokonstriksi pada daerah ruptur plak atau mikrosirkulasi (Therax, *et al.*, 1998).

d. Diagnosis Acute Coronary Syndrome

Diagnosis adanya suatu ACS harus ditegakkan secara cepat dan tepat dan didasarkan pada tiga kriteria, yaitu: gejala klinis nyeri dada spesifik, gambaran EKG (elektrokardiogram), dan evaluasi biokimia dari enzim jantung. Kriteria *World Health Organization* (WHO) diagnosis *acute myocardial infarction* dapat ditentukan antara lain dengan: 2 dari 3 kriteria yang harus dipenuhi, yaitu (1) Riwayat nyeri dada dan penjarannya yang berkepanjangan (lebih dari 30 menit), (2) Perubahan EKG, berupa

gambaran STEMI/NSTEMI dengan atau tanpa gelombang Q patologis, (3) Peningkatan enzim jantung (paling sedikit kali 1,5 kali nilai batas atas normal), terutama CKMB dan troponin T/I mulai meningkat pada 3 jam dari permulaan sakit dada IMA dan menetap 7-10 hari setelah IMA. Troponin T/I mempunyai sensitivitas dan spesifisitas tinggi sebagai petanda kerusakan sel miokard dan prognosis (Nawawi, *et al.*, 2005).

1) Riwayat atau Anamnesis

Nyeri dada tipikal (angina) merupakan gejala radikal pasien ACS. Seorang dokter harus mampu mengenal nyeri dada angina dan mampu membedakan nyeri dada angina dan mampu membedakan nyeri dada lainnya kerana gejala ini merupakan petanda awal dalam pengelolaan pasien ACS (Depkes, 2006).

Sifat nyeri pengelolaan pasien ACS (Atman, *et al.*, 2007):

- Lokasi : substernal, retrosternal, dan prekordial.
- Sifat nyeri : rasa sakit, seperti ditekan, rasa terbakar, ditindih benda benda berat, seperti ditusuk-tusuk, rasa diperas, dan dipelintir.
- Penjalaran : ke leher, lengan kiri, mandibula, gigi, punggung/interkapula, dan dapat juga ke lengan kanan.
- Nyeri membaik atau hilang dengan istirahat atau obat nitrat.

- Faktor pencetus : latihan fisik, stress emosi, udara dingin, dan sesudah makan.
- Gejala yang menyertai : mual, muntah, sulit bernafas, keringat dingin, dan lemas.
- Hati-hati pada pasien diabetes melitus, kerap pasien tidak mengeluh nyeri dada akibat neuropati diabetik.

2) Elektrokardiografi

Gambaran EKG abnormal terdapat di penderita IMA dengan ditemukannya elevasi segmen ST dan adanya gelombang Q. Namun demikian, elevasi segmen ST dapat juga ditemukan di perikarditis, repolarisasi cepat yang normal, dan aneurisma ventrikel kiri. EKG merupakan langkah diagnosis awal yang membedakan kedua kelompok *acute coronary sindrom* yang mempunyai pendekatan terapi berbeda. Jika terjadi elevasi segmen ST, artinya terjadi infark miokard yang merupakan indikasi untuk reperfusi segera (Thygesen, *et al*, 2007).

Pedoman *American College of Cardiology / American Heart Association* (ACC/AHA) menggunakan terminologi infark miokard dengan peningkatan segmen ST dan tanpa peningkatan segmen ST, menggantikan terminologi infark miokard gelombang Q yang kurang bermanfaat dalam perencanaan pelaksanaan segera. (Bertrand, *et al*, 2002).

EKG memberi bantuan untuk diagnosis dan prognosis. Rekaman yang dilakukan saat sedang nyeri dada sangat bermanfaat. Gambaran diagnosis dari EKG adalah: (Majid, 2007).

- STEMI → ST elevasi ≥ 2 mm minimal pada 2 sandapan prekardial yang berdampingan atau ≥ 1 mm pada 2 sandapan ekstremitas, LBBB baru atau diduga baru: ada evolusi EKG.

- NSTEMI → Normal, ST depresi $\geq 0,05$ mV, T inverted simetris: ada evolusi EKG

- UAP → Normal atau transient.

3) Penanda Biokimia Jantung

Kerusakan miokardium dikenali keberadaannya antara lain dengan menggunakan tes enzim jantung, seperti: *creatinine-kinase* (CK), *creatinine kinase MB* (CKMB) dan *laktat dehidrogenase* (LDH). Kadar serum CK dan CKMB merupakan indikator penting dari nekrosis miokard. Keterbatasan utama dari kedua petanda tersebut adalah relatif rendahnya spesififikasi dan sensitivitas saat awal (< 6 jam) setelah onset serangan. Resiko yang lebih buruk pada pasien tanpa elevasi segmen ST lebih besar pada pasien dengan peningkatan nilai CKMB. Peningkatan kadar CKMB sangat berkaitan erat dengan kematian pasien dengan ACS tanpa elevasi segmen ST, dan naiknya risiko dimulai dengan peningkatan kadar CKMB diatas normal. Meskipun demikian nilai normal

CKMB tidak menyingkirkan adanya kerusakan ringan miokard dan adanya resiko terjadinya perubahan penderita. Troponin khusus jantung merupakan petanda biokimia primer untuk ACS. Sudah diketahui bahwa kadar troponin negatif saat < 6 jam dan harus diulang saat 6-12 jam setelah onset nyeri dada. (Anderson, 2007).

2. Asam Urat

a. Definisi

Asam urat adalah produk akhir atau produk buangan yang dihasilkan dari metabolisme/pemecahan purin. Asam urat sebenarnya merupakan antioksidan dari manusia dan hewan, tetapi bila dalam jumlah berlebihan dalam darah akan mengalami pengkristalan dan dapat menimbulkan gout. Asam urat mempunyai peran sebagai antioksidan bila kadarnya tidak berlebihan dalam darah, namun bila kadarnya berlebih asam urat akan berperan sebagai prooksidan (francis, 2000).

Kadar asam urat dapat diketahui melalui hasil pemeriksaan darah dan urin. Hiperurisemia didefinisikan sebagai peningkatan kadar asam urat dalam darah. Batasan hiperurisemia untuk pria dan wanita tidak sama. Seorang pria dikatakan menderita hiperurisemia bila kadar asam urat serumnya lebih dari 7,0 mg/dL. Sedangkan hiperurisemia pada wanita terjadi bila kadar asam urat serum di atas 6,0 mg/dL (Berry, *et al*, 2004).

b. Struktur dan Sifat Kimia

Asam urat merupakan asam lemah dengan pKa 5,8. Asam urat cenderung berada di cairan plasma ekstraselular. Sehingga membentuk ion urat pada pH 7,4, ion urat mudah disaring dari plasma. Kadar urat di darah tergantung usia dan jenis kelamin. Kadar asam urat akan meningkat dengan bertambahnya usia dan gangguan fungsi ginjal (Francis, 2000).

c. Metabolisme Asam Urat

Asam urat merupakan produk akhir metabolisme purin eksogen dan purin endogen pada tubuh manusia. Metabolisme asam nukleat purin yang terdiri atas adenin dan guanin membutuhkan banyak peran enzim. Adenin diubah menjadi inosin dan guanin diubah menjadi guanosin, keduanya melalui proses deaminase dan defosforilasi. Adenosin, guanosin, dan nukleosida akan diubah menjadi hipoxantin yang kemudian akan teroksidasi oleh *xanthine oxidoreductase* (XOR) menjadi produk akhir asam urat. *Xanthine oxidoreductase* terdapat dalam dua bentuk yang dapat berubah menjadi satu sama lain yakni *xanthine dehidrogenase* (XDH) dan *xanthine oxidase* (XO). XOR paling banyak dalam bentuk XDH dalam tubuh manusia. XDH dapat berubah menjadi XO melalui proses pembelahan proteolitik yang ireversibel atau oksidasi yang bersifat reversibel di lingkungan tertentu terutama saat terjadi hipoksia (Berry, *et al.*, 2004).

Xanthine oxidase menggunakan molekul- molekul oksigen sebagai aseptor elektron. Karena oksigen berperan dalam aseptor elektron, akan terjadi ikatan yang tidak seimbang sehingga membentuk anion superoksida (O_2^-) dan H_2O_2 . Sedangkan XDH menggunakan NAD^+ sebagai molekul aseptor dan membentuk NADH (Medellin, *et al.* 2013).

Purin berasal dari metabolisme makanan dan asam nukleat endogen, dan terdegradasi menjadi asam urat pada manusia, melalui kerja dari enzim *xanthine oxidase*. Asam urat adalah asam lemah dengan pH 5,8 di distribusikan ke seluruh kompartemen cairan ekstra selular sebagai natrium urat dan dibersihkan dari Plasma melalui filtrasi glomerulus. Sekitar 90% dari asam urat direabsorpsi dari tubulus ginjal proksimal sedangkan sekresi aktif dalam tubulus distal melalui mekanisme *ATP-ase* yang berkontribusi terhadap *clearance* secara keseluruhan (Waring, *et al.*, 2000).

Konsentrasi asam urat serum pada populasi memiliki distribusi normal, dengan kisaran antara 120-420 $\mu\text{mol/l}$. Untuk individu, konsentrasi urat ditentukan oleh kombinasi dari tingkat metabolisme purin (baik eksogen dan endogen) dan efisiensi *clearance* ginjal. Metabolisme purin ini dipengaruhi oleh diet dan faktor genetik yang mengatur pergantian sel (Steele, 1999).

Asam urat bersifat larut dalam media cair dan paparan terus-menerus terhadap kadar serum yang tinggi merupakan predisposisi deposisi kristal urat dalam jaringan lunak (Emmerson, 1996).

d. Peningkatan Kadar Asam Urat (Hiperurisemia)

Beberapa hal di bawah ini menyebabkan peningkatan kadar asam urat dalam tubuh :

1) Nutrisi.

Purin adalah salah satu senyawa basa organik yang menyusun asam nukleat atau asam inti dari sel dan termasuk dalam kelompok asam amino, unsur pembentuk protein. Makanan dengan kadar purin tinggi (150 – 180 mg/100 gram) antara lain jeroan, daging baik daging sapi, babi, kambing atau makanan dari hasil laut (*sea food*), kacang-kacangan, bayam, jamur, kembang kol, sarden, kerang, minuman beralkohol (Stefanus, 2016).

2) Ekskresi asam urat berkurang karena fungsi ginjal terganggu misalnya kegagalan fungsi glomerulus atau adanya obstruksi sehingga kadar asam urat dalam darah meningkat. Kondisi ini disebut hiperurisemia, dan dapat membentuk kristal asam urat/batu ginjal yang akan membentuk sumbatan pada ureter (Mandell, 2008).

3) Penyakit tertentu seperti *gout*, *Lesch-Nyhan syndrome*, *endogenous nucleic acid metabolism*, kanker, kadar abnormal eritrosit dalam darah karena destruksi sel darah merah, polisitemia, anemia pernisiiosa, leukemia, gangguan genetik metabolisme purin, gangguan metabolik asam urat bawaan (peningkatan sintesis asam urat endogen), alkoholisme yang meningkatkan laktikasidemia, hipertrigliseridemia, gangguan pada fungsi ginjal dan obesitas, asidosis ketotik, asidosis laktat, ketoasidosis, laktosidosis, dan psoriasis (Murray, *et al.*, 2006).

e. Hubungan Asam Urat dengan *Acute Coronary Syndrome*

Adenosin disintesis dan dirilis oleh miosit jantung dan pembuluh darah, dan berikatan dengan reseptor adenosin tertentu menyebabkan relaksasi otot polos pembuluh darah dan vasodilatasi arteriol. Adenosin memberikan kontribusi kecil untuk tonus pembuluh darah yang normal, karena antagonis kompetitif pada reseptor adenosin oleh *methylxanthine* seperti teofilin, mengurangi respon aliran darah ke tempat iskemia pada pembuluh darah (Costa, *et al.*, 1999).

Kondisi iskemia pada jantung dan *visceral* menyebabkan peningkatan pembentukan adenosin, yang dapat berfungsi sebagai mekanisme pengaturan penting untuk memulihkan aliran darah dan membatasi daerah iskemia tersebut. Adenosine disintesis secara lokal oleh otot polos pembuluh darah dalam jaringan jantung dan

terdegradasi secara cepat oleh endothelium menjadi asam urat, yang mengalami aliran keluar secara cepat ke lumen pembuluh darah oleh karena pH intra seluler yang rendah dan potensial membran yang negatif (Fredholm, *et al.*, 1986).

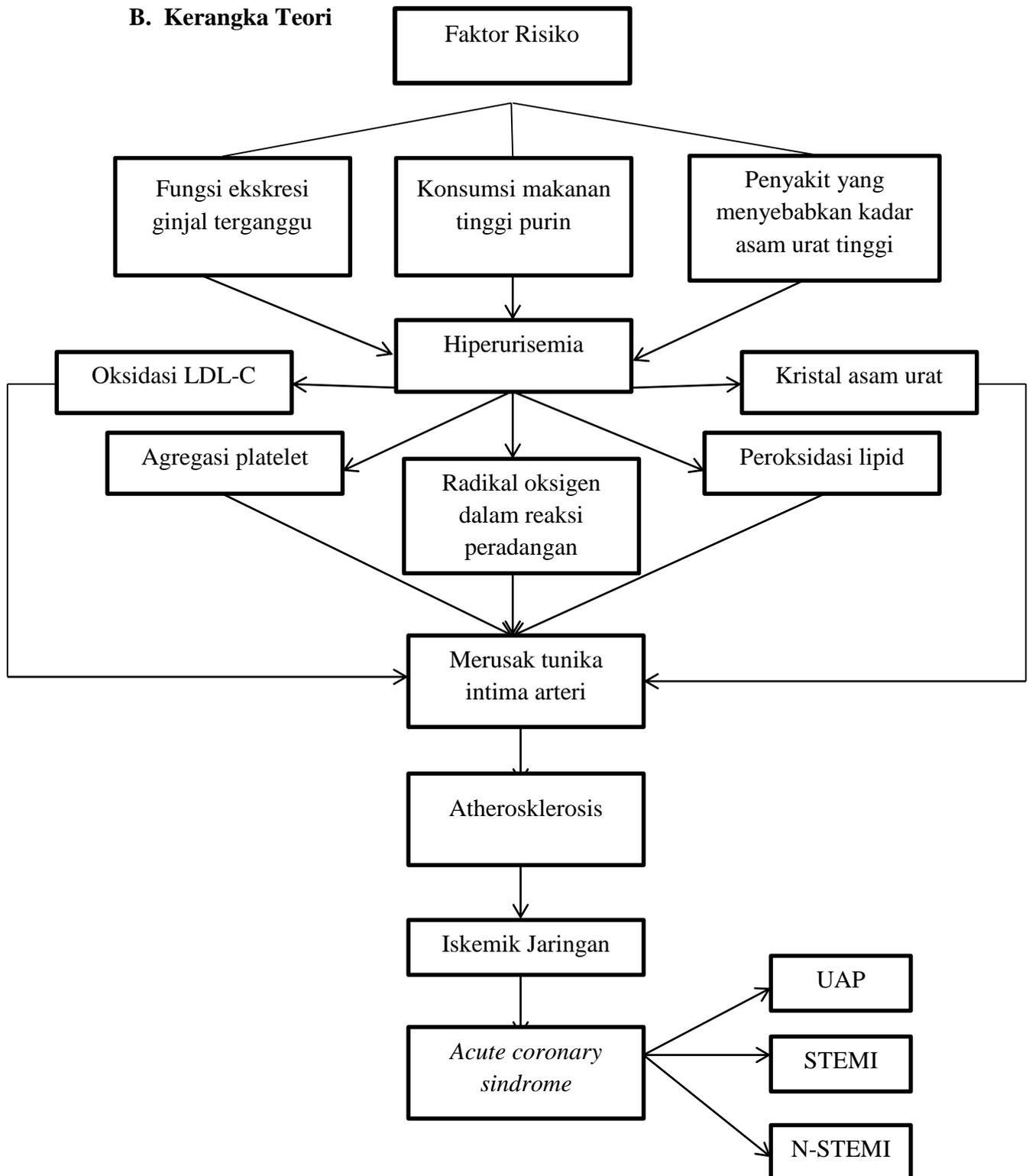
Aktivitas *xanthine oxidase* dan sintesis asam urat meningkat secara *in vivo* pada kondisi iskemik dan oleh karena itu peningkatan asam urat serum dapat bertindak sebagai penanda iskemia jaringan (Castelli, *et al.*, 1995).

Beberapa penelitian mendapatkan adanya hubungan asam urat dengan *reactive oxygen species* (ROS) yang menyebabkan disfungsi endotel, meningkatkan proses klasifikasi plak intrakoroner, meningkatkan terjadinya proses aterosklerosis melalui oksidasi sel adiposit, dan menyebabkan gagal jantung melalui hipertrofi otot ventrikel (Krishnan, *et al.*, 2008).

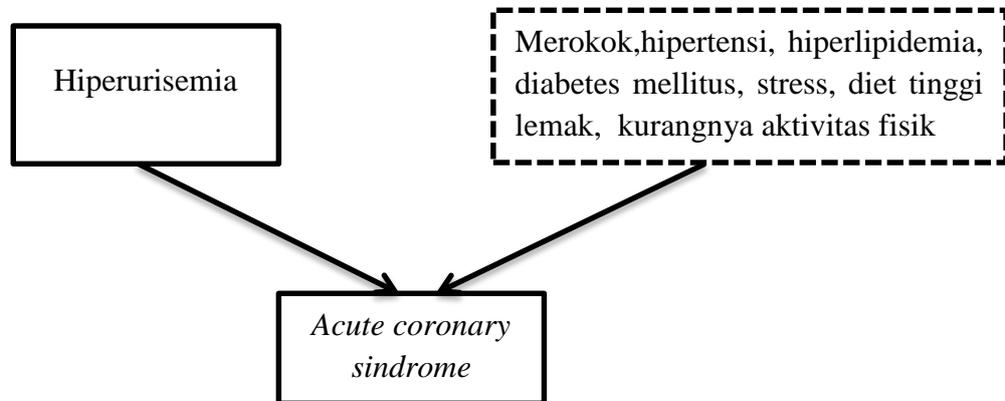
Hiperurisemia mencetuskan untuk terjadinya plak intra koroner melalui peningkatan aktivitas inflamasi mencetuskan kondisi protrombotik. Hiperurisemia ditemukan pada penderita infark miokard akut dan menjadi acuan sebagai prognosa penderita yang mengalami infark miokard akut (Kojima *et al.*, 2005).

Tingkat serum asam urat yang tinggi mempromosikan oksidasi LDL-C dan peroksidasi lipid. Hal ini juga meningkatkan pembentukan radikal oksigen di dalam reaksi peradangan. Selain

itu, tingginya tingkat serum asam urat juga meningkatkan agregasi platelet dan pembentukan kristal asam urat. Pengendapan asam urat pada dinding arteri bisa merusak tunika intima arteri, mempromosikan trombosis koroner (Chen, *et al.*, 2012).

B. Kerangka Teori

C. Kerangka Konsep



Keterangan :

———— = Bagian yang diteliti

----- = Bagian yang tidak diteliti

————> = Dapat menyebabkan

D. Hipotesis

H0: Tidak terdapat hubungan antara kadar asam urat serum terhadap kejadian *Acute Coronary Syndrome* (ACS).

H1: Terdapat hubungan antara kadar asam urat serum terhadap kejadian *Acute Coronary Syndrome* (ACS).