

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Tinjauan Teori

##### 1. Infark Miokard Akut (IMA)

###### a) Definisi

Fenton (2010) mengemukakan bahwa infark miokard adalah nekrosis miokardium yang terbentuk secara cepat akibat ketidakseimbangan kritis suplai oksigen dan kebutuhan oksigen miokardium. Biasanya hal ini disebabkan oleh rupturnya plak yang disertai dengan pembentukan trombus di dalam pembuluh darah koroner sehingga suplai darah menurun secara akut ke miokardium.

IMA adalah suatu kondisi yang ditandai dengan adanya lesi iskemik dan nekrosis pada otot jantung. Lesi tersebut terjadi akibat aliran darah yang tidak mencukupi kebutuhan otot untuk metabolisme (Singh dan Anggarwal, 2008).

###### b) Faktor Resiko

*The National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III* (ATP III) pada tahun 2002 seperti yang dikutip Meerschaert (2006) mengidentifikasi berbagai faktor risiko penyakit kardiovaskuler dengan istilah sindrom metabolik. ATP III membagi faktor-faktor risiko tersebut menjadi:

- 1) *Underlying*, yaitu faktor-faktor resiko yang berkaitan dengan gaya hidup seperti obesitas, kurang olahraga, dan diet aterogenik atau diet tinggi lemak jenuh, lemak trans, dan kolesterol (Meerschaert, 2006).
- 2) *Major* (tradisional) seperti dislipidemia, Diabetes Mellitus, Hipertensi, merokok, usia, jenis kelamin, dan riwayat penyakit jantung koroner keluarga (Meerschaert, 2006).
- 3) *Emerging* seperti peningkatan trigliserida, partikel LDL kecil, resistensi insulin, intoleransi glukosa, kondisi proinflamasi dan protrombosis (Meerschaert, 2006).

c) Epidemiologi

*American Heart Association* (AHA) menyatakan bahwa 71,3% orang Amerika menderita berbagai bentuk penyakit kardiovaskular pada tahun 2003 dan sekaligus memperkirakan 700.000 penduduk Amerika akan mengalami kejadian koroner pertama mereka pada tahun 2006. Hasil pencatatan dan pelaporan rumah sakit di Indonesia pada tahun 2007 menunjukkan bahwa 9.939 penderita rawat inap dan 10.530 penderita rawat jalan akibat infark miokard akut. Infark miokard akut masih menjadi penyebab utama kematian di Indonesia dibandingkan penyakit jantung lainnya, dengan *case fatality* rate 12-40%. Dinas Kesehatan Provinsi Daerah Istimewa Yogyakarta

melaporkan bahwa pada tahun 2007 2,26% kematian di rumah sakit disebabkan oleh IMA (Depkes RI, 2008).

#### d) Patogenesis

Brown (2005) mengemukakan bahwa infark merupakan kondisi yang disebabkan oleh iskemik ireversibel. Kondisi ini merupakan akibat dari proses aterotrombosis yang terdiri dari aterosklerosis dan trombosis. Aterosklerosis terbentuk dari akumulasi bercak lemak (*fatty streak*) yang terdiri dari sel-sel busa (*foam cells*) dan limfosit T. Faktor pertumbuhan makrofag dan platelet teraktivasi sehingga otot polos bermigrasi dari tunika media ke dalam tunika intima dan terjadi proliferasi matriks. Akibatnya, bercak lemak menjadi ateroma matur. Seluruh proses tersebut diinisiasi oleh lesi endotel.

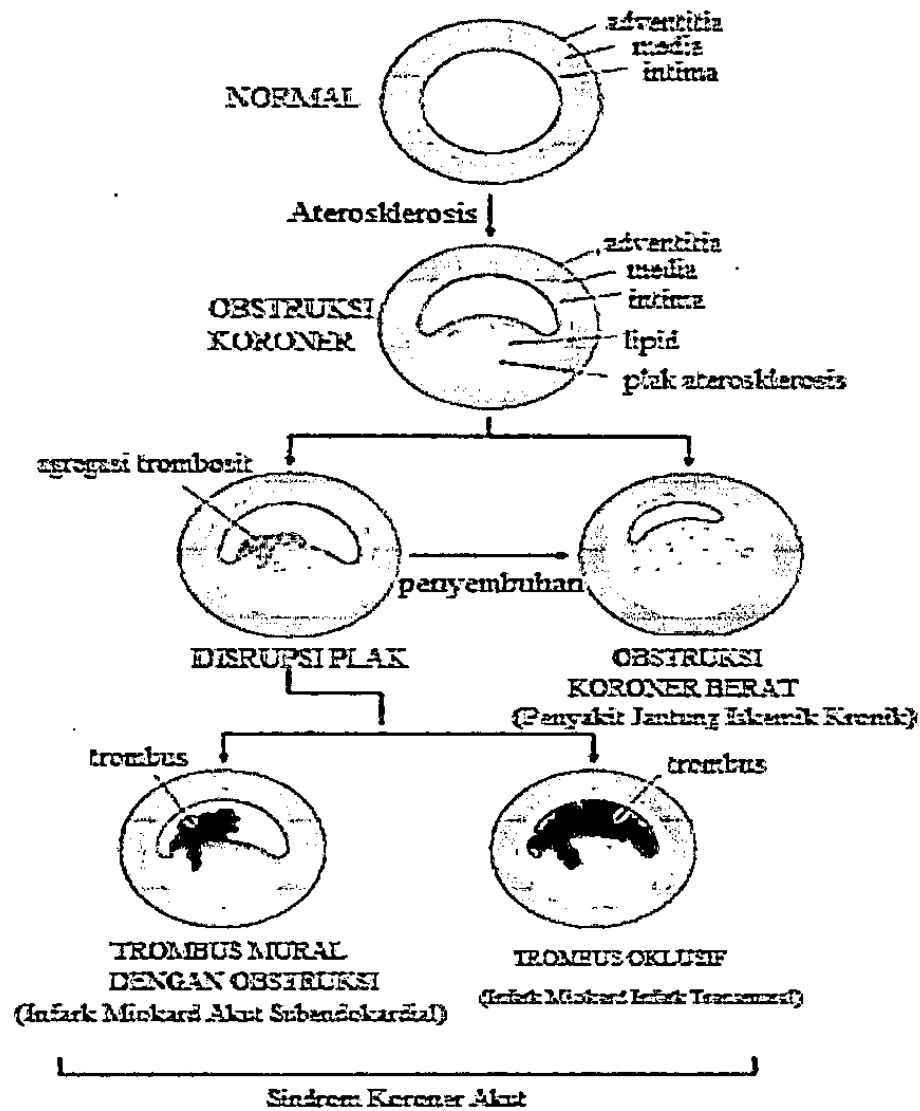
Proses aterosklerosis sebenarnya telah berjalan sejak muda. Bercak lemak berkembang dan membentuk lapisan fibrosa yang membatasi lesi dari lumen pembuluh darah. Penimbunan kalsium ke dalam plak fibrosa dapat menyebabkan pengerasan. Akibatnya, pembuluh darah menyempit dan menyumbat (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2006).

Jika plak ateroma mengalami perdarahan subendotel, erosi, atau ruptur plak pada arteri koroner, akan terjadi perlekatan platelet ke tepian ateroma. Platelet dapat melekat karena kaskade koagulasi. Platelet yang melekat pada sel endotel yang rusak

Faktor VII dan X teraktivasi dan mengakibatkan protrombin berubah menjadi trombin yang kemudian mengubah fibrinogen menjadi fibrin. Arteri koroner yang terlibat mengalami oklusi trombus (Alwi, 2006).

Oklusi akibat trombus dapat menyebabkan kematian jaringan namun dapat diatasi dengan melisiskan trombus secara cepat. Jika perfusi miokard terhenti secara tiba-tiba dan berlangsung lebih dari 1 jam, maka nekrosis miokard transmural dapat terjadi (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2006).

Vasokonstriksi distimulasi oleh agregasi platelet dan pelepasan mediator-mediator kimia. Beberapa mediator mengaktivasi jalur ekstrinsik koagulasi. Dalam beberapa menit, trombus yang terbentuk menjadi sebuah oklusi komplitt menutup lumen pembuluh darah koroner (McCance dan Huether, 2006).



Gambar 1. Kejadian terjadinya plak aterosklerotik (Kumar *et al*, 2007)

#### e) Diagnosis

Penegakan diagnosis yang cepat dan pengelompokkan resiko lebih awal pada penderita dilakukan dengan adanya gejala nyeri dada akut. Hal tersebut penting dilakukan untuk mengidentifikasi penderita yang membutuhkan penanganan lebih awal (Van de

Berdasarkan *World Health Organization* (WHO), seperti yang dikutip oleh Alwi (2006) diagnosis IMA dapat ditegakkan berdasar 2 dari 3 hal, diantaranya:

### 1) Nyeri Dada

Gray, Dawkins, Morgan, dan Simpson (2005) menyatakan bahwa mayoritas penderita (>80%) datang dengan nyeri dada. Gejalanya khas dan dapat dibandingkan dengan serangan memanjang pada angina berat. Nyeri dada pada infark miokard biasanya berlangsung selama 5-10 menit.

Petunjuk penting adalah adanya riwayat penyakit arteri koroner, dan penjalaran nyeri ke leher, mandibula, atau lengan kiri. Rasa nyeri tidak berat dan pada orang tua sering menunjukkan gejala seperti lelah, pusing, atau sinkop (Van der Werf *et al.*, 2002).

Nyeri biasanya digambarkan sebagai sensasi tekanan di substernal substernal, prekordial, epigastrium. Nyeri dapat pula digambarkan sebagai rasa seperti *squeezing*, *aching*, *burning*, atau nyeri yang tajam (Garas dan Zafari, 2008).

### 2) Elektrokardiogram

Pemeriksaan EKG 12 sadapan harus dilakukan pada semua penderita dengan nyeri dada atau keluhan yang dicurigai

elevasi segmen ST mengalami evolusi menjadi gelombang Q pada EKG, yang akhirnya didiagnosis infark miokard dengan adanya gelombang Q patologis. Namun pada sebagian kecil penderita tidak ditemukan perubahan gelombang Q, disebut infark miokard non Q (Alwi, 2006).

### 3) Laboratorium

Alat diagnostik terakhir yang digunakan adalah pelepasan dan peningkatan penanda biokimia serum akibat lesi sel-sel jantung. Kedua penanda biokimia yang digunakan pada cedera miokardium akut. Penanda tersebut adalah *kreatinin kinase* (creatinine kinase, CK) dan *isoenzimnya creatinine kinase MB* (CK-MB), dan *troponin: cardiac-specific troponin T* (cTnT) dan *cardiac specific troponin* (cTnI) (Brown, 2005).

## 2. Diabetes Melitus

### a) Definisi

Diabetes mellitus merupakan sekelompok gangguan metabolisme dengan manifestasi berupa kehilangan toleransi karbohidrat yang ditandai oleh hiperglikemia puasa (Scheingart, 1994). Hiperglikemia yang kronis dapat menyebabkan penderita diabetes sering mengeluh bukan karena diabetesnya, tetapi melainkan karena komplikasi yang ditimbulkan. Sehingga, diabetes disebut juga

tubuh dan menimbulkan berbagai macam keluhan (Suyono *et al.*, 2006).

b) Epidemiologi

Berdasarkan perkembangan zaman, lebih dari 360 juta individu akan menderita diabetes pada tahun 2030. Di Asia and Australia, pada tahun 2000 ada 82,7 juta orang yang terkena DM, dan diperkirakan pada tahun 2030 akan menjadi 190,5 juta orang (Braunwald *et al.*, 2008). *World Health Organization* seperti yang dikutip Suyono (2006), Indonesia akan menempati peringkat 5 se-dunia dengan jumlah pengidap diabetes sebanyak 12,4 juta jiwa pada tahun 2025, naik 2 tingkat disbanding tahun 1995. Secara keseluruhan, DM menyebabkan 4.162 kematian dari 28.095 kasus baru rawat jalan rumah sakit pada tahun 2007. Dinas Provinsi DIY melaporkan bahwa 1.695 dari 182.700 penderita rawat jalan di rumah sakit di DIY merupakan penderita DM. Dinas Kesehatan Provinsi DIY juga melaporkan bahwa 2,39% kematian di rumah sakit disebabkan oleh penyakit DM (Dinkes DIY, 2008).

c) Klasifikasi

Klasifikasi dari gangguan metabolisme glukosa menurut

World Health Organization (WHO) adalah sebagai berikut:



Diabetes Mellitus (DM) tipe 1 memiliki karakteristik yaitu adanya kerusakan dari sel beta pancreas yang akan menyebabkan defisiensi insulin absolute. DM tipe 1 ini umumnya terjadi pada anak-anak, remaja dan dewasa muda, sehingga dikenal juga dengan *juvenile diabetes*

2) Diabetes Mellitus tipe 2

Merupakan tipe diabetes yang paling banyak ditemukan dalam masyarakat. DM tipe 2 cenderung dikarenakan resistensi insulin dan bersifat familial. Selain itu, prevalensi yang tinggi tercatat pada masyarakat yang telah merubah gaya hidup tradisional menjadi modern dan umumnya terjadi pada orang yang berusia menengah ke atas (Mercentek, 2006)

3) Diabetes tipe lain

Biasanya disebabkan oleh adanya malnutrisi disertai kekurangan protein yang nyata. Diduga zat sianida yang terdapat pada singkong yang menjadi sumber karbohidrat di beberapa kawasan di Asia dan Afrika berperan dalam petogenesisnya (Suyono, 2006).

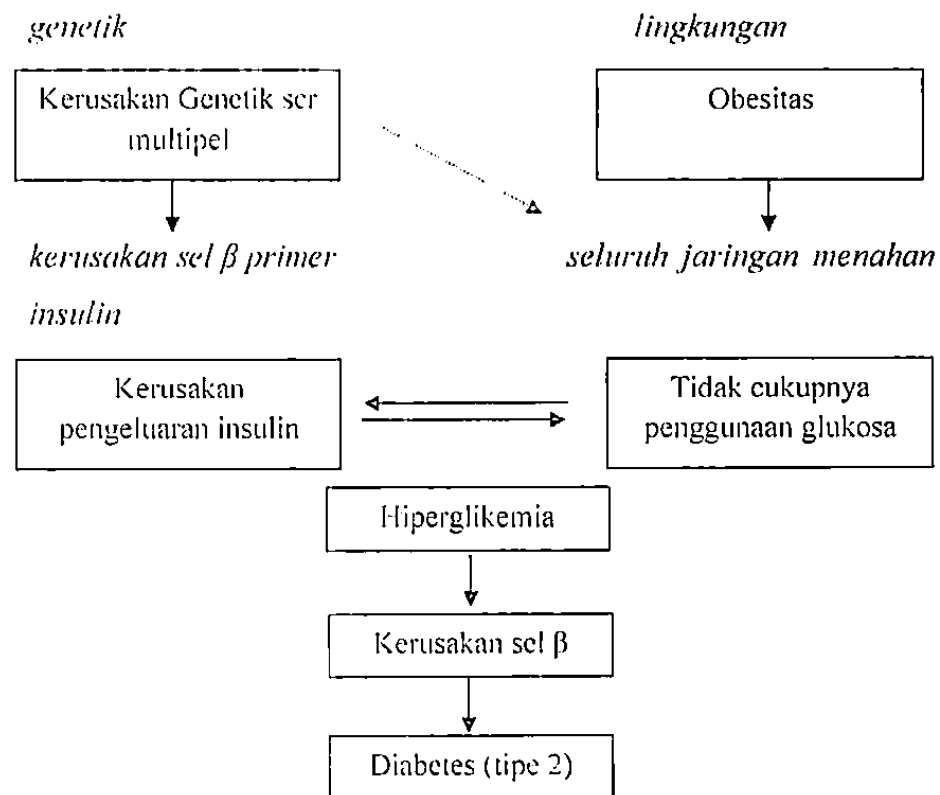
4) Diabetes Gestasional

Merupakan diabetes yang timbul selama kehamilan. Ibu yang mengalami diabetes gestasional akan memiliki resiko menderita DM tipe 2 di masa yang akan datang.

d) Patofisiologi

Defisiensi insulin, gangguan pengeluaran insulin oleh sel beta pankreas, reseptor insulin inadkuat atau rusak, atau produksi insulin tidak aktif atau insulin dirusak sebelum digunakan dapat menyebabkan terjadinya hiperglikemia pada DM (Güven *et al.*, 2004).

Penderita DM tidak dapat mempertahankan kadar glukosa plasma puasa yang normal, atau toleransi glukosa setelah makan karbohidrat. Hiperglikemia parah akan menimbulkan glukosuria yang akan mengakibatkan diuresis osmotik yang meningkatkan pengeluaran kemih (poliuria) dan timbul rasa haus (polidipsia). Penderita mengalami keseimbangan kalori negatif dan berat badan berkurang akibat glukosuria. Kehilangan kalori mengakibatkan peningkatan rasa lapar (polifagia) (Scheingart, 1994).



Gambar 2. Patogenesis Diabetes Tipe 2 (Kumar *et al.*, 2003)

#### e) Komplikasi

Komplikasi DM dapat dibagi menjadi 2 kategori yaitu komplikasi metabolik akut dan komplikasi vaskuler jangka panjang atau kronis (Schteingart, 2006). Komplikasi akut DM antara lain ketoasidosis diabetik dan status hiperglikemik hiperosmolar. Kedua gangguan ini berhubungan dengan defisiensi insulin dan abnormalitas asam-basa (Braunwald, 2008).

Komplikasi kronik DM dapat dibagi menjadi komplikasi nonvaskular dan vaskular. Komplikasi nonvaskular termasuk diantaranya gastroparesis, infeksi, dan perubahan kulit. Komplikasi

... .. komplikasi mikrovaskuler

(retinopati, neuropati, dan nefropati) dan komplikasi makrovaskular (penyakit arteri koroner, penyakit arteri perifer, dan penyakit cerebrovaskular) (Braunwald, 2008).

Pada populasi diabetes, insiden penyakit arteri koroner berhubungan dengan durasi diabetes dan kontrol glukosa darah, dan patogenesisnya melibatkan disfungsi endotelial, peningkatan peroksidasi lipoprotein, peningkatan inflamasi, dan kelaianan metabolik yang berkaitan (Braunwald, 2008).

Penderita diabetes lebih sering terserang infark miokard dengan ukuran infark lebih besar, penyakit arteri koroner lebih berat, dan komplikasi postinfark lebih banyak, termasuk gagal jantung, syok, dan meninggal, dibandingkan penderita nondiabetes. Penyakit arteri koroner merupakan penyebab utama kematian pada penderita DM (Braunwald, 2008).

Tanda komplikasi makrovaskular DM adalah aterosklerosis yang cepat pada aorta dan arteri besar dan sedang. Infark miokard yang disebabkan oleh aterosklerosis arteri koroner merupakan penyebab utama kematian pada penderita diabetes (Kumar *et al.*, 2007.).

### 3. Neutrofil

Leukosit merupakan sel darah putih yang tidak berwarna dan mampu bergerak secara ameboid. Terdapat tipe yang berbeda dan diklasifikasikan

... (basofil, eosinofil, dan

neutrofil) dan agranular (limfosit dan monosit), dan disebut juga sel darah putih ((Dorland, 2002)). Leukosit terlibat dalam pertahanan selular dan humoral dari organisme terhadap benda asing (Junquiera *et al.*, 1998). Lawrence seperti yang dikutip Sinta (1999), jumlah leukosit total pada orang dewasa  $3-4 \times 10^9/L$ , dan leukopenia  $<3.0 \times 10^9/L$ .

Neutrofil dikenal sebagai leukosit polimorfonuklear (PMN). Jumlah neutrofil sekitar 65% dari total leukosit yang bersirkulasi. Neutrofil matur mengandung berbagai macam enzim (seperti hidrolase, protease lipase dan fosfatase), partikel-partikel antimikroba serta lisosom yaitu paket enzim yang terikat membran yang dihasilkan selama pematangan sel (Wilson, 2005).

Neutrofilia adalah suatu keadaan dimana jumlah neutrofil lebih dari  $7,5 \times 10^9/L$  dalam darah tepi. Penyebab biasanya adalah infeksi bakteri, keracunan bahan kimia dan logam berat, gangguan metabolik seperti uremia, nekrosis jaringan, kehilangan darah dan kelainan mieloproliferatif. Banyak faktor yang mempengaruhi respon neutrofil terhadap infeksi, seperti penyebab infeksi, virulensi kuman, respon penderita, luas peradangan, dan pengobatan. Rangsangan yang menimbulkan neutrofilia dapat mengakibatkan dilepasnya granulosit muda keperedaran darah dan keadaan ini disebut pergeseran ke kiri atau *shift to the left* (Dharma *et al*

---

#### 4. Peran neutrofil pada Infark Miokard Akut dengan Diabetes Mellitus

Inflamasi tidak hanya menimbulkan komplikasi sindrom koroner akut, tetapi juga merupakan penyebab utama dalam proses terjadinya dan progresifitas aterosklerosis. Berbagai pertanda inflamasi telah ditemukan di dalam lesi aterosklerosis antara lain sitokin dan *growth factors* yang dilepaskan oleh makrofag dan *T cells*. Pelepasan sitokin lebih banyak terjadi pada penderita DM, karena peningkatan dari berbagai proses yang mengaktivasi makrofag (dan pelepasan sitokin) antara lain oksidasi dan glioksidasi protein dan lipid (Alwi, 2006).

Menurut Baron *et al.*, (2001). peningkatan kadar leukosit  $>12 \times 10^9/L$  akan meningkatkan resiko Kematian 2 kali lebih tinggi dibandingkan dengan mereka yg memiliki kadar leukosit  $6 \times 10^9/L - 12 \times 10^9/L$  dan 3 kali lebih tinggi daripada mereka yang memiliki kadar leukosit  $<6 \times 10^9/L$ .

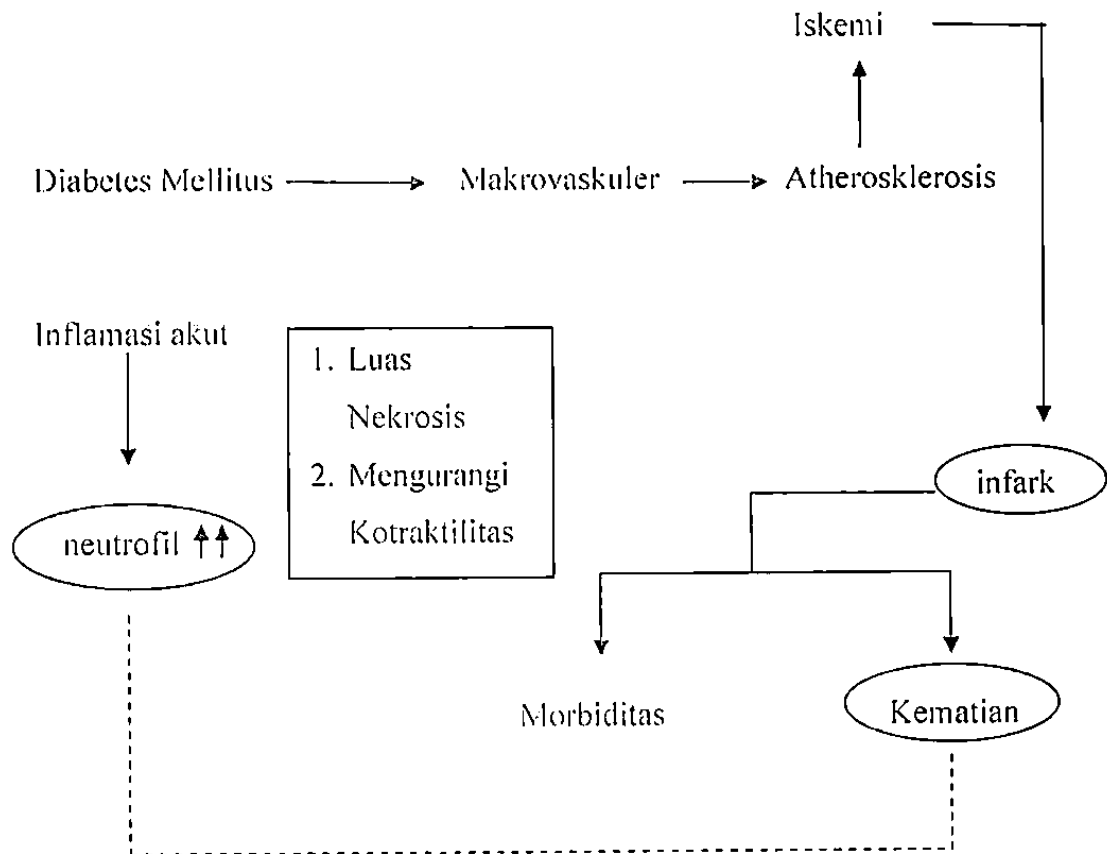
Blum, Sheiman dan Hasin (2002) mengemukakan bahwa ada tiga mekanisme dimana neutrofil memiliki peranan pada lesi mikrovaskuler, yaitu tekanan yang ditimbulkan oleh sumbatan neutrofil pada mikrovaskuler, aliran neutrofil yang abnormal, dan lesi sel endotel yang disebabkan oleh neutrofil dan produk yang dilepaskannya (senyawa oksigen toksik, enzim proteolitik, dan oksidan dengan aksi lama).

Diameter eritrosit dan neutrofil lebih besar dari diameter kapiler dan sel-sel darah yang mengalir merupakan inti dari perfusi mikrovaskuler. Neutrofil dapat menekan aliran darah sehingga alirannya menjadi tidak

memiliki bentuk sferis, neutrofil lebih kaku daripada eritrosit dan viskositas sitoplasmanya rata-rata 1000 kali dari sel darah merah sehingga neutrofil 100 kali lebih lambat memasuki kapiler dibandingkan eritrosit. Akibatnya, aliran neutrofil yang melalui kapiler mengalir dengan lambat terkadang berhenti dan dapat menghentikan aliran darah. Sumbatan aliran kapiler oleh neutrofil sering terjadi meskipun dalam keadaan tekanan tinggi atau aliran darah yang normal (Blum *et al.*, 2002).

Peran neutrofil pada reperfusi iskemik dalam uji hewan menunjukkan bahwa jumlah neutrofil berkaitan dengan Kematian IMA. Pada reperfusi iskemik dalam uji hewan yang dilakukan oleh Barron *et al.*, (2001), neutrofil muncul dan memicu perluasan infark. Pada IMA dengan uji hewan anjing, penurunan neutrofil berhubungan dengan penurunan ukuran infark. Mekanisme bagaimana neutrofil menyebabkan kerusakan ini masih belum jelas diketahui. Engler *et al.*, (1983) telah mendokumentasikan bahwa reperfusi yang terjadi pada prolonged ischemia memicu sumbatan kapiler oleh neutrofil secara progresif dan fenomena tidak adanya aliran. Sumbatan ini merupakan bagian dari ikatan neutrofil dengan endotel yang mengalami iskemik melalui reseptor integrin CD11b/CD18 (Mac-1) neutrofil. Tiga uji hewan menunjukkan bahwa pengobatan IMA dengan menggunakan antibodi terhadap reseptor CD18

## B. Kerangka Konsep



## C. Hipotesis penelitian

Terdapat hubungan antara angka neutrofil sebagai faktor prediktor

terhadap morbiditas dan mortalitas pada pasien dengan Diabetes mellitus