

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Sindrom Koroner Akut

2.1.1. Definisi

Sindrom koroner akut (SKA) merupakan istilah medis yang mencakup beberapa kondisi yaitu *unstable angina pectoris* (UAP) dan infark miokard akut (IMA) yang kembali dibagi menjadi *ST-elevation myocardial infarction* (STEMI) serta *non-ST elevation myocardial infarction* (NSTEMI). SKA adalah salah satu bentuk dari penyakit jantung koroner (PJK). Beberapa jenis PJK dapat bersifat asimtomatik, namun SKA selalu bersifat simtomatik. Gejala utama yang dapat menyebabkan seseorang dicurigai SKA adalah rasa tidak nyaman di dada secara tiba-tiba yang sering digambarkan sebagai rasa sakit, tertekan, sesak, atau terbakar. Gejala lain yang serupa dengan nyeri dada termasuk sesak nafas, nyeri epigastrik, atau nyeri di lengan kiri.^{11,12}

Diagnosis UAP umumnya ditegakkan berdasarkan presentasi klinis. *Stable angina pectoris* dicirikan dengan rasa tidak nyaman pada dada atau lengan yang terjadi akibat stres atau kelelahan yang akan hilang setelah istirahat 5 hingga 10 menit dan/atau penggunaan nitrogliserin sublingual. UAP didefinisikan sebagai angina pektoris atau rasa tidak nyaman akibat gangguan iskemik yang serupa dengan setidaknya salah satu dari tiga ciri-ciri, yaitu terjadi ketika beristirahat dan dapat berlangsung selama lebih dari 10 menit, bergejala berat dengan onset baru (dalam 4 hingga 6 minggu), dan/atau terjadi dengan pola *crescendo* (gejala bertambah lebih berat, lama, atau sering setiap terjadi serangan).¹³

IMA atau yang lebih dikenal dengan istilah serangan jantung adalah kondisi yang disebabkan oleh terhentinya aliran darah secara total atau parsial ke bagian tertentu pada miokardium. Penderita IMA biasanya mengeluh rasa tidak nyaman seperti nyeri dan rasa diberi tekanan pada bagian dada yang bisa menjalar ke leher, rahang, bahu, ataupun lengan. IMA dapat diidentifikasi dengan perubahan hasil EKG dan peningkatan *biomarker* seperti troponin, yang tidak ditemukan pada kasus UAP.

Perbedaan UAP dan NSTEMI menurut pedoman *American Heart College of Cardiology (ACC)* dan *American Heart Association (AHA)* adalah apakah iskemia yang timbul cukup berat sehingga dapat menyebabkan kerusakan pada otot jantung, sehingga keberadaan petanda kerusakan otot jantung dapat diperiksa.¹⁴

STEMI biasanya terjadi akibat aliran pembuluh darah koroner yang berkurang secara tiba-tiba setelah terjadi oklusi arteri koroner akibat aterosklerosis. Stenosis arteri koroner derajat tinggi yang perlahan berkembang umumnya tidak menyebabkan STEMI karena perkembangan jaringan kolateral seiring waktu. STEMI terjadi ketika trombus arteri koroner terbentuk dengan cepat di situs cedera vaskular. STEMI paling sering terjadi apabila permukaan plak aterosklerotik mengalami gangguan dan kondisi pembuluh darah sesuai untuk memulai trombogenesis.¹⁵

Berdasarkan hasil EKG, IMA dapat dibagi menjadi dua kelompok:

- a. *Non ST-elevated myocardial infarction (NSTEMI)*, di mana pasien mengalami rasa tidak nyaman pada dada tanpa ditemukannya elevasi segmen ST persisten. Perubahan EKG pada kondisi ini adalah selain dari

peningkatan segmen ST persisten selama lebih dari 20 menit atau bahkan gambaran EKG normal. Penegakan diagnosis dapat dilakukan dengan pemeriksaan *biomarker* jantung apabila didapatkan gambaran EKG normal.

- b. *ST-elevated myocardial infarction* (STEMI), di mana pasien mengalami rasa tidak nyaman pada dada yang disertai dengan elevasi segmen ST yang persisten selama lebih dari 20 menit. Kondisi ini biasanya mengindikasikan terjadinya oklusi koroner total atau subtotal yang akut.

EKG harus diulang 10-20 menit kemudian apabila EKG awal tidak menunjukkan kelainan atau hanya menunjukkan kelainan yang non-diagnostik sementara nyeri dada masih berlanjut. Pasien harus diobservasi selama 12-24 jam dengan pengulangan EKG setiap terjadi angina berulang atau setidaknya seskali dalam 24 jam jika hasil EKG ulang masih non-diagnostik sedangkan keluhan pasien sangat mengarah kepada SKA.¹²

2.1.2. Epidemiologi

Penyakit kardiovaskular masih menjadi penyebab kematian utama di seluruh dunia meski telah banyak perkembangan dalam diagnosis dan penatalaksanaan SKA, dengan hampir setengah dari kematian ini disebabkan oleh PJK. Secara global, 12% dari kehilangan *disability adjusted life years* (DALY) dapat dikaitkan dengan penyakit jantung iskemik. Pemeriksaan troponin sensitivitas tinggi sudah semakin sering digunakan sehingga mempermudah algoritma diagnostik pada pasien suspek NSTEMI.¹⁶

Data dari Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Indonesia pada tahun 2018 menemukan bahwa prevalensi SKA di Indonesia

adalah sebesar 1,5%. Sementara itu, data dari WHO pada tahun 2015 menunjukkan bahwa angka kematian akibat SKA di Indonesia berkontribusi terhadap 17,7 juta dari 39,5 juta kematian akibat penyakit tidak menular. Kondisi ini dipengaruhi oleh beberapa faktor, antara lain dari segi sosiodemografi pasien, kemampuan tenaga kesehatan, ketersediaan fasilitas kesehatan, maupun pemerintah. Ketika suatu negara berubah dari ekonomi agraris menuju ekonomi industri, akan terjadi peningkatan faktor risiko yang dapat diimbangi dengan kenaikan kualitas kesehatan bagi penduduknya. Keseimbangan antara kenaikan faktor risiko dan fasilitas kesehatan dapat membuahkan hasil yang bervariasi bagi prevalensi SKA. Faktor lainnya adalah perbedaan predisposisi genetik, di mana sindrom metabolik menjadi faktor risiko mayor terhadap penyakit jantung.¹⁷

2.1.3. Patofisiologi

Sebagian besar dari kasus SKA adalah manifestasi akut dari kerusakan atau pecahnya plak ateroma dalam arteri koroner yang disebabkan oleh perubahan dalam komposisi plak dan penipisan lapisan fibrosa yang menutupinya. Kejadian ini memicu agregasi trombosit dan aktivasi mekanisme koagulasi sehingga menghasilkan trombus yang kaya trombosit. Trombus ini dapat menutupi arteri koroner secara total atau sebagian, dan juga dapat membentuk mikroemboli untuk menyumbat pembuluh darah koroner yang lebih distal. Pelepasan zat vasoaktif juga terjadi yang menyebabkan vasokonstriksi sehingga memperparah gangguan pada aliran darah koroner dan menyebabkan iskemia miokard. Suplai oksigen yang terhenti selama sekitar 20 menit dapat menyebabkan miokardium mengalami nekrosis.¹²

IMA tidak selalu terjadi karena penyumbatan total pada arteri koroner. Sumbatan parsial yang dikombinasikan dengan

vasokonstriksi dinamis juga bisa memicu terjadinya kondisi iskemia dan nekrosis jaringan miokardium. Iskemia ini selain menyebabkan nekrosis juga mengganggu fungsi kontraktilitas miokardium melalui proses yang dikenal sebagai *hibernating* dan *stunning*, serta menyebabkan disritmia dan perubahan bentuk, ukuran, dan fungsi ventrikel. Miokardium yang *hibernating* adalah miokardium iskemik yang disuplai oleh arteri koroner yang menyempit yang mana sel iskemik tersebut masih dapat digunakan namun kontraksinya menurun secara kronis, sedangkan miokardium yang mengalami *stunning* adalah miokardium yang masih bisa digunakan yang diselamatkan oleh reperfusi koroner yang menunjukkan disfungsi pascaiskemik berkepanjangan setelah perfusi ulang. SKA pada beberapa kasus juga disebabkan oleh penyumbatan dinamis akibat spasme lokal arteri koroner epikardial. Penyempitan arteri koroner ini, tanpa spasme ataupun trombus, dapat diakibatkan oleh progresi pembentukan plak atau restenosis setelah intervensi koroner perkutan. Beberapa faktor eksternal seperti anemia, hipotensi, tirotoksikosis, takikardia, dan demam bisa memicu terjadinya sindrom koroner akut pada individu yang telah memiliki plak aterosklerosis^{12,18}

2.1.4. Pemeriksaan Fisik

Pasien dengan iskemia miokard dapat mengalami nyeri dada atau angina yang tipikal atau atipikal. Keluhan angina tipikal digambarkan dengan perasaan tertekan oleh beban berat di daerah retrosternal yang bisa menjalar ke lengan kiri, leher, area interskapular, rahang, bahu, atau epigastrium. Durasi keluhan ini bisa beragam, dari hanya beberapa menit (intermiten) hingga lebih dari 20 menit (persisten).

Gejala angina tipikal biasanya disertai gejala lain seperti diaforesis (keringat dingin), mual/muntah, nyeri abdominal, sesak napas, dan pingsan. UAP bisa ditandai dengan nyeri di lokasi yang sama dengan angina tipikal, gangguan pencernaan, sesak napas, atau kelemahan mendadak. UAP lebih sering ditemukan pada pasien berusia lebih muda (25-40 tahun) atau lebih tua (>75 tahun), perempuan, penderita diabetes, gagal ginjal kronis, atau demensia.

Diagnosis SKA lebih pasti apabila keluhan ditemukan pada pasien dengan ciri-ciri berikut:

- a. Laki-laki
- b. Memiliki riwayat penyakit aterosklerosis non-koroner
- c. Memiliki penyakit jantung koroner berdasarkan riwayat mengalami infark miokard, operasi *bypass* koroner, atau intervensi koroner perkutan
- d. Memiliki faktor risiko seperti hipertensi, usia, merokok, diabetes mellitus, dislipidemia, dan riwayat penyakit jantung koroner dini dalam keluarga.

Nyeri dengan presentasi berikut bukan karakteristik iskemia miokard atau disebut sebagai nyeri dada non-kardiak.¹²

- a. Nyeri pleuritik (nyeri tajam yang terkait dengan pernapasan atau batuk).
- b. Nyeri abdomen bagian tengah atau bawah.
- c. Nyeri dada yang lokasinya dapat ditunjuk dengan satu jari, terutama di daerah apeks ventrikel kiri atau pertemuan kostokondral.
- d. Nyeri dada yang dipicu oleh gerakan tubuh atau palpasi.
- e. Nyeri dada dengan durasi hanya beberapa detik.
- f. Nyeri dada yang menjalar ke ekstremitas bawah.

2.1.5. Pemeriksaan Spesifik

2.1.5.1. Elektrokardiogram

Pasien yang datang dengan keluhan nyeri dada atau gejala lain yang mengarah kepada iskemia harus segera menjalani pemeriksaan EKG 12 sadapan. Sadapan V3R, V4R, serta V7-V9 disarankan untuk direkam pada semua pasien yang menunjukkan perubahan EKG yang mengindikasikan iskemia dinding inferior. Pasien angina dengan hasil EKG awal non-diagnostik, sadapan V7-V9 juga harus direkam. Idealnya, EKG dilakukan dalam waktu 10 menit setelah pasien tiba di unit gawat darurat dan diulangi setiap angina muncul kembali. Berbagai gambaran EKG yang mungkin terlihat pada pasien dengan keluhan angina antara lain normal, non-diagnostik, *left bundle branch block* (LBBB) baru/persangkaan baru, elevasi segmen ST yang persisten (lebih dari 20 menit) maupun tidak persisten, atau depresi segmen ST dengan atau tanpa inversi gelombang T.¹²

2.1.5.2. Biomarkers

Pasien UAP yang didapatkan mengalami peningkatan *biomarker* nekrosis, seperti CK-MB dan troponin (penanda nekrosis miokardial yang lebih spesifik dan sensitif), memiliki risiko lebih tinggi terhadap kematian atau infark miokard berulang. *Biomarker* yang meningkat ini merupakan pembeda dari pasien UAP dan NSTEMI. Pasien tanpa riwayat iskemia miokard terdahulu yang jelas dilaporkan dapat mengalami peningkatan troponin dalam jumlah yang kecil. Peningkatan troponin ini dapat diakibatkan gagal jantung kongestif, miokarditis, emboli pulmoner, ataupun hasil positif palsu. Oleh karena itu, pada

pasien dengan riwayat medis yang tidak jelas, peningkatan kecil troponin bukan merupakan diagnostik SKA.

2.1.5.3. Ekokardiografi

Pemeriksaan ekokardiografi transtorakal pada kondisi istirahat bisa memberikan informasi mengenai fungsi ventrikel kiri dan berguna untuk menegaskan diagnosis banding. Beberapa kondisi yang dapat diidentifikasi melalui ekokardiografi antara lain stenosis aorta, kardiomiopati hipertrofik, atau diseksi aorta. Pada kondisi iskemia, hipokinesia atau akinesia segmental dinding ventrikel kiri bisa terlihat dan akan kembali normal ketika iskemia berakhir.

Multislice Computed Tomography (MSCT) kardiak dapat digunakan untuk menyingkirkan penyakit jantung koroner pada pasien dengan kemungkinan penyakit jantung koroner rendah hingga menengah. MSCT kardiak juga dapat digunakan sebagai alternatif apabila hasil pemeriksaan troponin dan EKG tidak meyakinkan.¹²

2.1.5.4. Pemeriksaan Invasif (Angiografi Koroner)

Pemeriksaan angiografi koroner berguna untuk mengidentifikasi keberadaan dan menentukan tingkat keparahan PJK. Oleh karena itu, pemeriksaan ini dianjurkan untuk segera dilakukan pada pasien dengan risiko tinggi dan diagnosis banding yang masih tidak jelas. Hasil angiografi koroner yang umum dapat berupa ditemukannya eksentrisitas, batas yang ireguler, ulserasi, penampakan yang tidak jelas, dan *filling defect* yang menunjukkan kemungkinan adanya trombus intrakoroner.¹²

2.1.5.5. Pemeriksaan Laboratorium

Selain *biomarker* jantung, beberapa pemeriksaan laboratorium yang diperlukan untuk menegakkan diagnosis SKA antara lain tes darah rutin, gula darah sewaktu, status elektrolit, koagulasi darah, tes fungsi ginjal, dan panel lipid. Penting untuk diingat bahwa pelaksanaan pemeriksaan laboratorium tidak boleh menghambat atau menunda pelaksanaan terapi sindrom koroner akut.¹²

2.1.5.6. Pemeriksaan Foto Polos Dada

Pada kondisi gawat darurat, pasien tidak diizinkan meninggalkan ruang gawat darurat, sehingga pemeriksaan rontgen dada harus dilakukan di tempat menggunakan alat portabel. Pemeriksaan rontgen dada dilakukan dengan tujuan membantu menegakkan diagnosis banding serta mengidentifikasi komplikasi dan penyakit penyerta.

Integrasi informasi yang diperoleh dari anamnesis, pemeriksaan fisik, EKG, *biomarker*, dan rontgen dada memungkinkan pengelompokan diagnosis awal bagi pasien dengan keluhan nyeri dada menjadi non-kardiak, angina stabil, kemungkinan SKA, dan definitif SKA.¹²

Kemungkinan SKA adalah dengan gejala dan tanda:¹²

- a. Nyeri dada yang cocok dengan angina atipikal selama evaluasi di ruang gawat darurat.
- b. EKG normal atau non-diagnostik.
- c. *Biomarker* jantung normal.

Definitif SKA adalah dengan gejala dan tanda:¹²

- a. Angina tipikal
- b. EKG dengan gambaran elevasi yang diagnostik untuk infark miokard akut dengan elevasi segmen ST, depresi

ST atau inversi T yang mengindikasikan iskemia miokard, atau LBBB baru/persangkaan baru.

c. Peningkatan *biomarker* jantung.

2.2. Dislipidemia

2.2.1. Definisi

Lipid seperti kolesterol atau trigliserida, yang diserap dari usus, diangkut ke seluruh tubuh melalui lipoprotein untuk digunakan sebagai energi, produksi steroid, atau produksi asam empedu. Beberapa komponen utama dalam proses ini antara lain kolesterol, *low-density lipoprotein cholesterol* (LDL-C), trigliserida, dan *high-density lipoprotein* (HDL).¹⁹

Dislipidemia merupakan suatu gangguan pada metabolisme lipid yang ditandai dengan naik atau turunnya fraksi lipid dalam plasma. Gangguan ini termasuk peningkatan kadar kolesterol total, LDL, trigliserida, serta penurunan HDL.²⁰

Dislipidemia dapat diklasifikasikan menjadi 5 kategori berbeda menurut fenotip Frederickson. Fenotip I merupakan abnormalitas kilomikron yang menyebabkan trigliserida lebih dari 99 persentil. Fenotip IIa terutama meliputi abnormalitas kolesterol LDL dan menyebabkan konsentrasi kolesterol total lebih dari 90 persentil dan kemungkinan apolipoprotein B lebih dari 90 persentil. Fenotip IIb terdiri dari abnormalitas LDL dan kolesterol *very-low-density lipoprotein* (VLDL) yang akan menyebabkan kolesterol total dan/atau trigliserida lebih dari 90 persentil dan apolipoprotein lebih dari 90 persentil. Fenotip III merupakan abnormalitas dari sisa VLDL dan kilomikron yang menimbulkan peningkatan kolesterol total dan trigliserida lebih dari 90 persentil. Fenotip IV umumnya adalah ketika terdapat abnormalitas VLDL dan menyebabkan kolesterol total lebih dari 90 persentil. Fenotip V adalah ketika

kilomikron dan VLDL abnormal serta trigliserida lebih dari 99 persentil.¹⁹

Menurut *American Heart Association* (AHA), nilai normal dari profil lipid adalah:²¹

Tabel 2.1. Nilai normal profil lipid.²¹

Profil Lipid	Kategori	Nilai
Kolesterol Total	Normal	<200 mg/dL
	<i>Borderline</i> tinggi	200-239 mg/dL
	Tinggi	≥240 mg/dL
Trigliserida puasa	Normal	<150 mg/dL
	<i>Borderline</i> tinggi	150-199 mg/dL
	Tinggi	200-499 mg/dL
	Sangat tinggi	≥500 mg/dL
LDL	Normal	<100 mg/dL
	Hampir optimal	100-129 mg/dL
	<i>Borderline</i> tinggi	130-159 mg/dL
	Tinggi	160-189 mg/dL
	Sangat tinggi	≥190 mg/dL
HDL	Rendah untuk laki-laki	<40 mg/dL
	Rendah untuk perempuan	<50 mg/dL
	Tinggi	≥60 mg/dL

2.2.2. Kolesterol, Trigliserida, dan Lipoprotein

Kolesterol adalah molekul lipofilik yang esensial bagi kehidupan. Kolesterol berfungsi antara lain sebagai komponen membran sel, sebagai molekul prekursor dalam sintesis vitamin D, berbagai hormon steroid seperti kortisol, aldosteron, dan androgen, serta hormon seks seperti testosteron, estrogen, dan progesteron. Kolesterol juga berperan sebagai salah satu unsur dalam garam empedu yang penting pada untuk pencernaan dan penyerapan vitamin A, D, E, dan K. Trigliserida adalah ester asam lemak dari gliserol dan mewakili komponen lipid utama dari lemak dietari. Kolesterol diangkut melalui darah bersama trigliserida di dalam partikel lipoprotein (HDL, IDL, LDL, VLDL, dan kilomikron) karena sifatnya yang lipofilik.^{22,23}

Lipoprotein adalah partikel kompleks dengan inti hidrofobik yang terdiri dari lipid non-polar, utamanya kolesterol ester dan trigliserida, yang dikelilingi oleh membran hidrofilik terdiri dari apolipoprotein, kolesterol bebas, dan fosfolipid. Plasma lipoprotein dibagi menjadi 7 kelas berdasarkan komposisi lipid, ukuran, dan jenis apolipoprotein yang ada.²⁴

Tabel 2.2. Klasifikasi lipoprotein.⁹

Lipoprotein	Densitas (g/ml)	Ukuran (nm)	Lipid mayor	Apoprotein mayor
Kilomikron	<0,930	75-1200	Trigliserida	Apo B-48, Apo C, Apo E, Apo A-I, A-II, A-IV
Sisa kilomikron	0,930- 1,006	30-80	Trigliserida Kolesterol	Apo B-48, Apo E
VLDL	0,930- 1,006	30-80	Trigliserida	Apo B-100, Apo E, Apo C
IDL	1,006- 1,019	25-35	Trigliserida Kolesterol	Apo B-100, Apo E, Apo C
LDL	1,019- 1,063	18-25	Kolesterol	Apo B-100
HDL	1,063- 1,210	5-12	Kolesterol Fosfolipid	Apo A-I, Apo A-II, Apo C, Apo E
Lp (a)	1,055- 1,085	~30	Kolesterol	Apo B-100, Apo (a)

Kilomikron, yang diproduksi di usus, adalah partikel yang kaya akan trigliserida dan berperan mengangkut trigliserida dan kolesterol menuju hati dan jaringan perifer. Partikel ini mengandung apolipoprotein A-I, A-II, A-IV, A-V, B-48, C-II, C-III, dan E. Apo B-48 merupakan protein struktural inti dan terdapat satu molekul Apo B-48 pada setiap partikel kilomikron. Variasi ukuran kilomikron

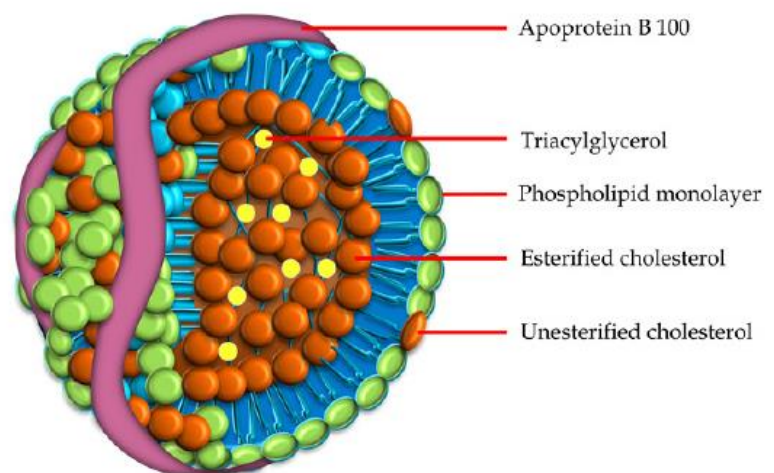
bergantung dari lemak yang dicerna. Makanan kaya lemak akan menyebabkan terbentuknya partikel kilomikron yang lebih besar karena banyaknya jumlah trigliserida yang diangkut dibandingkan dengan kondisi puasa yang menyebabkan kecilnya partikel kilomikron yang terbentuk karena kurangnya jumlah trigliserida yang diangkut. Trigliserida yang dihilangkan dari kilomikron oleh lipoprotein lipase di jaringan perifer akan menyisakan sisa kilomikron. Sisa kilomikron ini lebih kaya akan kolesterol dan bersifat pro-aterogenik dibandingkan dengan kilomikron.

Very low-density lipoprotein (VLDL) adalah apolipoprotein kaya akan trigliserida yang diproduksi oleh hati. VLDL mengandung apolipoprotein B-100, C-I, C-II, C-III, dan E. Apo B-100 adalah protein struktural inti dan terdapat 1 partikel Apo B-100 pada setiap partikel VLDL. Seperti kilomikron, ukuran VLDL bervariasi tergantung dari jumlah trigliserida di dalam partikel tersebut. Ketika produksi trigliserida di dalam hati meningkat, partikel VLDL yang disekresi akan besar. Ukuran partikel VLDL secara umum lebih kecil dari kilomikron.

Intermediate-density lipoprotein (IDL) atau sisa VLDL dibentuk akibat pembuangan trigliserida dari VLDL oleh jaringan otot dan adiposa. Partikel IDL kaya akan kolesterol dan mengandung apolipoprotein B-100 dan E. IDL juga bersifat pro-aterogenik.

Low-density lipoprotein (LDL) berasal dari partikel VLDL dan IDL dan lebih kaya lagi akan kolesterol. LDL mengandung mayoritas kolesterol dalam peredaran. Apolipoprotein dominan dalam LDL adalah B-100 dan terdapat satu molekul Apo B-100 pada setiap LDL (gambar 2.1). LDL terdiri dari suatu spektrum partikel dengan ukuran dan densitas yang bervariasi. Partikel LDL berukuran kecil ditemukan dalam jumlah yang banyak pada kondisi hipertrigliseridemia, HDL rendah, obesitas, diabetes tipe 2 (seperti

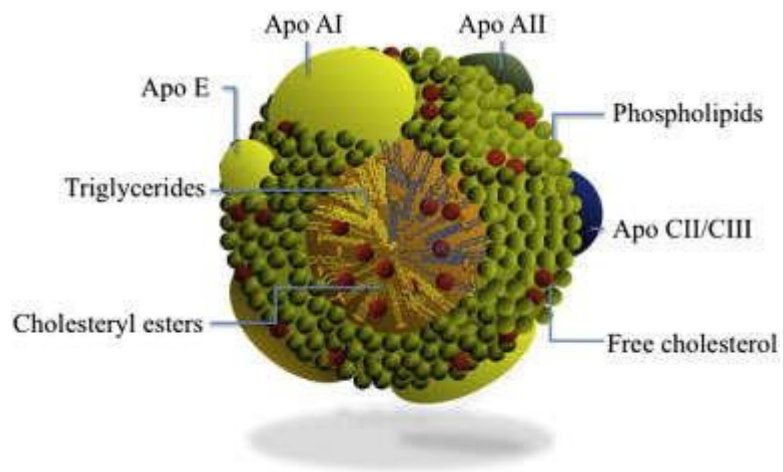
pada sindrom metabolik), serta pada kondisi infeksi dan radang. Partikel LDL berukuran kecil ini bersifat lebih pro-aterogenik daripada partikel LDL berukuran besar karena beberapa alasan. Partikel LDL kecil memiliki afinitas yang lebih rendah terhadap reseptor LDL yang menyebabkan waktu retensi lebih lama di sirkulasi darah. Partikel LDL kecil juga lebih mudah masuk melewati dinding arteri dan lebih mengikat kepada proteoglikan intra-arteri. Alasan terakhir adalah partikel LDL kecil lebih rentan terhadap oksidasi yang menyebabkan peningkatan *uptake* oleh makrofag.



Gambar 2.1. Struktur LDL.²⁵

High-density lipoprotein (HDL) berperan penting dalam peredaran balik kolesterol dari jaringan perifer menuju hati yang merupakan salah satu kemungkinan mekanisme yang menyebabkan HDL berpotensi bersifat anti-aterogenik. HDL memiliki sifat antioksidan, antiradang, antitrombotik, dan antiapoptotik yang berkontribusi terhadap kemampuan HDL menghambat aterosklerosis. Partikel HDL kaya akan kolesterol dan fosfolipid. HDL mengandung apolipoprotein A-I, A-II, A-IV, C-I, C-II, C-III, dan E. Apolipoprotein dominan pada HDL adalah Apo A-I dan setiap

partikel HDL bisa memiliki beberapa molekul Apo A-I (gambar 2.2).²⁴



Gambar 2.2. Struktur HDL.²⁶

Partikel HDL bersifat sangat heterogen dan dapat diklasifikasikan berdasarkan densitas, ukuran, isi, atau komposisi apolipoprotein.²⁴

Tabel 2.3. Klasifikasi HDL.⁹

Metode klasifikasi	Jenis HDL
<i>Density gradient ultracentrifugation</i>	HDL ₂ , HDL ₃ , <i>very high-density</i> HDL
<i>Nuclear magnetic resonance</i>	Besar, sedang, dan kecil
<i>Gradient gel electrophoresis</i>	HDL 2a, 2b, 3a, 3b, 3c
<i>2-dimensional gel electrophoresis</i>	Pre-beta 1 dan 2, alpha 1, 2, 3, 4
<i>Apolipoprotein composition</i>	Partikel A-I, A-I: Partikel A-II, A-I: Partikel E

Partikel lipoprotein terakhir adalah lipoprotein (a) (Lp(a)). Lp (a) adalah partikel LDL yang mengandung Apo (a) yang terikat pada Apo B-100 melalui ikatan disulfida. Lp (a) mengandung Apo (a) dan Apo B-100 dengan rasio molar 1:1. Ukuran partikel Lp (a) bervariasi tergantung ukuran apolipoprotein (a). Partikel ini bersifat pro-aterogenik.²⁴

2.2.3. Metabolisme Lipid dan Lipoprotein

Keberadaan lipoprotein dan apolipoprotein berperan penting dalam metabolisme lipid dan lipoprotein. Hal lain yang memegang peran penting dalam metabolisme lipid dan lipoprotein adalah enzim dan protein transpor. Selain itu, metabolisme lipid dan lipoprotein juga melibatkan reseptor lipoprotein dan transporter lipid. Metabolisme lipid dan lipoprotein terbagi menjadi 3 jalur, yaitu metabolisme eksogen, metabolisme endogen, dan transpor balik kolesterol (*reverse cholesterol transport*).

Jalur metabolisme eksogen dimulai di usus kecil. Lipase usus menghidrolisis trigliserida dietari menjadi asam lemak bebas dan monoasilgliserol yang kemudian diemulsikan dengan asam empedu, sterol tumbuhan, kolesterol, dan vitamin larut dalam lemak untuk membentuk misel. Kolesterol, sterol tumbuhan, asam lemak, monoasilgliserol, dan vitamin di dalam misel ini kemudian ditranspor ke sel usus. NPC1L1 memfasilitasi penyerapan kolesterol dan sterol tumbuhan dari lumen usus ke sel usus. Kolesterol dan sterol tumbuhan di sel usus dapat diubah menjadi ester sterol oleh ACAT dan dimediasi oleh ABCG5 dan ABCG8.

Asam lemak dan monoasilgliserol yang diserap kemudian digunakan di sel usus untuk sintesis trigliserida. Monoasilgliserol asiltransferasi (MGAT) dan diasilgliserol transferase (DGAT) merupakan enzim kunci pada sintesis trigliserida. MGAT

mengkatalisasi penambahan asam lemak ke monoasilgliserol sementara DGAT mengkatalisasi penambahan asam lemak ke diasilgliserol yang kemudian membentuk trigliserida. Kolesterol pada sel usus mengalami esterisasi menjadi kolesterol ester oleh ACAT. Di retikulum endoplasma sel usus, trigliserida dan kolesterol ester dibungkus menjadi kilomikron. Proses ini membutuhkan sintesis Apo B-48 yang dimediasi oleh MTP. Tidak adanya aktivitas MTP dapat menyebabkan kegagalan pembentukan kilomikron dan VLDL.

Kilomikron yang disintesis di usus kemudian disekresikan menuju limfe dan dibawa melalui duktus thorakalis ke sirkulasi sistemik. LPL disintesis di miosit dan adiposit dan dibawa ke permukaan luminal kapiler. Apo C-II yang dibawa oleh kilomikron mengaktivasi LPL yang menyebabkan hidrolisis trigliserida di kilomikron yang menyebabkan pembentukan asam lemak bebas. Asam lemak ini dapat diambil oleh sel otot dan adiposit dan digunakan sebagai produksi atau penyimpanan energi. Hidrolisis trigliserida dalam kilomikron akan mengurangi ukuran kilomikron dan menyisakan sisa kilomikron yang kaya akan kolesterol ester dan memiliki Apo E. Kilomikron utamanya dihilangkan dari sirkulasi di hati. Apo E pada sisa kilomikron akan mengikat pada reseptor LDL dan reseptor hepatic lainnya sehingga seluruh partikel sisa kilomikron akan diserap oleh hepatosit.

Jalur metabolisme eksogen menghasilkan transfer trigliserida dietari (asam lemak) menuju jaringan otot dan adiposa untuk penggunaan atau penyimpanan energi secara efisien. Pada individu dengan metabolisme lipid normal, jalur ini dapat memindahkan lemak dietari dari usus menuju otot dan adiposa dalam jumlah yang besar (100 gram atau lebih per hari) tanpa meningkatkan level plasma trigliserida.

Jalur metabolisme endogen dimulai dengan pembentukan partikel VLDL. Di hati, MTP memediasi transfer kolesterol dan trigliserida ke Apo B-100 di retikulum endoplasma dalam proses yang serupa dengan pembentukan kilomikron di usus. Kecepatan pembentukan dan ukuran VLDL ditentukan oleh suplai trigliserida yang tersedia.

Di jaringan perifer, trigliserida yang dibawa partikel VLDL dihidrolisis oleh LPL yang menyebabkan pelepasan asam lemak. Partikel VLDL dan kilomikron bersaing untuk dibersihkan oleh sistem LPL. Pembuangan trigliserida oleh LPL dari partikel VLDL menghasilkan sisa VLDL (IDL) yang kaya akan kolesterol ester. Partikel IDL dibuang dari sirkulasi dari hati melalui pengikatan Apo E ke reseptor LDL dan LRP-1. Hanya sebagian dari IDL yang terbuang dari proses ini. Sisa IDL akan dihidrolisis oleh lipase hepatic yang membentuk partikel LDL.

Kecepatan pembersihan LDL dan kecepatan produksi LDL diregulasi oleh jumlah reseptor LDL hepatic, sehingga tingkatan plasma LDL dipengaruhi oleh jumlah reseptor LDL hepatic. Jumlah reseptor LDL yang banyak menyebabkan cepatnya pembersihan LDL sehingga mengurangi tingkatan plasma LDL. Sebaliknya, jumlah reseptor LDL yang sedikit menyebabkan lambatnya pembersihan LDL sehingga meningkatkan tingkatan plasma LDL.⁹

2.3. Hubungan Dislipidemia Terhadap Kejadian Sindrom Koroner Akut

Dislipidemia termasuk salah satu faktor risiko yang lebih signifikan terhadap kejadian SKA dibandingkan faktor risiko lainnya. Dislipidemia merupakan faktor risiko yang dapat dimodifikasi, artinya ada tidaknya dislipidemia pada seseorang bergantung kepada gaya

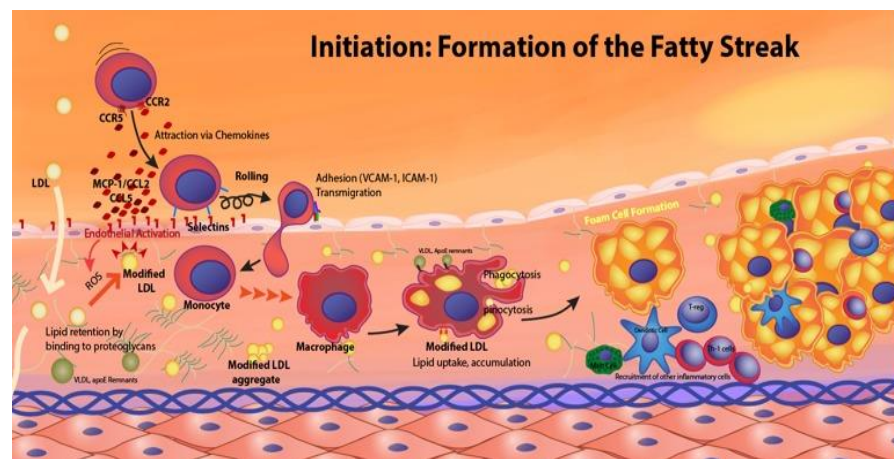
hidupnya. Sebuah studi pada tahun 2020 yang dilakukan untuk melihat pola dan prevalensi dislipidemia pada pasien SKA menunjukkan bahwa dislipidemia sangat prevalen pada pasien dengan angina tidak stabil pada angka 64,3%, diikuti dengan NSTEMI pada angka 48,1% dan STEMI pada angka 45,3%.^{1,7}

Dislipidemia dapat menyebabkan penyempitan dan tersumbatnya arteri koroner. Variasi konsentrasi lipid sangat berpengaruh terhadap risiko penyakit kardiovaskular, dan komponen lipid serta lipoprotein adalah faktor risiko terjadinya aterosklerosis serta prognosis penyakit kardiovaskular pada penderita penyakit arteri koroner. Penurunan kadar HDL serta peningkatan kolesterol total, LDL, dan trigliserida dapat berkontribusi pada proses aterosklerosis. Berdasarkan beberapa penelitian, LDL dianggap sebagai prediktor utama penyakit arteri koroner. LDL akan mengalami oksidasi dalam tubuh kemudian ditangkap oleh makrofag dan menumpuk di pembuluh darah membentuk plak aterosklerosis. HDL berperan membawa kolesterol dari pembuluh darah kembali ke hati untuk dieliminasi, yang membantu mencegah proses aterosklerosis.²⁷

Kadar kolesterol LDL yang tinggi akan menumpuk pada dinding arteri. LDL yang sudah teroksidasi selama di peredaran, ketika berada di dinding arteri, akan memicu sel endotel untuk memanggil monosit yang akan bermigrasi ke dinding arteri. Monosit ini akan berubah menjadi makrofag untuk menelan partikel LDL melalui proses fagositosis. Proses ini akan membentuk *foam cells*, dan akumulasi *foam cells* di satu tempat membentuk *fatty streaks*, bentuk awal dari plak aterosklerotik (gambar 2.3).⁹

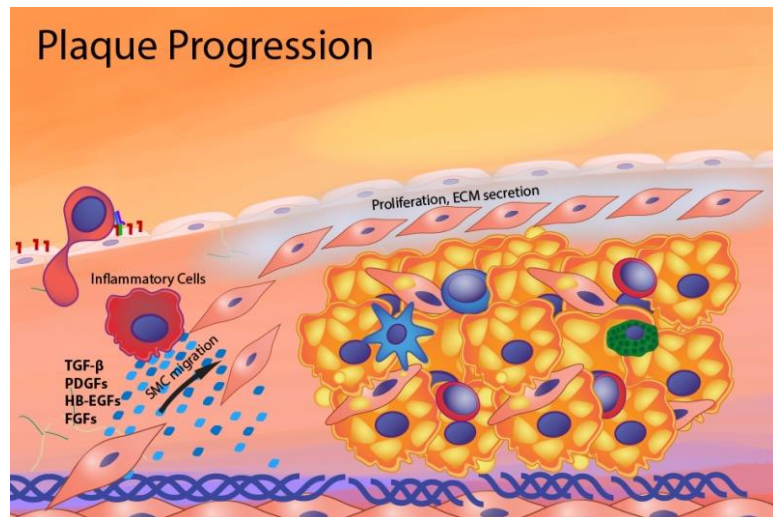
Aterosklerosis adalah penyakit inflamasi dinding arteri yang kronis dan dipicu oleh lipid yang mengarah kepada pembentukan plak multifokal, umumnya pada tempat dengan tegangan geser endotel yang rendah dan memiliki penebalan intima bawaan. Kecepatan progresi

aterosklerosis bervariasi, namun biasanya membutuhkan puluhan tahun agar terbentuk lesi aterosklerotik yang dapat menyebabkan gangguan klinis. Plak aterosklerotik sangat heterogen dalam bentuk dan komposisi, bahkan pada plak yang terletak bersebelahan dan terpapar terhadap faktor risiko sistemik yang sama.²⁸



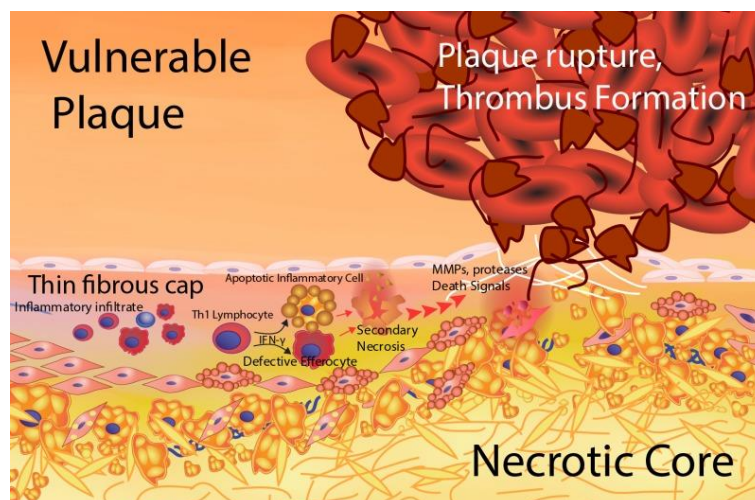
Gambar 2.3. Pembentukan *fatty streak*.⁹

Fatty streak sendiri tidak menyebabkan komplikasi klinis dan bahkan dapat mengalami regresi dengan sendirinya. Namun, regresi ini akan makin tidak mungkin terjadi apabila terjadi infiltrasi sel otot polos. HDL dapat berperan untuk menghambat proliferasi dan produksi kemokin dari sel otot polos. Otot polos yang berakumulasi akan membentuk suatu katup berserat yang terdiri dari kolagen, proteoglikan, dan elastin yang menutupi *fatty streak* (Gambar 2.4).



Gambar 2.7. Progresi plak aterosklerotik.⁹

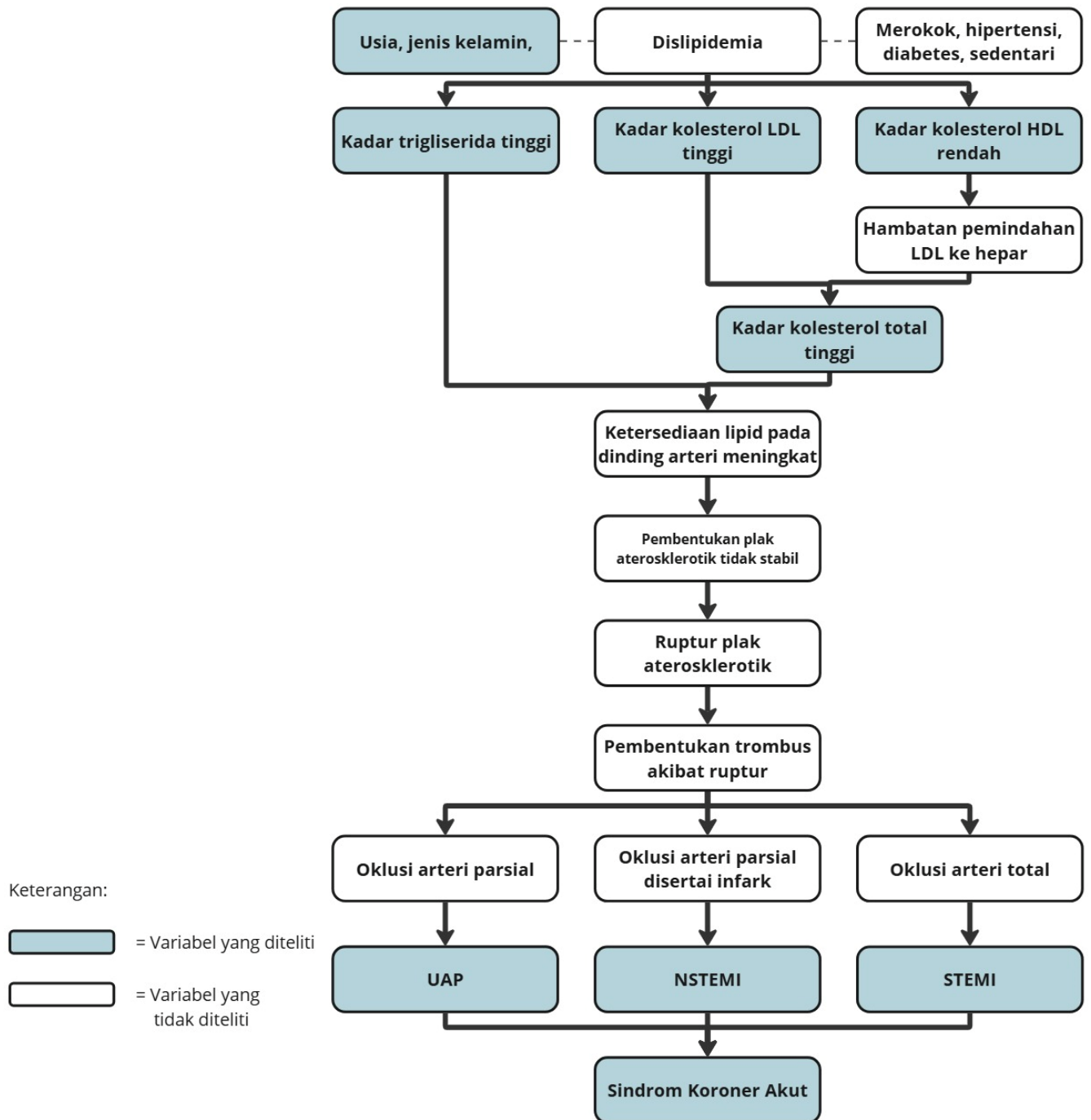
Plak yang terbentuk dapat menjadi rentan akan ruptur apabila terjadi peradangan terus menerus yang menyebabkan plak rentan terhadap ruptur. Plak rentan ini memiliki 2 perubahan morfologis utama, yaitu pembentukan inti nekrotik dan penipisan katup berserat. Plak yang mengalami ruptur akan menyebabkan terpaparnya faktor prokoagulan dan protrombotik dari inti nekrotik terhadap platelet dan faktor koagulan di lumen, sehingga terjadi formasi trombus. Formasi trombus pada lokasi rupturnya plak aterosklerotik menyebabkan mayoritas dari kasus klinis seperti IMA, UAP, dan stroke (gambar 2.5).⁹



Gambar 2.8. Ruptur katup plak dan formasi trombus.⁹

Indeks rasio lipid seperti LDL/HDL, kolesterol total/HDL, non HDL/HDL (indeks aterogenik) dianggap sebagai parameter yang lebih baik sebagai prediktor penyakit arteri koroner dibandingkan dengan parameter lipid tunggal. Rasio LDL/HDL menjadi indikator sensitif untuk risiko penyakit aterosklerotik dan berguna untuk membantu prognosis karena secara rasio ini secara bersamaan mengevaluasi kadar LDL dan HDL.²⁷

2.4. Kerangka Teori



2.5. Kerangka Konsep

