

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Sindroma Koroner Akut (SKA) merupakan manifestasi penyakit jantung koroner yang patogenesisnya didasari oleh penumpukan ateroma dan trombosis. Trombosis adalah pembentukan suatu massa abnormal di dalam sistem peredaran darah yang berasal dari komponen-komponen darah. Massa abnormal itu disebut trombus dan bila terlepas dari dinding bekuan darah yang terjadi *in vitro* atau yang terdapat di dalam rongga tubuh maupun yang terbentuk *post mortem* bukan merupakan suatu trombus. ^{(1), (2)}

Trombosis masih menjadi masalah kesehatan yang besar baik di negara maju maupun negara berkembang. Insiden penyakit terkait dengan trombosis semakin meningkat setiap tahunnya. Selain peningkatan angka mortalitas dan morbiditas, menurunnya produktivitas kerja serta hilangnya hari kerja juga merupakan hal yang menyebabkan peningkatan pembiayaan kesehatan yang terkait dengan trombosis ini. ^{(2), (3)}

Teori mengenai patogenesis trombosis sudah dikenal sejak abad 19. Pada tahun 1845 Virchow pertama kali mengemukakan adanya tiga faktor utama yang memegang peranan dalam patogenesis trombosis yaitu kelainan dinding pembuluh darah, perubahan aliran darah dan perubahan daya beku darah. Ketiga faktor tersebut di atas disebut "*triad of virchow*". ^{(2), (4)}

Trombus berdasarkan komposisinya dapat dibedakan atas 3 jenis, yaitu *white trombus* yang biasanya terdapat di arteri dan terutama terdiri dari trombosit dan fibrin, *red trombus* yang biasanya terdapat di vena terdiri dari fibrin dan

eritrosit serta *mixed thrombus* yang komposisinya merupakan gabungan dari *white thrombus* dan *red thrombus*. Komposisi suatu trombus dipengaruhi oleh kecepatan aliran darah di tempat trombus itu terbentuk. Pada umumnya trombus yang banyak mengandung trombosit terbentuk di daerah dengan aliran darah yang cepat, sedangkan trombus yang banyak mengandung eritrosit dan fibrin terbentuk di daerah statis. ⁽²⁾

Manifestasi penyakit yang dikaitkan dengan trombosis sangat tergantung pada lokasi dan besarnya trombus. Trombosis yang terjadi di arteri serebral akan mengakibatkan stroke iskemik ataupun *Transient Ischemic Attack* (TIA). Manifestasi penyakit pada trombosis vena yang sering ditemukan adalah emboli paru dan *Deep Vein Trombosis* (DVT). Trombosis juga dapat terjadi pada arteri perifer seperti *acute limb ischemic*. Sedangkan trombosis pada arteri koroner mengakibatkan infark miokard ataupun sindroma koroner akut. ^{(2), (3), (4)}

Penyakit jantung koroner menjadi penyebab kematian utama di Amerika Serikat (AS). Setiap 44 detik terdapat 1 orang mengalami infark miokard. Data *World Health Organization* (WHO) menunjukkan akibat penyakit kardiovaskuler terjadi 4 juta kematian setiap tahunnya pada 49 negara di benua Eropa dan Asia. Pada tahun 2009 angka kejadian sindroma koroner akut di AS berkisar 715.000 pertahun dan 34% diantaranya berakhir dengan kematian. Data yang dikeluarkan oleh *American Heart Association* (AHA) pada tahun 2016 menyebutkan 15,5 juta warga amerika memiliki penyakit kardiovaskuler. ^{(3), (5), (6), (7)}

Data dari Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) yang dilakukan oleh Departemen Kesehatan menunjukkan bahwa penyakit kardiovaskuler memberikan kontribusi sebesar 19,8% dari seluruh penyebab kematian pada tahun 1993 dan

meningkat menjadi 24,4% pada tahun 1998. Data dari Depkes dalam Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2013 disebutkan bahwa penyakit jantung koroner (PJK) masih menjadi masalah utama khususnya pada penyakit tidak menular di Indonesia. Perkiraan WHO bahwa kematian akibat PJK di Indonesia mencapai 17,5% dari total angka kematian di Indonesia. RISKESDAS juga menyebutkan bahwa angka kejadian penyakit jantung semakin meningkat dibandingkan dengan penyakit infeksi. ^{(8), (9)}

Penyakit Jantung Koroner (PJK) merupakan penyakit dengan berbagai keadaan klinis, dari yang asimtomatis, angina stabil, sindroma koroner akut (SKA) sampai kematian jantung mendadak. Sindroma koroner akut merupakan suatu kondisi klinis yang disebabkan oleh pecahnya plak aterosklerotik koroner dan diikuti dengan terjadinya proses trombosis, emboli dan berbagai derajat sumbatan terhadap miokard. Konsekuensi trombosis meliputi obstruksi darah yang mengalir ke pembuluh darah koroner. Proses ini dapat menyebabkan iskemia miokard dan dapat berkembang menjadi nekrosis miosit dan infark miokard. Berdasarkan tanda, gejala serta intensitasnya, sindroma koroner akut meliputi ST elevation myocardial infarction (STEMI), non ST elevation myocardial infarction (NSTEMI) serta *unstable angina pectoris* (UAP). ^{(10), (11)}

Pembentukan ateroma dan trombosis merupakan proses patofisiologi yang mendasari dalam terjadinya Sindroma Koroner Akut (SKA). Pembentukan aterom bisa dimulai pada masa kanak-kanak dan berkembang seiring dengan waktu sampai akhirnya *cap* aterom menjadi lemah dan mengakibatkan plak menjadi rentan untuk pecah dan akhirnya terjadi trombosis. Terdapat bukti yang mendukung peran sentral proses inflamasi dalam patogenesis terjadinya SKA.

Inflamasi ini akan menyebabkan peningkatan ekspresi sitokin proinflamasi, seperti IL1 β , IL6, IL8 dan TNF α . Dalam konteks SKA, inflamasi terjadi dari tahap awal pembentukan ateroma sampai pada pecahnya plak dan dimulainya proses trombosis. ^{(1), (12), (13)}

Trombosis terjadi karena adanya ketidakseimbangan antara sistem koagulasi dan sistem fibrinolisis, baik itu koagulasi yang berlebihan atau proses fibrinolisis yang menurun (hipofibrinolisis). Proses koagulasi berhubungan dengan jalur ekstrinsik dan jalur intrinsik. Telah banyak studi tentang peranan jalur ekstrinsik terhadap proses trombosis, namun peranan jalur intrinsik dan sistem fibrinolisis terhadap proses trombosis belum banyak disinggung. ⁽¹⁴⁾

Teori terdahulu yang banyak dianut untuk menerangkan proses koagulasi adalah teori klasik “*cascade-waterfall*” yang dikemukakan oleh Mac Farlane, Davic dan Ratnoff pada tahun 1964. Pada teori klasik ini faktor XII masih berperan dalam aktivasi jalur intrinsik. Pada tahun 2007, De Caterina *et al* menyempurnakan teori koagulasi yang dikenal dengan “*revised cascade coagulation*”. Pada teori ini faktor XII terlihat tidak berperan dalam proses aktivasi jalur intrinsik, melainkan pada proses fibrinolisis. ^{(15), (16)}

Jalur intrinsik khususnya sistem aktivasi kontak pada beberapa studi juga berhubungan dengan peningkatan risiko trombosis. Menurut Wu (2015), Faktor XII (FXII), *High Molecular Weight Kininogen* (HK) dan Prekalikrein (PK) memiliki hubungan timbal balik pada kejadian trombosis. Selain berperan pada jalur intrinsik, FXII, HK dan PK juga berperan pada proses fibrinolisis. Pada keadaan defisiensi FXII, HK dan PK tidak terdapat suatu kejadian perdarahan yang serius. ⁽¹⁷⁾

Faktor XII yang disebut juga *Hageman factor* adalah enzim yang menginisiasi proses fibrinolisis. *Hageman factor* ditemukan pertama kali pada tahun 1955 oleh seorang dokter yang bernama Dr. Oscar Ratnoff pada sampel seorang laki-laki pekerja bengkel yang bernama John Hageman yang mengalami pemanjangan waktu pembekuan namun tidak dijumpai gejala dan tanda perdarahan. Pada akhirnya, Dr. Ratnoff menemukan bahwa defisiensi faktor XII merupakan suatu kelainan genetik autosomal resesif setelah penelusuran riwayat keluarga sebelumnya. Secara kontroversial John Hageman dinyatakan meninggal akibat suatu emboli paru. ⁽¹⁸⁾

Defisiensi FXII dapat disebabkan oleh faktor genetik dan didapat. Faktor genetik dapat terjadi secara herediter autosomal resesif atau dapat terjadi polimorfisme gen FXII. Faktor XII secara kuat berhubungan terhadap polimorfisme gen FXII yang disebut sebagai 46C>T. ⁽¹⁹⁾

Sebuah laporan kasus oleh Haltmayer *et al* (1993) pada pasien dengan infark miokard didapatkan hasil 45% pasien teridentifikasi defisiensi faktor XII dan 67% memiliki riwayat keluarga trombotik. Hal ini sejalan dengan penelitian oleh Hoak JC *et al* pada pasien dengan infark miokard dengan ditemukannya defisiensi faktor XII serta tidak ditemukan perdarahan yang serius pada pasien ini. ^{(20), (21)}

Studi *Leiden Thrombophilia Study* (LETS) mengemukakan bahwa individu dengan defisiensi FXII tidak terlindungi dari kejadian TEV. Hal ini sejalan pada studi *Northwick Park Heart Study* ke dua (NPHS-II), *Study of Myocardial Infarction Leiden* (SMILE) dan studi *Risk of Arterial Thrombosis In relation to Oral contraceptives* (RATIO) dimana dikemukakan bahwa didapatkan

hubungan yang terbalik antara kadar FXII dan kejadian trombosis dan pada defisiensi FXII tidak terdapat gejala perdarahan, melainkan kecenderungan trombosis. ^{(22), (23), (24)}

Fibrinolisis memiliki peranan dalam proses kejadian trombosis. Abnormalitas dari proses fibrinolisis menjadi salah satu kunci dalam patogenesis terjadinya *coronary artery disease* (CAD). Aktivitas fibrinolitik diakhiri dengan pembentukan plasmin. Pengukuran kadar plasmin di dalam plasma sulit dilakukan dikarenakan plasmin secara cepat diinaktifkan oleh antiplasmin atau disebut juga plasmin inhibitor atau alfa-2 antiplasmin. Setelah proses inaktivasi oleh antiplasmin maka seketika itu juga terbentuk *plasmin-antiplasmin* (PAP) *complex*. Kadar PAP *complex* ini menggambarkan kadar plasmin di dalam plasma. ^{(14), (25)}

Plasmin-antiplasmin (PAP) *complex* menjadi salah satu marker untuk proses fibrinolisis. Pada studi Redondo *et al* (2001) didapatkan hasil yang signifikan mengenai penurunan kadar PAP *complex* pada pasien *coronary artery disease* (CAD) dengan $P=0,004$ dan *low* PAP *complex* lima kali lipat meningkatkan risiko terjadinya kejadian jantung koroner. ^{(14), (26)}

Levi *et al* melakukan studi dengan membandingkan kadar *plasmin-antiplasmin complex* antara orang sehat dan orang dengan kadar faktor XII yang rendah. Studi ini menyatakan bahwa didapatkan kadar *plasmin-antiplasmin complex* (PAP) *complex* yang rendah pada pasien dengan defisiensi faktor XII, dibandingkan dengan orang sehat. ⁽²⁷⁾

Berdasarkan uraian di atas, maka peneliti berkeinginan melakukan penelitian untuk melihat apakah terdapat korelasi antara kadar faktor XII dengan kadar plasmin serum yang diwakili oleh kadar *plasmin-antiplasmin complex* pada pasien sindroma koroner akut.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat korelasi antara kadar faktor XII dengan plasmin serum pada pasien Sindroma Koroner Akut di RSUP Dr. M. Djamil Padang ?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum :

Mengetahui hubungan antara kadar faktor XII dengan plasmin serum pada pasien sindroma koroner akut di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

1.3.2 Khusus:

1. Mengetahui rerata kadar faktor XII serum pada pasien sindroma koroner akut di RSUP Dr. M. Djamil Padang.
2. Mengetahui rerata kadar plasmin serum pada pasien sindroma koroner akut di RSUP Dr. M. Djamil Padang.
3. Mengetahui korelasi antara kadar faktor XII dengan plasmin serum pada pasien sindroma koroner akut di RSUP Dr. M. Djamil Padang

1.4 Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan dalam pengembangan ilmu pengetahuan tentang korelasi antara kadar faktor XII dengan plasmin serum pada pasien sindroma koroner akut.

2. Dengan mengetahui korelasi antara kadar faktor XII dengan plasmin serum pada pasien sindroma koroner akut di RSUP. Dr. M.Djamil Padang, maka dapat dipertimbangkan pemeriksaan Faktor XII pada pasien sindroma koroner akut.

