

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Infark miokard akut (IMA) merupakan penyebab terbanyak kematian di seluruh dunia dan masih menjadi masalah kesehatan baik di negara maju dan berkembang.¹ Data dari *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2019, sekitar 17,9 juta jiwa meninggal akibat penyakit kardiovaskular (PKV), menyumbang 32% dari total kematian global. 85% dari total kematian disebabkan oleh IMA dan stroke.² Hasil Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2018 menunjukkan prevalensi penyakit jantung koroner (PJK) di semua kelompok usia di Indonesia mencapai 1,5%, sementara infark miokard akut (IMA) menduduki peringkat ketujuh sebagai penyakit tidak menular di Indonesia. Di Provinsi Sumatera Barat, tingkat prevalensi PJK di atas rata-rata nasional, yakni sekitar 1,6%.³

Infark miokard akut dengan elevasi segmen ST (IMA-EST) adalah kondisi serangan jantung ditandai nyeri dada tipikal yang berlangsung >30 menit, dapat disertai gejala penyerta dengan elevasi segmen-ST >0,1 mV pada minimal dua sadapan berdekatan atau blok cabang berkas kiri baru pada elektrokardiografi 18 sadapan dan peningkatan kadar troponin I. Prinsip utama penanganan IMA-EST adalah revaskularisasi pada *infarct-related artery* (IRA). Revaskularisasi dapat dilakukan melalui metode fibrinolitik atau intervensi koroner perkutan primer (IKPP). IKPP dianggap sebagai strategi reperfusi yang paling efektif dalam penanganan IMA-EST. Meskipun dengan mengembalikan patensi arteri koroner epikardial, perfusi jaringan miokardium yang infark masih dapat inkomplit disebabkan obstruksi dan disfungsi mikrovaskular.^{4,5}

Patofisiologi IMA-EST berkaitan dengan trombosis pada pembuluh darah koroner yang disebabkan oleh pecahnya atau erosi plak aterosklerosis. Trombus yang terbentuk menghambat aliran darah dan mengakibatkan ketidakseimbangan antara suplai dan kebutuhan oksigen. Jika ketidakseimbangan ini memburuk dan berlangsung terus, akan terjadi nekrosis pada jaringan otot jantung.⁶ Trombus intrakoroner dan derajat beban trombus menentukan prognosis pasien IMA-EST.

Beban trombus intrakoronar yang tinggi pada IRA tidak hanya berkaitan dengan trombosis stent, embolisasi distal, fenomena *no-reflow*, ukuran infark lebih luas, namun juga dapat menyebabkan disfungsi kontraktilitas dan kerusakan miokardium irreversibel sehingga meningkatkan morbiditas dan mortalitas pada pasien IMA-EST.^{5,7}

Selama beberapa dekade terakhir, pengobatan PJK utamanya dilakukan melalui strategi pengobatan yang menargetkan faktor risiko tradisional untuk aterosklerosis, termasuk menurunkan kadar *low-density lipoprotein* (LDL). Meskipun perhatian sudah banyak diberikan terhadap faktor risiko tradisional dan penggunaan secara luas farmakoterapi modern, morbiditas dan mortalitas terkait PKV hanya berkurang sekitar 30%, mengindikasikan kebutuhan pemahaman lebih mendalam patogenesis dan strategi tatalaksana yang lebih efektif untuk penyakit jantung aterosklerosis. Faktor-faktor lain di luar faktor risiko mulai diteliti termasuk faktor genetik dan lingkungan termasuk keterlibatan mikroorganisme.⁸

Sekitar 100 triliun sel-sel mikroba dilaporkan terdapat di dalam tubuh manusia. Usus merupakan lokasi utama kolonisasi bakteri dalam tubuh manusia. Usus manusia dihuni oleh beberapa komunitas mikroorganisme yang dikenal dengan “mikrobiota usus”. Banyak riset menunjukkan peran krusial mikrobiota usus dalam mempertahankan homeostasis dan menjaga kesehatan tubuh manusia. Yang terdiri dari utamanya bakteri, virus, dan jamur. Usus memiliki fungsi yang mirip dengan organ endokrin dimana mikrobiota usus memiliki fungsi metabolik, yang mengubah konten-konten di usus menjadi metabolit molekul kecil bioaktif melalui enzim bakteri. Metabolit ini memasuki tubuh manusia untuk mengatur berbagai aktivitas fisiologis dan patofisiologis. Bukti yang terkumpul dari eksperimen klinis dan hewan percobaan mengungkapkan bahwa mikrobiota usus memainkan peran signifikan dalam kesehatan dan penyakit manusia, termasuk penyakit kardiovaskular. Gangguan terhadap populasi mikrobiota usus, yang dikenal dengan disbiosis dapat mengganggu metabolisme tubuh dan berkontribusi terhadap perkembangan berbagai penyakit sehingga muncul pernyataan Hippocrates yang terkenal yaitu “*all diseases begin in the gut*”.^{9,10}

Mekanisme yang menjelaskan cara bakteri menyebabkan aterosklerosis mencakup invasi langsung dan aktivasi respon imun alamiah dan adaptif. Pengaruh langsung mikrobiota usus terhadap PJK dapat terjadi via translokasi bakteri usus ke sirkulasi sistemik dan produksi metabolit, sedangkan pengaruh tidak langsung dengan mengaktivasi respon imun alamiah dan adaptif. Banyak penelitian menunjukkan bahwa metabolit yang dihasilkan oleh mikrobiota usus berperan signifikan dalam patogenesis PKV. Metabolit bioaktif ini, seperti *trimethylamine* (TMA), *trimethylamine N-oxide* (TMAO), asam empedu (bile acids/BAs), asam lemak rantai pendek (*short-chain fatty acids*/SCFAs), dan *lipopolysaccharides* (LPS), terlibat dalam perkembangan penyakit seperti hipertensi dan aterosklerosis. Metabolit-metabolit ini memengaruhi fungsi kardiovaskular melalui berbagai jalur, seperti mengubah komposisi mikrobiota usus dan mengaktifkan jalur pensinyalan spesifik. Sehingga, penelitian mengenai mikrobiota usus dan metabolitnya dapat menjadi target baru untuk terapi aterosklerosis.^{11,12,13,14}

Salah satu metabolit yang dilaporkan secara luas memiliki efek merugikan terhadap PJK adalah TMAO.¹ Studi menunjukkan TMAO memiliki efek secara langsung meningkatkan responsivitas trombosit dan pembentukan trombus *in vivo*. Efek TMAO terhadap responsivitas trombosit tidak dengan cara menstimulasi agonis yang spesifik, namun multipel, seperti *adenosine diphosphate* (ADP), trombin, kolagen, dan asam arakidonat yang semuanya meningkatkan pelepasan ion kalsium intraselular yang mencetuskan aktivasi trombosit. Beberapa penelitian terhadap hewan menunjukkan TMAO terlibat dalam reaktivitas platelet melalui jalur *tissue factor* (TF). Studi-studi tersebut menunjukkan peran penting TMAO dalam meningkatkan aktivitas trombogenik. Studi-studi klinis dan metabolik lainnya yang melibatkan hewan coba dan manusia menunjukkan peningkatan kadar TMAO plasma dapat menjadi prediktor PKV independen terhadap faktor risiko tradisional. Studi-studi tersebut menunjukkan TMAO bersifat proinflamasi, proaterogenik, protrombotik sehingga TMAO dianggap “*triple threat*” terhadap sistem kardiovaskular. Dari temuan-temuan tersebut, intervensi terhadap mikrobiota usus dan TMAO dipertimbangkan menjadi pilihan strategi baru untuk terapi terhadap aterotrombosis.^{15,16,17}

Thrombus burden masih menjadi masalah dan merupakan tantangan dalam keberhasilan manajemen IMA-EST dan menentukan luaran klinis jangka pendek maupun jangka panjang, serta TMAO berhubungan dengan proses aterosklerosis dan trombosis. Namun masih minimnya penelitian mengenai peranan TMAO terhadap *thrombus burden*, sehingga penelitian ini bertujuan menilai kadar TMAO sebagai prediktor beban trombus pada pasien IMA-EST yang menjalani IKPP.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat peningkatan kadar TMAO pada *large thrombus burden* pada pasien IMA-EST yang dilakukan IKPP?

1.3 Hipotesis Penelitian

Terdapat peningkatan kadar TMAO pada *large thrombus burden* pada pasien IMA-EST yang dilakukan IKPP.

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1. Tujuan Umum

Mengetahui kadar TMAO untuk menilai *large thrombus burden* pada pasien IMA-EST yang dilakukan IKPP.

1.4.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui rerata kadar TMAO berdasarkan derajat *thrombus burden* pada pasien IMA-EST yang dilakukan IKPP.
2. Mengetahui *cut-off point* kadar TMAO yang dapat menentukan *large thrombus burden* pada pasien IMA-EST yang dilakukan IKPP.
3. Mengetahui sensitifitas dan spesifisitas kadar TMAO dalam menentukan *large thrombus burden* pada pasien IMA-EST yang dilakukan IKPP.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Bidang Akademik

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan pengetahuan tentang kadar TMAO sebagai prediktor *large thrombus burden* pada pasien IMA-EST yang menjalani IKPP.

1.5.2 Bidang Klinik

Hasil penelitian ini diharapkan dapat membantu klinisi dalam meningkatkan strategi manajemen yang lebih baik pada pasien IMA-EST yang menjalani IKPP.

1.5.3 Bidang Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan masyarakat mengenai peranan mikrobiota usus dan TMAO terhadap penyakit jantung koroner termasuk IMA-EST.

