

**KADAR D-DIMER PLASMA
PADA PENDERITA SINDROM KORONER AKUT
DENGAN DERAJAT STENOSIS BERBEDA**



Tesis

Untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat sarjana S-2
dan memperoleh keahlian dalam bidang Patologi Klinik

oleh

B i r h a s a n i

G4A006021

PROGRAM PASCASARJANA MAGISTER ILMU BIOMEDIK
DAN
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-I PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO SEMARANG
2010

LEMBAR PENGESAHAN PENELITIAN KARYA AKHIR

KADAR D-DIMER PADA PENDERITA SINDROM KORONER AKUT DENGAN DERAJAT STENOSIS BERBEDA

Disusun oleh :

Birhasani

Telah dipertahankan di depan Tim penguji
Pada tanggal 15 Juni 2010.

Menyetujui ,

Komisi Pembimbing

Pembimbing Utama

Pembimbing Kedua

Prof.dr. Lisyani B Suromo, SpPK (K)
NIP. 130 354 869

dr. Ria Triwardhani, SpPK
NIP.196705202005012001

Mengetahui

Ketua Program Studi
Magister Ilmu Biomedik
Program Pascasarjana UNDIP

Ketua Program Studi
Patologi Klinik
Fakultas Kedokteran UNDIP

DR.dr.Winarto,SpMK,SpM(K),DMM
NIP. 1940617 197802 1001

dr. Purwanto AP, SpPK(K)
NIP.195304051983011001

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan didalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang , M e i 2010

Penulis

RIWAYAT HIDUP

I. Identitas

Nama : dr.Birhasani
NIM Magister Biomedik : GA4006021
NIM PPDS-I Patologi Klinik : G3R006124
Tempat tanggal lahir : Buntok, 02 Maret 1969
Agama : Islam
Jenis kelamin : Laki-laki

II. Riwayat Pendidikan

1. Sekolah Dasar : SDN Inpres 73 Buntok
2. SLTP : Madrasah Tsanawiyah Buntok
3. SLTA : SMA Tri Bakti Yogyakarta
4. Dokter Umum : FK. Unissula Semarang

III. Riwayat Pekerjaan

1. Dokter PTT (1999-2001) : Puskesmas Bangkuang Kecamatan Karau
Kuala Kabupaten Barito Selatan .Kalteng.
2. Dokter PTT (2001-2002) : Puskesmas Buntok Kota. Kecamatan Dusun
Selatan Kabupaten Barito Selatan. Kalteng
3. PNS (2002 -) : RSUD Buntok

III. Riwayat Keluarga

Nama Istri : Dewi Yulistiningsih, SPd
Nama Anak
1. Muizzadin Hasani
2. Daffa Syachreza Muhamad
3. Muhamad Ryan Laudza Ibtihal
4. Nadya Safira

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa atas berkat dan karuniaNya kami dapat menyelesaikan tugas laporan penelitian guna memenuhi persyaratan dalam menyelesaikan Program Dokter Spesialis I dalam bidang Patologi Klinik dan Program Magister Ilmu Biomedik di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Penulis menyadari tugas ini tidak dapat terselesaikan dengan baik tanpa bantuan dari berbagai pihak. Kepada **Prof.dr.Lisyani B Suromo, SpPK(K)** selaku pembimbing utama dan kepada **dr.Ria Triwardhani, SpPK** selaku pembimbing kedua atas segala doa, dukungan dan semangat yang telah diberikan untuk mengerjakan dan menyelesaikan penelitian ini. Kami menyampaikan rasa terima kasih dengan tulus atas bimbingan sekaligus sebagai guru kami yang dengan sabar dan bijaksana telah meluangkan waktu membantu dan mengarahkan demi terselesainya program pendidikan kami. Dalam kesempatan ini penulis juga menghaturkan terima kasih kepada :

1. **Prof. Dr. dr. Susilo Wibowo, MS.Med, Sp.And**, Rektor Universitas Diponegoro atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada kami dalam rangka menyelesaikan PPDS-I Patologi Klinik.

2. **Prof. Drs. Y. Warella, MPA, PhD**, Direktur Pasca Sarjana Universitas Diponegoro atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada kami dalam rangka menyelesaikan Program Pasca Sarjana Ilmu Biomedik.
3. **Dr.dr. Winarto, SpMK, SpM(K),DMM**, Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada kami dalam rangka menyelesaikan Program Pasca Sarjana Ilmu Biomedik.
4. **dr. Purwanto AP, SpPK(K)**, Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis –I Patologi Klinik, dan **dr.Imam Budiwiyono, SpPK(K)** selaku Kepala Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang yang telah membimbing dan membantu kami selama pendidikan ini
5. **dr. Soejoto, PAK, SpKK(K)**, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada kami dalam rangka menyelesaikan PPDS-I Patologi Klinik.
6. **dr. Hendriani Selina, SpA(K)**, Direktur RS Dr. Kariadi atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada kami dalam rangka menyelesaikan PPDS-I Patologi Klinik.
7. Seluruh staf pengajar PPDS-I Patologi Klinik FK UNDIP, para guru kami : **dr.MI. Tjahjati, SpPK ; dr.Hj. Banundari RH, SpPK(K) ; dr. Indranila KS, SpPK(K) ; dr. Herniah AW, SpPK ; dr. Nyoman Suci, Mkes,SpPK** yang telah membimbing dan membantu kami selama pendidikan ini.

8. Seluruh tim penguji, **Prof.Dr.dr.H.Tjahjono,SpPA(K),FIAC ; dr.Purwanto AP, SpPK(K) ; dr.Niken Puruhita, MMed.Sc,SpGK ; dr.Pujadi, SU ; dr.Neni Susilaningsih, M.Si**
9. **Ayah (Alm), Ibu (Almh)** tercinta, yang dengan penuh kasih sayang dan pengorbanan telah mengasuh, membesarkan, mendidik dan menanamkan rasa disiplin dan tanggu jawab, sujud dan bakti kami haturkan dengan tulus.
10. Kedua **Mertuaku** yang dengan penuh kasih sayang dan perhatian memberikan dorongan semangat, bantuan moril , sujud dan bakti kami haturkan dengan tulus hati.
11. Istriku tercinta **Dewi Yulistiningsih,SPd** , buah hatiku **Mu'izzadi Hasani, Daffa Syachreza Muhammad, Muhammad Ryan Laudza Ibtihal dan Nadya Safira** yang senantiasa memberikan nuansa hidup serta cinta kasih yang tak ternilai, yang begitu luar biasa setia dan tabah mendampingi dalam segala suasana, memberikan dorongan, semangat, pengorbanan dan doa selama menjalani pendidikan.
12. Teman-teman Residen Patologi Klinik ; **dr.Widi,dr.Andreas,dr.Emmy ;dr.Kristiawan ; dr.Muji ; dr.Benny ; dr. Inda ;dr. Rini ; dr.Emma ;dr. Dian ; dr. Laily ;dr.Meita ; dr.Ety ; dr.Fraulen ; dr.Kaban ; dr.Lia ;dr.Rosyid ; dr.Agus I ;dr Ferika ; dr.Siti ; dr.Sri ;dr.Yinyin ; dr.Indra ;dr.Laning ; dr.Monik ;dr.Seno ; dr.Agus R ; dr.Edward ; dr.Darmawan ; dr.Dyah ; dr.Jimmy ; dr.Nurul ; dr.Ratri ;dr.Sari ;dr.Tamti**, yang selalu memberi bantuan, dukungan dan semangat selama pendidikan ini.

13. Para sejawat alumni Patologi Klinik FK NDIP : **dr.Indrayani P, MSi.Med,SpPK ; dr.Junaidi W, MSi.Med,SpPK ;dr.Edy P, MSi.Med, SpPK ; dr.Prima A, SpPK, MSi.Med ; dr.Lily V, MSi.Med,SpPK ; dr.Danis P, MSi.Med,SpPK ; dr. Juwairiyah, MSi.Med,SpPK ; dr.Yekti H, MSi.Med,SpPK ; dr. Tjhi Megawati, MSi.Med,SpPK ; dr. Rachmania Q, SpPK ; dr. Agus Mufandi, SpPK ; dr. Ima Arum L, MSi.Med,SpPK,** yang banyak mendukung dan mendoakan selama selama pendidikan ini.
14. Seluruh **staf laboratorium RS Dr.Kariadi dan staf UPJ** yang telah membantu dan berpartisipasi dalam penelitian ini
15. **Semua pihak** yang tidak bisa kami sebutkan satu persatu, yang turut membantu dan mendukung pendidikan kami selama ini.

Akhirnya kami menyadari bahwa karya akhir ini masih banyak kekurangan, oleh karena itu sumbang saran dan kritik dari para guru serta pembaca lainnya akan kami terima dengan senang hati demi perbaikan di masa mendatang. Penulis berharap penelitian ini dapat berguna bagi masyarakat dan memberikan sumbangan bagi perkembangan ilmu pengetahuan. Tak lupa kami mohon maaf yang sebesar-besarnya apabila selama menempuh pendidikan maupun dalam pergaulan sehari-hari ada hal-hal yang kurang berkenan. Semoga Allah SWT melimpahkan berkat dan kemurahanNya kepada kita semua . Amin

Semarang Mei 2010

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN	iii
RIWAYAT HIDUP	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR SINGKATAN	xii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
ABSTRAK	xvii
ABSTRACT	xviii
BAB 1 PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian	
1.3.1. Tujuan Umum	4
1.3.2. Tujuan Khusus	5
1.4. Manfaat Penelitian	5
1.5. Originalitas Penelitian	6
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Sindrom koroner akut	
2.1.1. Definisi	8

	2.1.2.	Patofisiologi sindrom koroner akut	9
	2.1.3.	Trombosis pada sindrom koroner akut	9
		2.1.3.1. Aspek molekuler trombosis	12
		2.1.3.2. Faktor risiko untuk terjadinya trombosis arteri	17
	2.1.4.	Gambaran klinis sindrom koroner akut	17
	2.1.5.	Diagnosis sindrom koroner akut	18
	2.1.6.	Pemeriksaan laboratorium pada SKA	19
		2.1.6.1. Pemeriksaan kadar enzim	19
	2.2.	D-Dimer	19
		2.2.1. Definisi	19
		2.2.2. Struktur dan sintesis D-Dimer	20
		2.2.3. Peran D-Dimer pada SKA	22
		2.2.4. Hubungan konsentrasi D-Dimer dengan SKA	23
		2.2.5. Interpretasi hasil pemeriksaan D-Dimer dalam hubungannya dengan SKA	25
		2.2.5.1. Faktor-faktor yang mempengaruhi interpretasi hasil	25
BAB 3		KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS	
	3.1.	Kerangka Teori	27
	3.2.	Kerangka Konsep	28
	3.3.	Hipotesis	28
BAB 4		METODOLOGI PENELITIAN	
	4.1.	Ruang lingkup penelitian	29
	4.2.	Tempat dan waktu penelitian	29
	4.3.	Jenis dan rancangan penelitian	29
	4.4.	Populasi dan Sampel	29
		4.4.1. Populasi Target	29
		4.4.2. Populasi Terjangkau	29

4.4.3.	Sampel dan Subyek penelitian	30
4.4.3.1.	Kriteria Inklusi	30
4.4.3.2.	Kriteria Eksklusi	30
4.4.4.	Cara pemilihan subyek penelitian	31
4.4.5.	Besar Sampel	31
4.5.	Variabel penelitian	32
4.5.1.	Variabel bebas	32
4.5.2.	Variabel tergantung	32
4.6.	Definisi Operasional Variabel	32
4.7.	Cara pengumpulan data	33
4.8.	Prosedur pemeriksaan D-Dimer	33
4.8.1.	Bahan pemeriksaan D-Dimer	33
4.8.2.	Prinsip dan Metode Pemeriksaan D-Dimer	34
4.8.3.	Hasil	34
4.9.	Alur Kerja	35
4.10.	Analisa Data	35
4.11.	Etika Penelitian	36
BAB 5.	HASIL DAN PEMBAHASAN	
5.1.	Hasil Penelitian	37
5.1.1.	Karakteristik subjek penelitian	37
5.1.2.	Kadar D-Dimer	38
5.2.	Pembahasan	38
BAB 6.	SIMPULAN DAN SARAN	
6.1.	Simpulan	43
6.2.	Saran	43
	DAFTAR PUSTAKA	44

DAFTAR SINGKATAN

ACS	Acute coronary syndrome
ADP	Adenosin diphosphate
Apo B	Apolipoprotein B
AT-III	Antithrombin-III
CAD	Coronary artery disease
CRP	C-reaktive protein
CK-MB	Creatine kinase myocardial band
CPK	Creatine phosphokinase
cTnT	Troponin T
cTnI	Troponin I
DIC	Disseminated intravascular coagulation
DVT	Deep vein thrombosis
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay
ET	Endothelin
FDP	Fibrinogen degradation product
FPA	Fibrinopeptida A
FPB	Fibrinopeptida B
HDL-c	High density lipoprotein-c
HsCRP	High sensitivity C-reaktive protein
ICAM-1	Intercellular adhesion molecule-1
IL-6	Interleukin-6
IMA	Infark miokar akut
LA	Latex agglutination
LDH	Lactat dehydrogenase
LDL-c	Low density lipoprotein-c

PAI-I	Plasminogen activator inhibitor-I
PJK	Penyakit jantung koroner
SGOT	Serum glutamic oxalo-acetic transaminase
SKRT	Survei kesehatan rumah tangga
SKA	Sindrom koroner akut
TNF- α	Tumor necrotic factor- α
TxA2	Tromboksan A2
VCAM-1	Vascular cell adhesion molecule-1
WBA	Whole blood agglutination

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
1. Tahapan-tahapan pembentukan trombus	10
2. Trombus pada pembuluh darah	11
3. Degradasi bekuan fibrin	22
4. Grafik Rerata kadar D-Dimer plasma	39

DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
1. Distribusi frekuensi jenis kelamin berdasarkan derajat stenosis	37
2. Distribusi umur subjek penelitian berdasarkan derajat stenosis	38
3. Kadar D-Dimer plasma menurut kelompok subjek	38

DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1 : *Ethical clearance*
- Lampiran 2 : *Informed consent*
- Lampiran 3 : Kuesioner penelitian
- Lampiran 4 : SPSS hasil penelitian
- Lampiran 5 : Data dasar penelitian
- Lampiran 6 : Metode pemeriksaan D-Dimer
- Lampiran 7 : Katagori aktivitas fisik

ABSTRAK

Latar belakang : sindrom koroner akut (SKA) merupakan istilah terhadap sekumpulan penyakit arteri koroner yang bersifat trombotik. Manifestasi klinik antara lain berupa infark miokard akut (IMA). Sekitar 90% serangan jantung disebabkan oleh oklusi trombus pada arteri koroner. Kecurigaan trombosis dapat dipastikan dengan angiografi, namun tidak semua rumah sakit memiliki fasilitas ini, serta angiografi lebih bersifat invasif. D-Dimer dapat dipakai untuk menilai adanya abnormalitas kejadian trombotik, namun secara langsung dapat menilai adanya proses fibrinolisis. Penelitian mengenai D-Dimer yang berhubungan dengan SKA hasilnya masih kontroversi.

Tujuan penelitian : menganalisis perbedaan kadar D-Dimer plasma penderita SKA dengan derajat stenosis ≥ 50 persen dan derajat stenosis < 50 persen.

Material dan metode : pendekatan belah lintang, masing-masing 17 spesimen penderita SKA dengan derajat stenosis ≥ 50 % dan derajat stenosis < 50 %. Kadar D-Dimer plasma diukur secara kuantitatif dengan menggunakan metode *latex agglutination* yang dimodifikasi dengan menggunakan *automated analyzer*. Analisis statistik uji beda dengan *independent t-test*.

Hasil : rerata kadar D-Dimer plasma pada penderita SKA dengan derajat stenosis ≥ 50 persen adalah $960,2 \pm 404,99$ $\mu\text{g/L}$, sedangkan untuk penderita SKA dengan derajat stenosis < 50 persen adalah $300,3 \pm 128,75$ $\mu\text{g/L}$. Hasil uji statistik didapatkan nilai $p = 0,00$.

Kesimpulan : Kadar D-Dimer plasma penderita SKA dengan derajat stenosis ≥ 50 persen secara statistik lebih tinggi bermakna dibanding penderita SKA dengan derajat stenosis < 50 persen..

Kata kunci : Stenosis, D-Dimer, Sindrom koroner akut

ABSTRACT

Background : Acute coronary syndrome (ACS) is the multisystem of coronary artery disease. The clinical manifestation of ACS is acute myocardial infarction (AMI). About 90 % coronary attack is caused by thrombus occlusion in coronary artery. The suspect of thrombosis can be diagnosed definitely by angiography, but it is invasive. D-dimer can be used to measure thrombotic abnormality and fibrinolysis. The result of correlation between D-Dimer and ACS is still controversial.

Objective : To analyse, the different between plasma D-Dimer level ACS with stenosis ≥ 50 % and stenosis < 50 %

Method and subject : we used a cross sectional design. Seventeen specimen ACS with stenosis ≥ 50 % and 17 specimen with stenosis < 50 %. Plasma D-Dimer level was measured with agglutination latex method quantitative. We used t-test independent statistical analysis

Result : the average Plasma D-Dimer of ACS with stenosis ≥ 50 % is $960,2 \pm 404,99$ $\mu\text{g/L}$ thus ACS with stenosis < 50 % is $300,3 \pm 128,75$ $\mu\text{g/L}$ ($p = 0,00$).

Conclusion : the plasma D-Dimer level of ACS with stenosis ≥ 50 % is more significant than ACS with stenosis < 50 %.

Key word : Stenosis, D-Dimer, Acute coronary syndrome.

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Penyakit jantung koroner (PJK) menunjukkan peningkatan dari tahun ke tahun, apalagi dengan adanya fasilitas diagnostik dan unit-unit perawatan penyakit jantung koroner intensif yang semakin tersebar merata. Di negara yang sedang berkembang, PJK merupakan penyebab utama kematian dan menjadi masalah kesehatan utama di dunia.¹ *American Heart Association* pada tahun 2004 memperkirakan prevalensi PJK di Amerika Serikat sekitar 13.200.000. Angka kematian karena PJK di seluruh dunia tiap tahun didapatkan 50 juta, sedangkan di negara berkembang terdapat 39 juta.² WHO pada tahun 2002 memperkirakan di seluruh dunia setiap tahunnya 3,8 juta pria dan 3,4 juta wanita meninggal karena PJK.³ Berdasarkan Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) Departemen Kesehatan RI pada tahun 1986, PJK menduduki peringkat ketiga sebagai penyebab kematian pada usia di atas 45 tahun, pada tahun 1992 naik menjadi peringkat kedua dan sejak tahun 1993 menjadi peringkat pertama.^{2,4} Hasil Riskesdas tahun 2007 menunjukkan PJK menempati peringkat ke-3 penyebab kematian setelah stroke dan hipertensi.⁵

PJK didefinisikan sebagai suatu keadaan abnormal yang disebabkan oleh disfungsi jantung dan pembuluh darah.^{6,7} Apabila faktor-faktor risiko tidak dihindari, maka perkembangan penyakit ini akan semakin cepat terjadi. Faktor-

faktor risiko tersebut antara lain perokok, dislipidemia karena konsumsi lemak jenuh berlebih hingga terjadi aterosklerosis dan hipertensi, disglukemia hingga toleransi glukosa terganggu atau diabetes melitus, hiperurisemia, berkurangnya aktivitas fisik, riwayat keluarga dan obesitas.⁸⁻⁹

Pencetus PJK adalah timbulnya plak kolesterol dan aterosklerosis arteri koroner yang berlangsung lama, sering tanpa gejala terutama pada orang lanjut usia (lansia), namun pada suatu waktu dapat menimbulkan keluhan mendadak, dada nyeri, kelainan EKG dan kelainan petanda jantung karena trombosis arteri koroner dan mengakibatkan sindrom koroner akut (SKA) atau *acute coronary syndrome (ACS)*.¹⁰⁻¹¹ PJK bermakna didefinisikan sebagai suatu stenosis yang lebih dari 50 % diameter pembuluh darah. Penyempitan tidak mengganggu aliran darah kecuali kalau telah melebihi 70 % dari lumen arteri. Penyumbatan pada arteri koroner ini dapat sebagian maupun total dari satu atau lebih arteri koroner dan atau cabang – cabangnya. Derajat stenosis pada arteri koroner dapat terlihat dengan tindakan kateterisasi dan biasanya diukur dengan evaluasi visual dari persentasi pengurangan diameter relatif terhadap segmen normal yang berdekatan. Penderita aterosklerosis pada kateterisasi menunjukkan adanya penyempitan lebih dari 50 %.¹²

Sindrom koroner akut merupakan manifestasi klinik PJK antara lain dapat berupa infark miokard akut (IMA).⁹ SKA merupakan kasus gawat yang harus didiagnosis segera, disertai manajemen yang benar untuk menghindari kecacatan dan kematian.⁹⁻¹⁰ IMA adalah nekrosis miokard akibat aliran darah ke otot jantung terganggu. Gejala klinis antara lain nyeri dada retro sternal biasanya

berlangsung lebih lama dari pada angina pektoris biasa. Pemeriksaan elektrokardiografi tampak perubahan yang cukup spesifik, tetapi tidak peka untuk diagnosa IMA pada fase yang masih dini. Peningkatan kadar enzim atau isoenzim merupakan tanda yang sensitif untuk kerusakan miokar, namun tidak spesifik.⁴ Penyebab IMA diantaranya adalah trombosis arteri koroner.

Trombosis yaitu suatu keadaan pembentukan, pertumbuhan atau terdapatnya suatu trombus, sedangkan trombus adalah bekuan darah yang terbentuk karena aktivitas koagulasi, yang dapat menyumbat sirkulasi dan melekat pada vena, arteri, kapiler maupun bilik jantung.^{4,13} Fibrin merupakan komponen penting dari koagulasi darah, keberadaannya menunjukkan adanya aktivitas koagulasi, terbentuk sebagai hasil pemecahan fibrinogen oleh aktivitas trombin. Bekuan fibrin yang terbentuk dalam aktivitas koagulasi kemudian akan dihancurkan oleh plasmin dalam sistem fibrinolitik. Hasil akhir dari proses ini adalah produk degradasi *cross-linked* yang disebut D-Dimer.¹³

Kecurigaan adanya trombosis dapat dipastikan dengan pemeriksaan obyektif antara lain angiografi yang merupakan pemeriksaan standar untuk mengetahui trombosis namun tidak semua pelayanan kesehatan memiliki fasilitas dan tenaga ahlinya di bidang ini, serta angiografi lebih bersifat invasif dibandingkan dengan pemeriksaan laboratorium. Studi epidemiologi menunjukkan adanya beberapa parameter laboratorik hemostasis yang dapat membantu memprediksi risiko trombosis tidak saja mendiagnosis saat kelainan berlangsung, tapi dapat mengetahui faktor risiko sebelum terjadinya penyakit. D-Dimer secara tidak langsung dapat dipakai untuk menilai adanya abnormalitas kejadian

trombotik, secara langsung dapat menilai adanya proses fibrinolisis, dan pemeriksaan relatif tidak bersifat invasif serta interpretasi hasilnya lebih mudah.¹³

Penelitian mengenai kadar D-Dimer plasma yang berhubungan dengan PJK sudah banyak dilakukan, namun hasil- hasil penelitian yang membuktikan hubungan konsentrasi D-Dimer plasma dengan PJK masih kontroversi. Hasil suatu penelitian menilai tidak adanya hubungan konsentrasi D-Dimer plasma dengan berat ringan serta luasnya PJK, dengan mempertimbangkan persentase stenosis dan jumlah arteri koroner yang terkena.¹⁴ Pada beberapa penelitian lain memperlihatkan hubungan konsentrasi D-Dimer plasma yang tinggi dengan PJK, dan hasil penelitian mereka mendukung konsep kontribusi fibrin intravaskuler pada *atherothrombogenesis*.¹⁵

1.2. Rumusan Masalah

Dengan memperhatikan hal tersebut diatas, dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut :

Apakah ada perbedaan kadar D-Dimer plasma pada penderita SKA dengan derajat stenosis berbeda ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Membuktikan adanya perbedaan kadar D-Dimer plasma pada penderita SKA dengan derajat stenosis berbeda.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mendiskripsikan kadar D-Dimer plasma pada penderita SKA dengan derajat stenosis ≥ 50 persen dan derajat stenosis < 50 persen.
2. Menganalisis perbedaan kadar D-Dimer plasma pada penderita SKA dengan derajat stenosis ≥ 50 persen dan derajat stenosis < 50 persen.

1.4. Manfaat penelitian

Diharapkan hasil penelitian ini dapat memberikan manfaat sebagai berikut:

1. Bagi penderita : Dapat memberi masukan mengenai kadar D-Dimer plasma pada penderita SKA dengan derajat stenosis ≥ 50 persen dan derajat stenosis < 50 persen.
2. Bagi peneliti lain : Memberi informasi mengenai kadar D-Dimer plasma yang dapat digunakan sebagai landasan bagi penelitian selanjutnya.

1.5. Originalitas penelitian

Beberapa penelitian sebelumnya tentang kadar D-Dimer plasma pada penderita penyakit jantung koroner ditampilkan pada tabel berikut :

No	Peneliti & Judul	Rancangan penelitian dan jumlah sampel	Hasil penelitian
1	Bayes-Genis , et al. D-Dimer is an early	Prospektif, Jumlah sampel= 257	- Kadar D-Dimer dan fibrinogen berkorelasi kuat pada pasien <i>myocardial infarction</i> dan

No	Peneliti & Judul	Rancangan penelitian dan jumlah sampel	Hasil penelitian
	diagnostic marker of coronary ischemia in patients with chest pain. Am Heart J 2000;140:379-84.		<i>unstable angina</i> ($p < 0.01$ dan $p < 0.02$). ¹⁶
2	Koenig W, et al. Plasma fibrin D-dimer levels and risk of stable coronary artery disease: results of a large case-control study. Arterioscler Thromb Vasc Bio. 2001;21:1701-1705.	Observasional, belah lintang Jumlah sampel=312 orang	<ul style="list-style-type: none"> - Kadar D-Dimer plasma berkorelasi kuat dengan keberadaan CAD secara independent pada pasien dengan angina pectoris stabil - Hasil ini mendukung konsep peran serta fibrin intravaskuler kearah atherothrombogenesis .¹⁵
3	Lima LM, et al. D-Dimer plasma levels in patients with coronary artery disease. Rev Bras Hematol Hemoter 2006;28(4):280-3	Observasional, belah lintang Jumlah sample = 40	- Konsentrasi D-Dimer plasma tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan dan aktivitas dari aktivator dan inhibitor tidak dievaluasi. ¹⁷
4.	Tokita Y, et al. Utility of rapid D-dimer measurement for screening of acute cardiovascular disease in the emergency setting. J Cardiol 2009;53(3):334-40.	Rancangan penelitian: belah lintang. Jumlah sampel: 279	Median kadar D-Dimer pada pasien penyakit kardiovaskuler akut lebih tinggi dibanding non penyakit kardiovaskuler akut Kadar D-Dimer pada pasien penyakit kardiovaskuler akut dengan gangguan pada pembuluh darah besar lebih tinggi dibanding pada pembuluh darah kecil/sedang Kadar D-Dimer lebih baik dibanding troponin T untuk diagnosis dini SKA (2 jam dari onset). ¹⁸

No	Peneliti & Judul	Rancangan penelitian dan jumlah sampel	Hasil penelitian
5.	Tello-Montoliu et al. Multimarker risk stratification approach to non-ST elevation acute coronary syndrome: implications of troponin T, CRP, NT pro-BNP and fibrin D-dimer levels. J Intern Med 2007 Dec;262(6):651-8.	Rancangan penelitian: Belah lintang. Jumlah sampel: 34	D-Dimer bukan merupakan predictor independent untuk terjadinya elevasi non-ST pada SKA. ¹⁹

Penelitian ini berbeda dengan penelitian-penelitian sebelumnya, dimana pada penelitian ini populasi penelitian adalah hanya pasien SKA, sedangkan pada penelitian-penelitian sebelumnya populasi penelitian adalah pasien dengan penyakit koroner atau penyakit kardiovaskuler akut lainnya. Penelitian ini membandingkan kadar D-Dimer plasma antara pasien SKA dengan derajat stenosis $\geq 50\%$ dengan derajat stenosis $< 50\%$.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Sindrom koroner akut

2.1.1. Definisi

Sindrom koroner akut (SKA) merupakan istilah terhadap sekumpulan penyakit arteri koroner bersifat trombotik. Kelainan dasarnya adalah aterosklerosis yang akan menyebabkan terjadinya *plaque* aterom. Pecahnya *plaque* aterom ini akan menimbulkan trombus yang nantinya dapat menyebabkan iskemia sampai nekrosis miokar.²⁰

Keadaan klinis dari SKA meliputi angina tidak stabil, infark miokar akut ST elevasi (STEMI), infark miokar akut non ST elevasi (NSTEMI) dan mati mendadak koroner.^{21,22}

Infark miokar akut merupakan salah satu bentuk dari sindrom koroner / iskemik miokardium akut, walaupun demikian IMA memiliki karakteristik tertentu sebagai akibat dari proses patobiologi yang mendasarinya.²³ Sering didahului keluhan *anginus*, pada pemeriksaan fisik didapatkan bunyi jantung kedua yang pecah paradoksal, irama *gallop*, takikardi, kulit pucat, dingin dan hipotensi.

Sekitar 90 % serangan jantung disebabkan oleh oklusi trombus pada arteri koroner.²⁴ Trombosis yaitu suatu keadaan pembentukan, pertumbuhan atau terdapatnya suatu trombus, sedangkan trombus adalah bekuan darah yang

terbentuk sebagai akibat dari aktivitas koagulasi, yang dapat menyumbat sirkulasi dan melekat pada vena, arteri, kapiler maupun bilik jantung.^{13,25}

2.1.2. Patofisiologi sindrom koroner akut

Sindrom koroner akut biasanya disebabkan karena oklusi mendadak dari arteri koroner bila ada ruptur *plaque*, yang akan mengaktifasi sistem pembekuan. Interaksi antara ateroma dengan bekuan akan mengisi lumen arteri, sehingga menutup lumen pembuluh darah koroner yang sudah mengalami aterosklerosis. Hipoksemia pada daerah distal dari sumbatan menyebabkan iskemia dan selanjutnya nekrosis miokardia. Kematian sel miokardium akibat iskemia disebut infark miokar, dimana terjadi kerusakan, kematian otot jantung, dan terbentuk jaringan parut tanpa adanya pertumbuhan kembali otot jantung.²⁶⁻²⁸

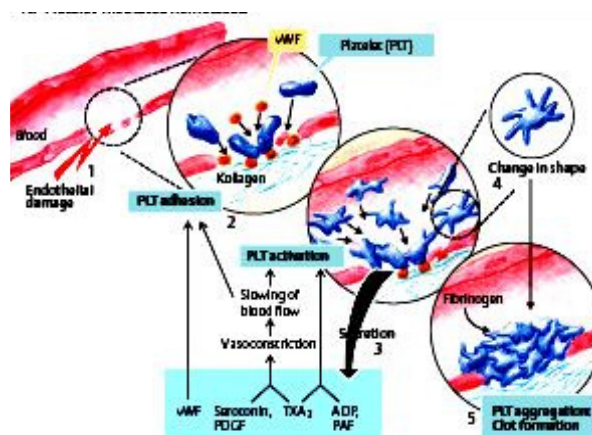
Secara morfologik infark miokar dapat terjadi pada transmural atau subendokardial. Transmural mengenai seluruh tebal dinding miokar yang mendapat distribusi suatu arteri koroner yang mengalami oklusi, sedangkan infark miokar pada subendokardial nekrosis hanya terjadi pada bagian dalam dinding ventrikel dan umumnya bercak-bercak dan tidak merata seperti pada transmural. Lebih 90 % penderita infark miokar akut transmural berkaitan dengan trombosis koroner. Trombosis sering terjadi pada daerah yang mengalami penyempitan arteriosklerosis.²⁴

2.1.3. Trombosis arteri pada sindrom koroner akut

Terjadinya trombosis berdasarkan *triad of Virchow's* yaitu kelainan dinding pembuluh darah, perubahan aliran darah dan perubahan daya beku darah.

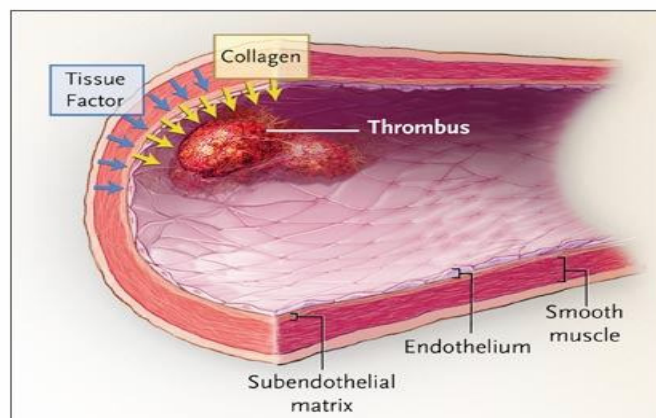
Trombosis arteri sering terjadi di daerah percabangan, karena disitu terjadi perubahan aliran darah yang dapat memudahkan terjadinya kerusakan endotel, hal ini menyebabkan hilangnya sifat non trombogenik, sehingga terjadi aktivasi trombosit dan sistem pembekuan darah yang akhirnya akan menghasilkan trombus. Trombus arteri biasanya berupa *white thrombus* yang terutama terdiri dari trombosit. Faktor risiko untuk trombosis arteri adalah keadaan-keadaan yang menyebabkan kerusakan endotel atau yang disertai kelainan trombosit.

Bila terjadi kerusakan endotel, maka jaringan subendotel akan terpapar, hal ini akan menyebabkan sistem pembekuan darah diaktifkan dan trombosit melekat pada jaringan subendotel terutama serat kolagen, membran basalis dan mikrofibril (gambar 1). Trombosit ini akan melepaskan adenosin diphosphate (ADP) dari granula padat dan menghasilkan tromboksan A2 (TxA2). Kedua macam zat ini akan merangsang trombosit lain yang masih beredar untuk berubah bentuk dan kemudian saling melekat yang disebut agregasi. Trombosit yang beragregasi ini akan melepaskan lagi ADP dan TxA2 yang akan merangsang agregasi lebih lanjut.



Gambar 1. Tahap-tahap pembentukan trombus.
Dikutip dari : Desnonoulos A. Silbernagl S.²⁹

Kerusakan endotel juga akan mengaktifkan sistem pembekuan darah baik melalui jalur intrinsik maupun ekstrinsik yang akan menghasilkan trombin. Trombin ini akan berperan dalam merubah fibrinogen menjadi fibrin yang akan menstabilkan massa trombosit sehingga terbentuk trombus. Bila kerusakan endotel terjadi sekali dan dalam waktu singkat, maka lapisan endotel normal terbentuk kembali, proliferasi sel otot polos berkurang dan tunika intima menjadi tipis kembali. Sebaliknya bila kerusakan endotel terjadi berulang ulang atau berlangsung lama, maka proliferasi sel otot polos dan penumpukan jaringan ikat serta lipid berlangsung terus sehingga dinding arteri akan menebal dan terbentuklah bercak aterosklerosis. Bila bercak ini robek maka jaringan yang bersifat trombogenik akan terpapar dan terjadi pembentukan trombus (Gambar 2). Trombosis sering terjadi pada daerah yang mengalami penyempitan arteriosklerosis.²⁴ Terbentuknya jendalan darah saat sel darah dan fibrin menggumpal bersama-sama, gumpalan tersebut menyumbat aliran darah, dinamakan sebuah trombus merah.



Gambar 2. Trombus pada pembuluh darah
Dikutip dari: Furie B, Furie BC.³⁰

Aterosklerosis merupakan suatu keadaan dimana terbentuknya plak lipid pada arteri sebagai akibat deposisi kolesterol, lipid dan sisa sel. Bila plak dalam arteri pembuluh darah jantung menjadi masif maka aliran darah jantung terbatas.⁶ Formasi trombus pada aterosklerosis akan menimbulkan kejadian iskemik kardiovaskuler. Trombus dapat dihancurkan oleh sistem fibrinolitik.²⁶ Penurunan aktivitas fibrinolitik dapat menjadi suatu faktor risiko terjadinya iskemik.³¹⁻³³

2.1.3.1. Aspek molekuler trombosis arteri

Trombosis akan terjadi jika *thrombosis potential* yaitu interaksi antara umur, genetika dan faktor lingkungan yang bersifat sinergis telah melampaui ambang tertentu. Faktor genetik karena trombosis vena sering bersifat familial. Dilaporkan 20-30 % dari proses trombosis bersifat familial. Faktor lingkungan ditunjukkan oleh kejadian trombosis yang bersifat episodik mobilisasi, operasi, trauma, pemakaian kontrasepsi oral, kehamilan, nifas dan keganasan.

Trombosis arteri terjadi melalui 2 proses yaitu arterosklerosis dan trombosis. Belum diketahui apakah mutasi genetika yang merupakan faktor risiko trombosis vena juga menjadi faktor risiko untuk trombosis arteri. Zoller dkk melaporkan peningkatan risiko trombosis arteri pada individu dengan defisiensi protein S heterozigot setelah berumur > 50 tahun.³⁴

Banyak penelitian yang telah dilakukan untuk membuktikan hubungan antara trombosis arteri dengan defek genetik dalam hemostasis. Ada 2 patokan yang dipakai untuk membuat penilaian. Pertama adalah harus ada fenotip yang menjadi perantara antara varian genetik dengan trombosis arteri. Kedua adalah

jika varian genetik tersebut memang mempunyai kontribusi yang penting pada trombosis arteri, maka hal ini harus ditemukan secara konsisten dari faktor koagulasi, peningkatan kadar fibrinogen yang sering dikaitkan dengan infark miokar, stroke dan penyakit arteri perifer. Beberapa mekanisme yang dapat menjelaskan hubungan antara peningkatan kadar fibrinogen dengan trombosis arteri yaitu peningkatan viskositas, peningkatan koagulasi, peningkatan avabilitas untuk adhesi dan agregasi trombosit.³⁵

Trombosis dapat dibedakan melalui patofisiologi penyakit dimana ada kelainan bawaan dan kelainan didapat. Kelainan bawaan disebabkan oleh adanya kekurangan AT-III, kekurangan HCF-II, defisiensi protein S, dan C, defisiensi faktor XII, gangguan fibrinolisis, homosisteinemia. Kelainan yang didapat oleh karena adanya kelainan endotel vaskuler, kelainan hemoreologi, kelainan trombosit, gangguan koagulasi dan fibrinolisis.⁴

Penyebab yang disebutkan dalam pendahuluan, dapat terjadi dislipidemia yang dapat menimbulkan plak lipid, ditambah disfungsi endotel, kemudian plak ruptur disertai aktivitas trombosit dapat menyebabkan terjadinya trombus, oklusi arteri koroner parsial sampai total. Diduga pada kejadian tersebut terjadi proinflamasi dan inflamasi, protrombosis dan trombosis hingga terjadi SKA, spasme arteri koroner sebagai reaksi yang mengakibatkan angina stabil, angina tak stabil (*unstable angina*) dan MIA.⁹⁻¹¹

Sel endotel normal tidak mengikat leukosit.³⁶ Adanya rangsangan proinflamasi, termasuk diet tinggi lemak jenuh, hiperkolesterolemia, obesitas, hiperglikemi, resistensi insulin/diabetes mellitus, hipertensi dan merokok, memicu

ekspresi molekul adhesi endotel seperti *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1), *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1), *P-selectin* yang akan mengadhesi leukosit limfosit dan monosit sirkulasi sehingga terjadi disfungsi endotel, yang merupakan kelainan sistemik dan proses awal terjadinya aterosklerosis.³⁶⁻³⁸

Karakteristik disfungsi endotel adalah adanya ketidak seimbangan antara faktor-faktor vasodilatasi dan vasokonstriksi yang tergantung endotel sama halnya dengan faktor antitrombosis. Nitrit oksida mempertahankan vasodilatasi endotel, berlawanan dengan efek vasokonstriktor seperti *endothelin* (ET)-1 dan angiotensin II.³⁸

Disfungsi endotel dan arterosklerosis dapat terjadi inflamasi disertai adanya tanda inflamasi antara lain IL-6, TNF- α , PAI-1 dan pada orang obes dapat terjadi resistensi insulin dan hipertensi. Kenaikan IL-6, TNF- α , LDL-C serta penurunan HDL-C dan adiponektin, dapat menstimulasi hati untuk mengeluarkan fibrinogen dan CRP, LDL-C, Apo B, trigliserida sehingga menimbulkan ateroma yang dengan aktivasi trombosit dapat terjadi keadaan *prothrombotic state* hingga menimbulkan trombus dan SKA yang ditandai dengan kenaikan kadar troponin I atau T, CK-MB dan hs-CRP.^{10,37,39}

Teori kelainan lemak darah menunjukkan bahwa hiperkolesterolemia menyebabkan aktivitas fokal endotelium dalam arteri-arteri besar dan sedang. Inflamasi dan retensi LDL dalam tunika intima arteri menginisiasi respons inflamasi dalam dinding arteri.

Sel endotel yang teraktivasi mengekspresikan berbagai molekul adhesi leukosit. VCAM-1 biasanya meningkat pada respon terhadap hiperkolesterolemia, sehingga sel yang memiliki respon VCAM-1 (monosit dan limfosit) akan menempel di tempat adhesi dan selanjutnya mensekresi kemokin dan *growth factors* yang akan merangsang adanya proliferasi, migrasi mioisit dan fibroblas memasuki lapisan intima dan menimbulkan reaksi imun.⁴⁰

Sindrom koroner akut sesungguhnya merupakan suatu respons imunologik akut yang berlebihan, sehingga terjadi proses aterotrombosis yang dapat menyebabkan oklusi parsial atau total pembuluh darah koroner. Proses aterotrombosis itu pada mulanya untuk menutup mikrolesi ataupun makrolesi pada membran sel-sel endotel, kemudian disusul oleh regenerasi sel kembali, apabila proses ini berlangsung berlebihan, dapat terbentuk trombus yang besar sehingga menutup lumen pembuluh darah koroner yang sudah mengalami aterosklerosis dan keadaan ini secara klinis dikenal dengan sindrom koroner akut. Itulah sebabnya gejala klinis sindrom koroner akut sangat bervariasi dari yang ringan sampai infark miokard akut yang berat, bahkan kematian yang mendadak karena terbentuk mikrotrombus sampai makrotrombus yang besar.¹

Sindrom ini pada dasarnya merupakan respons yang gagal dalam mengatasi lesi pada sel sehingga terjadi proses nekrosis sel, maka disamping dapat dideteksi parameter imunologik, juga dapat dideteksi parameter adanya trombus dan nekrosis sel itu.¹

Normalnya endotelium menjembatani interaksi dinding pembuluh darah dan memegang peranan sentral dalam pencegahan pembentukan trombus

intraluminal.²³ Kerusakan pada endotelium dapat merubah fungsi diatas dan merupakan predisposisi untuk peradangan, trombosis, vasokonstriksi maupun pertumbuhan otot vaskuler.¹

Pembentukan trombus di atas plak mempunyai latar belakang yang berbeda. Situasi pertama, trombus dibentuk pada permukaan plak sebagai akibat dari pengelupasan dan erosi permukaan endotelial. Trombus yang kecil hanya berperan menstimulasi pertumbuhan otot polos dan regenerasi permukaan endotelial. Pengelupasan endotelial yang luas dapat mengakibatkan pembentukan trombus yang lebih besar dan berisi trombosit, fibrin serta eritrosit. Situasi kedua trombus terjadi sebagai akibat dari kerusakan kapsul plak kaya lipid. Bila keretakan kapsul bersifat multipel atau bentuk spiral, isi plak dapat tumpah kedalam lumen.²³ Bila trombus besar dan menghambat aliran darah koroner, terjadilah serangan jantung.^{1,2,23} Akibat respon reparasi vaskuler, trombus dapat mengalami neovaskuler sehingga secara angiografik arteri koronaria nampak terbuka sebagian. IMA kerusakan bersifat lebih luas dengan trombus yang oklusif. Akibat pertumbuhan dari trombus yang silih berganti dengan fragmentasi trombus dan embolisasi perifer, lebih 80% trombus koroner mempunyai struktur yang berlapis-lapis, pembentukan trombus koroner merupakan proses yang dinamik dan berulang.¹¹ Trombus bersifat menggumpal dan meleleh dengan akibat obstruksi koroner bersifat intermiten.

Apabila trombus kaya trombosit berkembang menjadi trombus oklusif, darah di bagian proksimal dan distal lokasi oklusi akan mengalami stagnasi dan menjendal. Trombus akibat stagnasi terutama terdiri atas eritrosit berikatan

dengan fibrin. Dibanding dengan trombus primer (kaya trombosit) trombus sekunder lebih mudah dilarutkan. Selain faktor trombogenik lokal, faktor sistemik juga mempengaruhi derajat dan durasi deposit trombus. Oklusi koroner yang berlangsung kurang dari 20 menit, secara klinik dimanifestasikan sebagai angina pectoris tidak stabil. Bila oklusi menetap hingga 1 jam atau lebih terjadilah infark miokard akut.²³ Nampaknya trombus intra koroner memegang peranan utama pada patogenesis IMA.

2.1.3.2. Faktor risiko untuk terjadinya trombosis arteri

Trombosis arteri terjadi bila ada kerusakan endotel yang akan diikuti dengan aktivasi trombosit dan sistem pembekuan. Oleh karena itu kadang-kadang yang mengakibatkan kerusakan endotel serta kelainan trombosit merupakan faktor risiko untuk trombosis arteri, antara lain hiperkolesterolemia, hiperlipoproteinemia, hipertensi, kebiasaan merokok, diabetes melitus, hiperhomosisteinemia, trombositosis dan polisitemia.²⁷

2.1.4. Gambaran klinis sindrom koroner akut

Gejala klinis sindrom koroner akut sangat bervariasi, mulai dari angina tidak stabil yang masih ringan sampai infark miokard akut yang berat, bahkan kematian mendadak karena terbentuknya mikrotrombus sampai makrotrombus yang besar.

Diagnosis dini infark miokard (STEMI / NSTEMI) disamping nyeri dada dan perubahan EKG (ST elevasi pada STEMI dan ST depresi, T inversi atau

normal pada NSTEMI) disertai tes cardiac status (kualitatif) atau tes *cardiac reader* (kuantitatif).³⁹ Pada angina biasa tidak ada perubahan dengan EKG dan tidak terdapat kenaikan enzim jantung. Gejala klinis yang sering timbul pada infark miokar antara lain nyeri dada retro sternal dan dapat dijalarakan, nyeri biasanya berlangsung lebih lama dari angina pektoris biasa dan tidak responsif terhadap nitrogliserin. Sering didahului dengan keluhan angina pectoris, perasaan tidak enak di dada atau epigastrium.²⁴

Pada pemeriksaan fisik didapatkan bunyi jantung kedua yang pecah dan paradoksal, irama *gallop*. Takikardi, kulit yang pucat, dingin dan hipotensi ditemukan pada kasus yang relatif lebih berat. Kadang ditemukan pulsasi diskenetik pada infark miokar anterior.²⁴

2.1.5. Diagnosis sindrom koroner akut⁴

Untuk diagnosis angina tidak stabil, nyeri dada khas infark, EKG normal / tidak ada perubahan dengan EKG sebelumnya serta tidak ada kenaikan enzim jantung. Diagnosis pasti sindrom koroner akut khususnya untuk infark miokar (STEMI/ NSTEMI), dua dari tiga kriteria dibawah ini harus dipenuhi.^{3,27}

1. Gejala klinik nyeri dada lebih dari 20 menit
2. perubahan khas pada EKG serial, antara lain dengan segmen ST
3. pemeriksaan serial petanda jantung positif atau meningkat antara lain *troponin I* atau *T, myoglobin* dan CKMB.

Tahun 2003 untuk diagnosa sindrom koroner akut / infark miokar akut diperbaharui sebagai berikut : infark miokar didefinisikan dari kenaikan dan atau

penurunan cTnT atau cTnI dari atau CKMB dengan tanda salah satu nekrosis miokar yaitu iskemik :

1. Simtom
2. EKG : timbulnya gelombang Q baru, gelombang ST naik atau turun

Bukti oklusi arteri koroner dapat dinilai secara intervensi dengan angiografi koroner.

2.1.6 Pemeriksaan laboratorium pada sindrom koroner akut

Selain dari gejala klinis, diagnosis juga dapat ditegakan dengan pemeriksaan diagnostik tambahan dan pemeriksaan laboratorium.

2.1.6.1. Pemeriksaan kadar enzim :

Pada pemeriksaan laboratorium, peningkatan enzim atau isoenzim merupakan tanda yang sensitif untuk kerusakan miokar, namun tidak ada yang betul-betul spesifik. Enzim–enzim terpenting adalah *creatine fosfokinase* (CPK atau CK), serum *glutamic oxaloacetic transaminase* (SGOT), *lactic dehydrogenase* (LDH) dan isoenzim *creatine kinase myocardial band* (CK-MB) dan *troponin* .²⁴

2.2. D-Dimer

2.2.1. Definisi

D-Dimer dikenal sebagai produk degradasi *cross linked* yang merupakan hasil akhir dari pemecahan bekuan fibrin oleh plasmin dalam sistem fibrinolitik.

Konsentrasi D-Dimer plasma dapat mewakili indikasi fibrinolisis.⁴² Sejak tahun 1990, tes D-Dimer ini sangat penting dalam menentukan pasien yang dicurigai mengalami trombosis. Suatu hasil tes yang menunjukkan kadar D-Dimer dibawah nilai rujukan dapat mengesampingkan kecurigaan akan adanya trombosis, namun pada hasil yang menunjukkan kadar D-Dimer diatas nilai rujukan dapat menandai adanya trombus tapi tidak dapat mengesampingkan etiologi-etologi potensial lainnya.¹³

2.2.2. Struktur dan sintesis D-Dimer

Proses pembentukan bekuan normal, bekuan fibrin terbentuk sebagai langkah akhir dari proses koagulasi yaitu dari hasil katalisis oleh trombin yang memecah fibrinogen menjadi fibrin monomer dengan melepaskan fibrinopeptida A dan fibrinopeptida B (FPA dan FPB).

Fibrin monomer akan mengalami polimerisasi membentuk fibrin polimer yang selanjutnya oleh pengaruh faktor XIII akan terjadi ikatan silang, sehingga terbentuk *cross-linked fibrin*. Kemudian plasmin akan memecah *cross-linked fibrin* yang akan menghasilkan D-Dimer.²⁷

Dikenal 3 langkah perubahan fibrinogen menjadi fibrin yaitu langkah enzimatik, polimerisasi dan stabilisasi.

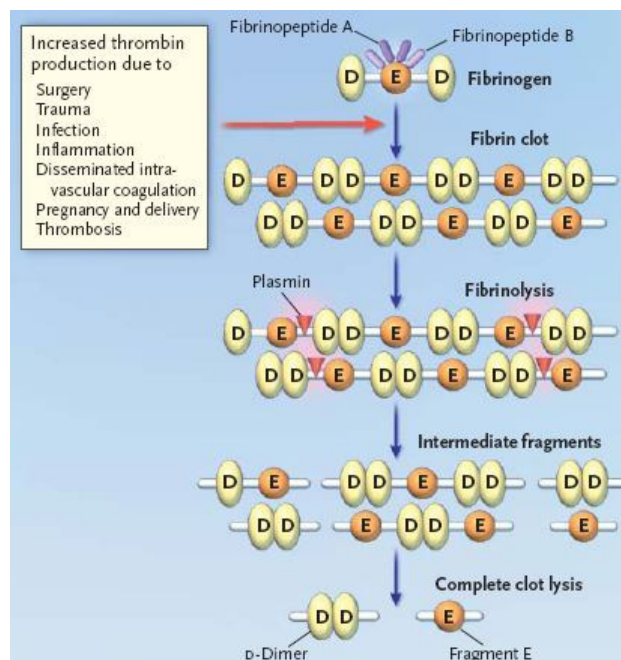
1. Langkah enzimatik, melalui peranan trombin yang merubah fibrinogen menjadi fibrin yang larut, selanjutnya dipecah menjadi 2 fibrinopeptida A dan 2 fibrinopeptida B.

2. Langkah polimerisasi yang pertama terjadi pelepasan fibrinopeptida A yang akan menyebabkan agregasi *side to side* kemudian dilepaskan fibrinopeptida B yang mengadakan kontak dengan unit-unit monomer dengan lebih kuat sehingga menghasilkan bekuan yang tidak stabil.
3. Langkah stabilisasi terjadi pembentukan fibrin tidak larut yang stabil yang membutuhkan trombin, faktor XIIIa dan ion kalsium (Ca^{2+}).

Trombin mengaktifkan faktor XIII yang kemudian berfungsi sebagai *transaminidase* sehingga ikatan silang (*cross-linked*) monomer fibrin yang berdekatan melalui pembentukan ikatan kovalen yang stabil (*fibrin Mesh*). Kedua rantai α dan γ terlibat dalam pembentukan bekuan fibrin yang stabil atau fibrin tidak larut.^{43,44} Fibrin cenderung menyerap plasminogen yang normal di jumpai dalam plasma. Sekali berada dalam fibrin, plasminogen berubah menjadi plasmin oleh adanya aktivator.²⁷ Plasmin merupakan enzim fibrinolitik utama yang mampu memecah baik fibrinogen maupun fibrin untuk menghasilkan bermacam macam produk degenerasi fibrinogen / fibrin FDP. Bila plasmin melisis fibrin yang tidak larut, maka akan terbentuk produk fibrin stabil yang spesifik yaitu D-Dimer.⁴⁴ Dengan kata lain adanya D-Dimer ini karena ikatan *cross link* tidak dapat dipecah oleh plasmin. Jadi kalau terbentuk D-Dimer berarti yang di pecah oleh plasmin adalah *cross linked* fibrin yang merupakan hasil kerja trombin (Gambar.3).

Trombin terbentuk jika koagulasi teraktivasi. Dengan demikian adanya D-Dimer menunjukkan telah terjadi aktivasi koagulasi.³⁹ D-Dimer ini telah di stabilkan oleh faktor XIII dimana faktor ini menyebabkan ikatan silang. Satu elemen-E ke dua elemen-D dalam plasmin tidak lagi dapat memecah ikatan tersebut lebih lanjut.

Peningkatan D-Dimer dapat di jumpai pada berbagai keadaan antara lain *disseminated intravascular coagulation (DIC)*,⁴⁴ *deep vein thrombosis (DVT)*⁴⁶, dan terapi trombolitik



. Gambar 3. Degradasi bekuan fibrin.
Dikutip dari : Bockenstedt P.⁴⁸

2.2.3. Peran D-Dimer pada sindrom korener akut.

Fibrin merupakan komponen penting dari koagulasi darah, keberadaannya menunjukkan adanya aktivitas koagulasi, terbentuk sebagai hasil pemecahan fibrinogen oleh aktivitas trombin.⁴⁹ Bekuan fibrin yang terbentuk dalam aktivitas koagulasi kemudian akan dihancurkan oleh plasmin dalam sistem fibrinolitik. Hasil akhir dari proses ini adalah produk degradasi *cross-linked* yang disebut

D-Dimer.^{13,31,33} D-Dimer ini dapat dipakai untuk menilai adanya abnormalitas kejadian trombotik, secara langsung dapat menilai adanya proses fibrinolisis.

Penetapan kadar D-Dimer dapat dilakukan dengan berbagai cara antara lain aglutinasi, turbidimetri, ELISA, Flouresence immunoassay, dan immunofiltration.³¹ Tes D-Dimer memberikan arti untuk mengukur aktifitas fibrinolitik dalam darah. Hasil yang normal mempunyai arti yaitu tidak terdapatnya keadaan akut yang menyebabkan pembentukan dan pemecahan bekuan. Hasil yang kadarnya diatas nilai rujukan menunjukkan adanya produk degradasi fibrin dalam kadar yang abnormal tinggi, juga mempunyai arti bahwa terjadi pembentukan trombus dan pecahnya dalam tubuh, namun tidak dapat menunjukkan lokasi trombus atau penyebabnya. Hasil yang kadarnya dibawah nilai rujukan mempunyai arti paling valid, juga menyingkirkan pembekuan sebagai penyebab dari gejala.¹³

2.2.4. Hubungan konsentrasi D-Dimer dengan sindrom koroner akut

Proses trombosis arteri dihubungkan dengan kejadian infark miokar akut. Beberapa faktor risiko untuk terjadinya trombosis arteri memperkuat cedera endotelium.⁵⁰⁻⁵³

Endothelium dalam keadaan normal, menjembatani interaksi dinding pembuluh darah dan memegang peran sentral dalam pencegahan pembentukan trombus intra luminal.⁵⁴ Kerusakan pada endothelium dapat merubah fungsi diatas dan merupakan predisposisi untuk peradangan, trombosis, vasokonstriksi maupun pertumbuhan otot vaskuler.⁵³⁻⁵⁴ Plak yang ruptur akan di selubungi oleh trombus

dan merupakan penyebab utama kejadian sindrom iskemik miokardium akut, termasuk IMA.⁵⁰⁻⁵¹ Hasil pemeriksaan post mortem menunjukkan bahwa plak yang ruptur lebih sering mengakibatkan trombus dari pada erosi endotelial. Respons terhadap kerusakan plak meliputi pemasukan darah dari lumen kedalam inti lipid sehingga terjadilah trombus intraplak.⁵⁵

- a. Pembentukan trombus yang memiliki lebih banyak komponen berkas fibrin dan trombosit.
- b. Oklusi arteri secara total oleh trombus (trombus oklusif)

Bila trombus besar dan menghambat aliran darah koroner, terjadilah serangan jantung.⁵⁶ Kerusakan pada infark miokar bersifat lebih luas dengan trombus yang oklusif. Akibat dari pertumbuhan trombus yang silih berganti dengan fragmentasi trombus dan embolisasi perifer, lebih 80 % trombus koroner mempunyai struktur berlapis-lapis. Trombus berperilaku menggumpal dan meleleh dengan akibat obstruksi koroner bersifat intermiten.^{50,56} Perilaku melelehnya trombus ini tidak terlepas dari pengaruh plasmin, yang mana hasil akhir dari produk degradasi fibrin berupa fibrin stabil yang spesifik yaitu D-Dimer.

Beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan hubungan antara kadar D-Dimer yang tinggi dengan kejadian CAD dan hasilnya mendukung pendapat tentang peran dari fibrin dalam pembuluh darah terhadap kejadian aterotrombogenesis.¹⁴

2.2.5. Interpretasi hasil tes D-Dimer dalam hubungannya dengan sindrom korener akut.⁶

Hasil yang menunjukkan kadar D-Dimer plasma dalam batas nilai rujukan memberikan arti tidak terdapat penyakit atau keadaan akut yang menyebabkan pembentukan dan pemecahan bekuan, karena tes ini akan memberi arti untuk mengukur aktivitas fibrinolitik dalam darah.

Hasil yang menunjukkan kadar D-Dimer plasma melebihi nilai rujukan menunjukkan adanya produk degradasi fibrin dalam kadar yang abnormal tinggi, juga mempunyai arti bahwa terjadi pembentukan trombus dan pemecahannya dalam tubuh, namun tidak dapat menunjukkan lokasi atau penyebabnya.

Hasil yang menunjukkan kadar D-Dimer plasma kurang dari nilai rujukan menunjukkan hasil paling valid, untuk menyingkirkan pembekuan sebagai penyebab gejala.

2.2.5.1. Faktor - faktor yang dapat mempengaruhi interpretasi hasil.¹³

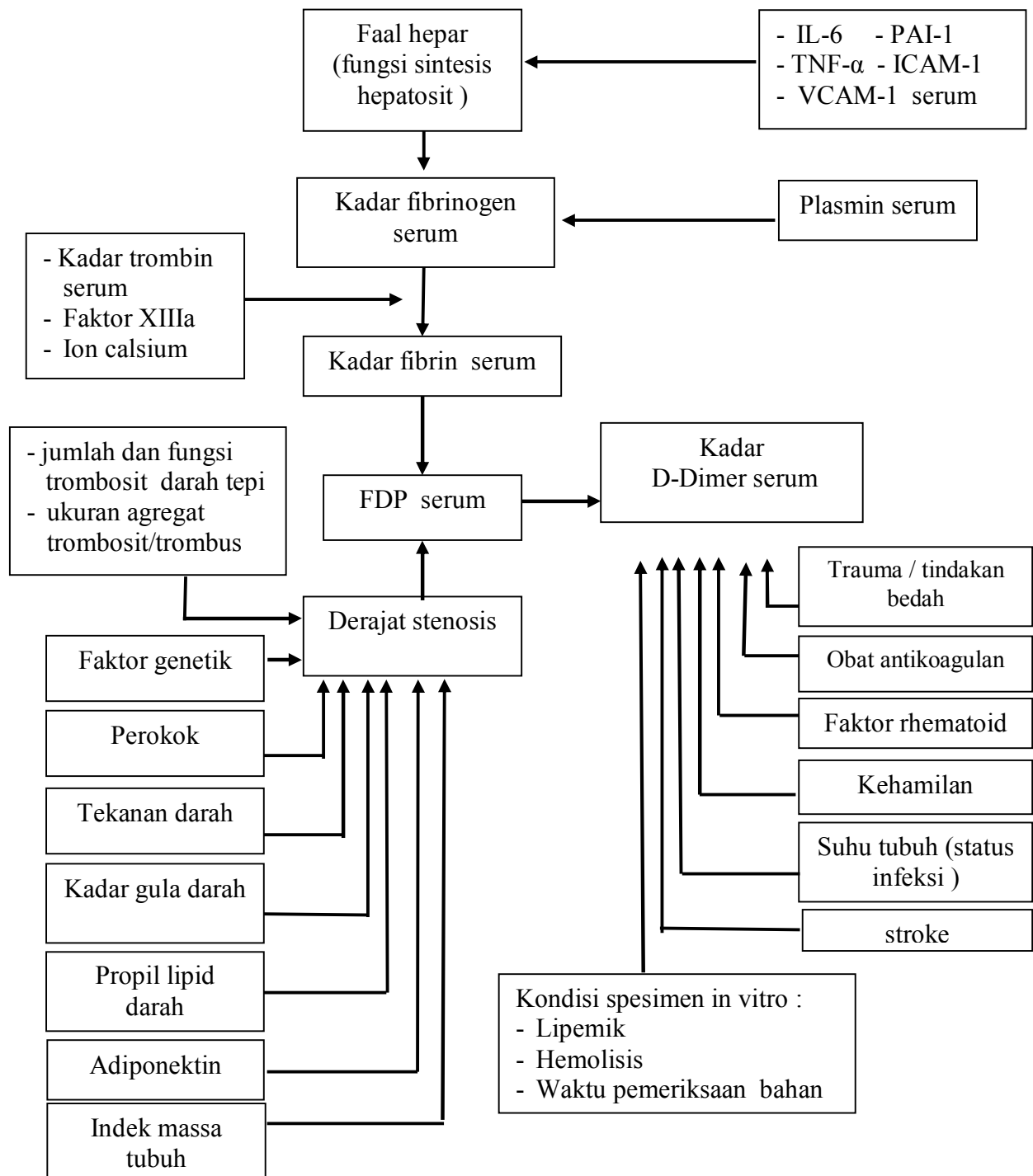
- a. Karena tindakan bedah yang baru (dalam jangka waktu 4 minggu sebelumnya).
- b. Trauma
- c. Infeksi
- d. Penyakit hepar
- e. Kehamilan / eklamsia
- f. Keadaan dengan faktor rheumatoid yang tinggi
- g. Spesimen lipemik

- h. Spesimen hemolisis
- i. Spesimen diambil terlalu dini setelah pembentukan trombus.
- j. Tes ditunda lebih dari satu hari setelah pengambilan spesimen
- k. Penggunaan anti koagulan karena dapat mencegah perluasan trombus.

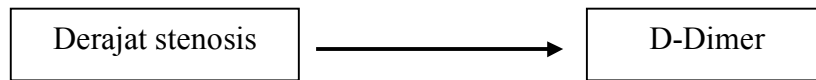
BAB 3

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

3.1. Kerangka Teori



3.2. Kerangka Konsep



3.3. Hipotesis :

Kadar D-Dimer plasma pada penderita sindrom koroner akut dengan derajat stenosis ≥ 50 persen lebih tinggi dibanding dengan derajat stenosis < 50 persen .

BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1. Ruang Lingkup Penelitian

Ruang lingkup penelitian ini adalah ilmu Patologi Klinik dan Kardiologi.

4.2. Tempat dan waktu penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada poliklinik dan ruang rawat inap unit perawatan jantung (UPJ) RSUP Dr.Kariadi Semarang dan pemeriksaan D-Dimer plasma dilakukan di Instalasi Patologi Klinik RSUP Dr.Kariadi pada periode Nopember 2009 sampai Januari 2010.

4.3. Jenis dan rancangan penelitian

Penelitian ini adalah penelitian observasional analitik dengan pendekatan belah lintang (*cross sectional*).

4.4 Populasi dan Sampel :

4.4.1. Populasi target

Populasi target adalah penderita dengan sindrom koroner akut.

4.4.2. Populasi terjangkau

Populasi terjangkau adalah penderita SKA yang datang ke poliklinik dan rawat inap bagian unit perawatan jantung (UPJ) RSUP Dr. Kariadi Semarang dan telah didiagnosis melalui angiokardiografi koroner.

4.4.3. Sampel dan subjek penelitian

4.4.3.1.Kriteria inklusi

- a. Pria maupun wanita.
- b. Usia \geq 40 tahun.
- c. Berat badan / IMT 18,5- 25,0
- d. Suhu tubuh normal (Suhu aksiler: $36,5 - 37,2^{\circ}$ C).
- e. Jumlah trombosit darah tepi 150.000-450.000 sel/mm³.
- f. Khusus untuk subyek penelitian wanita: siklus menstruasi teratur.
- g. Tekanan < 140/90 mmHg.
- h. Bersedia untuk dilibatkan dalam penelitian.

4.4.3.2.Kriteria Eksklusi

- a. Ada riwayat trauma atau pasca operasi bedah mayor dalam jangka waktu 4 minggu sebelumnya.
- b. Ada riwayat DM , penyakit sendi dan hepar .
- c. Ada riwayat keluarga atau individu dengan penyakit tromboembolik atau gangguan perdarahan.
- d. Perokok.
- e. Melakukan aktivitas fisik berat dalam hari yang sama sebelum pemeriksaan (lampiran).

- f. Mengonsumsi obat antikoagulan selama 1 minggu sebelum penelitian.
- g. Spesimen lipemik.
- h. Spesimen hemolisis.

4.4.4. Cara pemilihan subyek penelitian

Pemilihan subyek penelitian dilakukan secara *consecutive sampling*.

4.4.5. Besar sampel

Sesuai dengan tujuan penelitian yaitu menganalisis perbedaan kadar D-Dimer plasma pasien SKA dengan derajat stenosis $\geq 50\%$ dan derajat stenosis $< 50\%$, maka rumus besar sampel yang digunakan adalah rumus besar sampel untuk uji beda rata-rata populasi.⁵⁷ Apabila ditetapkan nilai $Z\alpha = 1,64$, $Z\beta = 0,84$, rerata kadar adalah $390 \mu\text{g/L}$, simpang baku= $256 \mu\text{g/L}$. Perbedaan kadar D-Dimer plasma yang dianggap bermakna adalah 220 , maka besar sampel adalah sebagai berikut

$$n_1 = n_2 = 2 \left[\frac{(Z\alpha + Z\beta)s}{\Delta X} \right]^2 = 2 \left[\frac{(1,64 + 0,84) \times 256}{220} \right]^2 = 16,656 \approx 17$$

Dengan memperhitungkan adanya kemungkinan *drop out* yang besarnya maksimal adalah 10% , maka besar sampel yang digunakan adalah

$$n_{do} = \frac{n}{[1 - do]^2} = \frac{17}{[1 - 0,1]^2} = 20,4 \approx 20$$

4.5. Variabel penelitian

4.5.1. Variabel bebas

- Derajat stenosis:

4.5.2. Variable tergantung

Variabel tergantung adalah kadar D-Dimer plasma

4.6. Definisi operasional variabel

No.	Variabel	Skala
1.	<p>Sindrom koroner akut dengan derajat stenosis $\geq 50\%$ dan $<50\%$ diperoleh dari data catatan medik penderita dengan ketentuan.</p> <ul style="list-style-type: none">- Penderita PJK dinyatakan menderita sindrom koroner akut apabila berdasarkan anemnesis dan pemeriksaan fisik, EKG, serta pemeriksaan enzim dan dinyatakan derajat stenosis $\geq 50\%$ dengan angiografi.- Penderita PJK dinyatakan menderita sindrom koroner akut apabila berdasarkan anemnesis dan pemeriksaan fisik, EKG, serta pemeriksaan enzim dan dinyatakan derajat stenosis $< 50\%$ dengan angiografi.	Nominal
2.	<p>D-Dimer adalah konsentrasi D-Dimer dalam plasma citras yang diukur dengan menggunakan <i>Coagulometer Sysmex CA.1500</i>. Satuan untuk kadar D-dimer plasma adalah $\mu\text{g/L}$.</p>	Kontinu

4.7. Cara pengumpulan data

- a. Data penderita dikumpulkan dari catatan medik, pemeriksaan laborat dan wawancara menggunakan kuesioner yang telah disiapkan sebelumnya.
- b. Darah vena dengan sodium citras 9:1, disentrifugasi selama 10 menit dengan kecepatan 3000 rpm (1500 x g).
- c. Supernatan diambil dan simpan dengan suhu $< -20^{\circ}\text{C}$.
- d. Dilakukan pemeriksaan dengan *Coagulometer Sysmex CA 1500*
- e. Hasil akan tercetak secara otomatis.

4.8. Prosedur pemeriksaan D-Dimer⁵⁸

4.8.1. Bahan pemeriksaan D-Dimer

Sampel darah vena yang dimasukkan kedalam *vacutainer* yang mengandung sodium citras 9:1 dan dikirim ke laboratorium tanpa perlakuan khusus. Sampel ini disentrifugasi untuk mendapatkan supernatan kemudian dilakukan pemeriksaan kadar D-Dimer plasma, atau supernatan dapat disimpan pada suhu -20°C stabil sampai 1 bulan.

Perlakuan spesimen :

- a. Untuk mendapatkan plasma, dicampur dengan hati-hati 1 bagian cairan sodium sitrat (0.11 mol/l) dengan 9 bagian darah vena, dengan menghindari pembentukan gelembung.

- b. Dilakukan sentrifugasi segera selama 10 menit dengan kecepatan 3000 rpm (1500 x g) dan pisahkan supernatan plasma.
- c. Stabilitas sampel :
- +15 sampai +25 °C 4 jam (fresh)
 - ≤ - 20 °C 1 bulan
- d. Plasma yang disimpan ≤ - 20 °C dicairkan pada suhu 37 °C selama 10 menit setelah itu dilakukan pengukuran dalam 2 jam. Jangan dibekukan ulang.

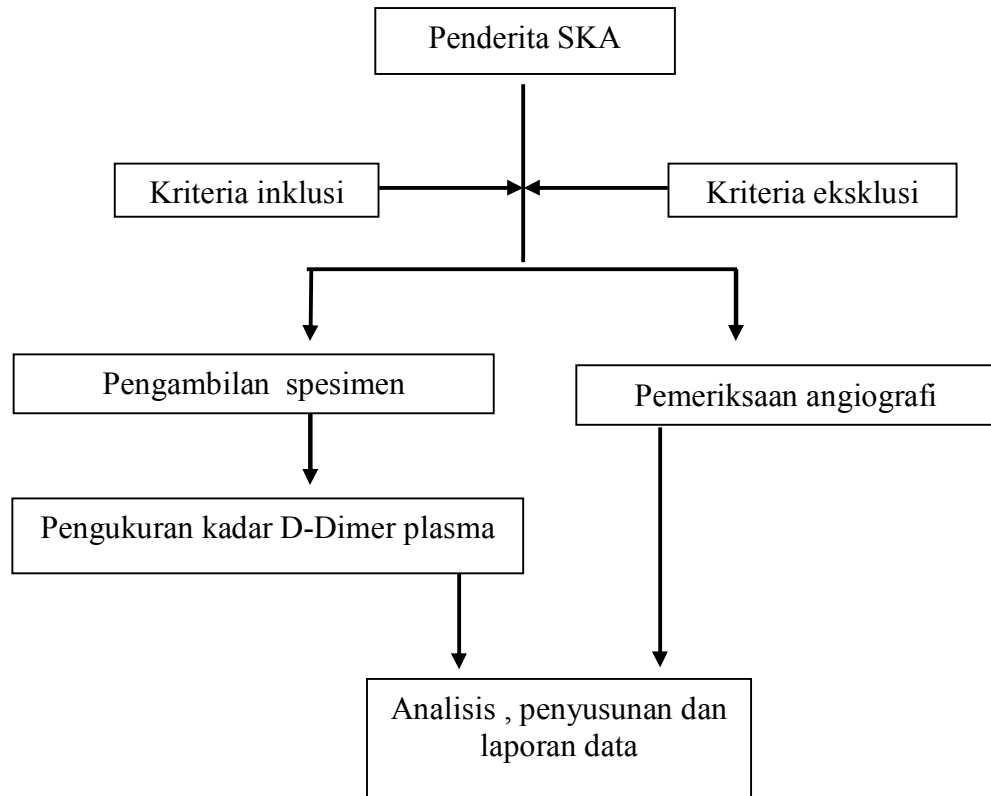
4.8.2. Prinsip dan metode pemeriksaan plasma D-Dimer

Metode yang dipakai adalah *latex agglutination* yang dimodifikasi dengan menggunakan *automated analyzer* dapat dipakai untuk mengukur kadar D-Dimer plasma secara kuantitatif. Prinsip metode ini adalah terbentuknya ikatan kovalen partikel *polystyrene* pada suatu antibodi monoclonal terhadap *cross linkage region* dari D-Dimer. *Cross-linkage region* tersebut memiliki struktur stereosimetrik yaitu epitop untuk antibodi monoclonal terjadi dua kali, konsekwensinya satu antibodi cukup untuk memacu reaksi aglutinasi yang kemudian di deteksi secara turbidimetrik dengan adanya peningkatan keseluruhan. Hasil metode otomatis ini sebanding metode ELISA konvensional.⁵⁸

4.8.3. Hasil⁵⁹

Kadar D-dimer plasma dalam µg/L dihitung secara otomatis dengan *analyser*. *Cut off point* 500 µg/L. Hasil < 500 µg/L dinyatakan negatif dan ≥ 500 µg/L dinyatakan positif.

4.9. Alur Kerja



4.10. Analisis Data :

Data dari hasil penelitian dilakukan editing, koding, tabulasi dan dimasukan kedalam program komputer SPSS 15,0.

Analisis data meliputi analisis deskriptif dan uji hipotesis. Dianalisis data yang berskala kategorial seperti jenis kelamin, kejadian SKA dan sebagainya dideskripsikan sebagai distribusi frekuensi, sedangkan variabel yang berskala kontinyu seperti umur, kadar D-dimer plasma dan sebagainya dideskripsikan sebagai rerata dan simpang baku .

Uji hipotesis perbedaan kadar D-dimer plasma pada pasien SKA sebelumnya dilakukan uji normalitas data dengan uji Saphiro-Wilk, sedangkan homogenitas varian diuji dengan uji Levene. Setelah dilakukan uji normalitas untuk data kadar D-Dimer plasma pada semua subjek, menunjukkan hasil data berdistribusi normal, selanjutnya digunakan *independent t tes*. Hasil uji statistik bermakna apabila $p < 0,05$ dengan 95 % interval kepercayaan.

4.11. Etika penelitian

Sebelum penelitian dilakukan, seluruh subyek penelitian diminta persetujuan dengan *informed consent* tertulis. *Informed consent* diperoleh dari penderita dengan diketahui oleh keluarga yang bersangkutan. Identitas pasien dirahasiakan dan seluruh biaya yang berhubungan dengan penelitian ini menjadi tanggung jawab peneliti.

Izin penelitian dilakukan dengan meminta *ethical clearance* dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RS. Dr. Kariadi Semarang.

BAB 5

HASIL DAN PEMBAHASAN

5.1. Hasil Penelitian

5.1.1. Karakteristik subjek penelitian

Berdasarkan data dari 34 subjek yang telah dikumpulkan, terdapat 17 subjek penelitian dengan derajat stenosis $\geq 50\%$ dan 17 subjek penelitian dengan derajat stenosis $<50\%$.

Tabel 5.1. Distribusi frekuensi jenis kelamin berdasarkan derajat stenosis

Jenis kelamin	Derajat Stenosis	Derajat Stenosis	n
	$< 50\%$	$\geq 50\%$	
Laki-laki	7 (41,2 %)	9 (52,9 %)	16
Perempuan	10 (58,8 %)	8 (47,1 %)	18
J u m l a h	17 (100 %)	17 (100 %)	34

Tabel 5.1. menunjukkan derajat stenosis $\geq 50\%$ sebagian besar terdapat pada laki-laki yaitu 9 orang (52,9 %), sebaliknya dengan derajat stenosis $< 50\%$ sebagian besar didominasi oleh perempuan yaitu sebanyak 10 orang (58,8 %).

Umur subjek termuda adalah 40 tahun dan tertua adalah 75 tahun. Berdasarkan kategori umur, tampak bahwa sebagian besar subjek penelitian berusia antara 51 – 60 tahun (tabel 5.2). Rerata umur subjek penelitian adalah 55,9 tahun dengan simpang baku 10,59 dan median 58,0 tahun.

Tabel 5.2. Distribusi umur subjek penelitian berdasarkan derajat stenosis

Kelompok umur	Derajat Stenosis	Derajat Stenosis	n	%
	$\geq 50\%$	$< 50\%$		
31 - 40 tahun	0	2 (5,9 %)	2	5,9
41- 50 tahun	5 (14,7%)	3 (8,8%)	8	23,5
51 - 60 tahun	7 (20,6%)	7 (20,6%)	14	41,2
61 - 70 tahun	4 (11,8%)	3 (8,8%)	7	20,6
71 - 80 tahun	1 (2,9 %)	2 (5,9 %)	3	8,8
J u m l a h	17 (50 %)	17 (50 %)	34	100,0

$P = 0,562$

5.1.2. Kadar D-Dimer

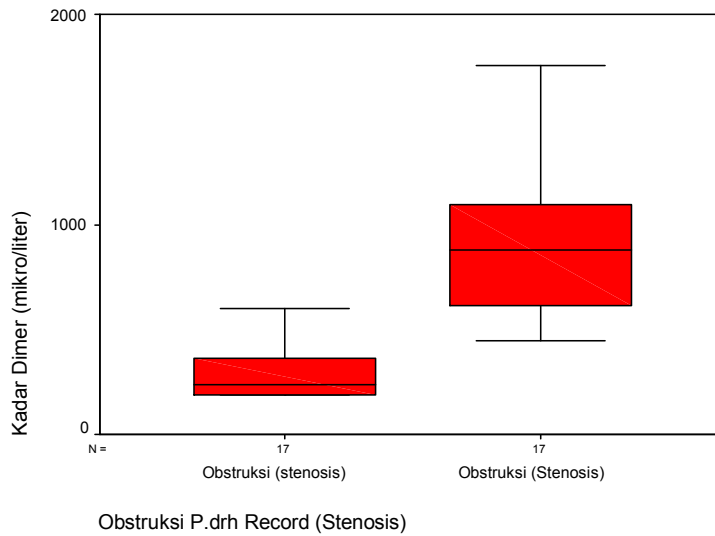
Setelah dilakukan uji normalitas untuk data kadar D-Dimer plasma pada semua subjek, menunjukkan hasil data berdistribusi normal dengan uji Saphiro-Wilk. Selanjutnya dilakukan uji statistik parametrik yaitu *independent t-test*, didapat hasil yang bermakna ($p = 0,00$).

Tabel 5.3. Kadar D-Dimer plasma menurut kelompok subjek

Kelompok subjek	Rerata \pm SB	p*
	$\mu\text{g/L}$	
Derajat stenosis $< 50\%$	300,2 \pm 128,75	0,00
Derajat stenosis $\geq 50\%$	960,2 \pm 404,99	

* *independent t test*

Tabel 5.3 menunjukkan bahwa rerata kadar D-Dimer plasma pada kelompok subjek dengan derajat stenosis $\geq 50\%$ lebih tinggi dibandingkan kelompok subjek dengan derajat stenosis $< 50\%$.



Gambar 4.4. Grafik kadar D-Dimer plasma menurut kelompok subjek.

Grafik kadar D-Dimer plasma tersebut menunjukkan nilai median dari kelompok subjek SKA dengan derajat stenosis $\geq 50\%$ jauh lebih tinggi dibanding dengan nilai median kelompok subjek SKA dengan derajat stenosis $< 50\%$. Kelompok subjek SKA dengan derajat stenosis $< 50\%$ tampak data-data lebih bervariasi dari kelompok subjek SKA $\geq 50\%$. Kedua kelompok menunjukkan gambaran distribusi yang tidak normal dengan nilai median yang mendekati batas bawah (batas yang ditunjukkan dalam box).

5.2. Pembahasan

Hasil Riskesdas tahun 2007 menunjukkan PJK menempati peringkat ke-3 penyebab kematian pada usia di atas 45 tahun setelah stroke dan hipertensi.⁵ Pada

penelitian ini tampak bahwa sebagian besar subjek berusia antara 51 – 60 tahun (41,2 %) dengan rerata usia $55,9 \pm 10,59$ tahun.

Stenosis yang terjadi pada sindrom koroner akut dapat mengenai pada beberapa pembuluh darah koroner dan atau percabangannya dengan derajat stenosis yang berbeda-beda. Pada penelitian ini derajat stenosis ditentukan berdasarkan hasil angiografi, dimana diambil derajat stenosisnya yang terbesar yaitu untuk kelompok derajat stenosis ≥ 50 % (antara stenosis 50 % sampai 100 %) dan untuk kelompok < 50 % (antara stenosis 10 % sampai 40 %) pada salah satu pembuluh darah dan percabangannya yang mengalami stenosis, kemudian diukur kadar D-Dimer plasma.

Penelitian ini mendapatkan rerata kadar D-Dimer plasma pada kelompok subjek SKA dengan derajat stenosis ≥ 50 % lebih tinggi dibandingkan dengan derajat stenosis < 50 %. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Koenig W, dkk menemukan kadar D-dimer plasma berkorelasi kuat dengan keberadaan CAD secara independent pada pasien dengan angina pectoris stabil. Hasil ini mendukung konsep peran serta fibrin intravaskuler kearah *atherothrombogenesis*¹⁵ Bayes-Genis dkk melaporkan bahwa kadar D-Dimer plasma dan fibrinogen berkorelasi kuat pada pasien infark miokar dan angina tidak stabil.¹⁶

D-Dimer dikenal sebagai produk degradasi *cross linked* yang merupakan hasil akhir dari pemecahan bekuan fibrin oleh plasmin dalam sistem fibrinolitik. Plak yang rupture akan diselubungi oleh trombus dan merupakan penyebab utama kejadian sindrom iskemik miokardium. Bila trombus besar dan menghambat aliran darah koroner, terjadilah serangan jantung. Trombus berperilaku

menggumpal dan meleleh dengan akibat obstruksi koroner bersifat intermiten. Melelehnya trombus ini tidak lepas dari pengaruh plasmin, yang mana hasil akhir dari produk degradasi fibrin berupa fibrin stabil yang spesifik yaitu D-Dimer. Konsentrasi D-Dimer plasma dapat mewakili indikasi fibrinolisis, karena tes ini akan memberi arti untuk mengukur aktivitas fibrinolitik dalam darah.⁴² Suatu hasil tes yang menunjukkan kadar D-Dimer plasma di atas nilai rujukan dapat menandai adanya trombus.¹³ .

Sindrom koroner akut sesungguhnya merupakan suatu respons imunologik akut yang berlebihan, sehingga dapat terbentuk trombus yang besar dan menutup lumen pembuluh darah koroner yang sudah mengalami aterosklerosis. Terjadi proses aterotrombosis dapat menyebabkan oklusi parsial atau total pembuluh darah koroner. Itulah sebabnya gejala klinis sindrom koroner akut sangat bervariasi dari ringan sampai infark miokard akut yang berat, karena terbentuk mikrotrombus sampai makrotrombus besar.

Kerusakan endotelium merupakan predisposisi untuk terjadinya adhesi trombosit yang berlangsung dengan cepat. Adhesi trombosit ini sangat tergantung pada protein plasma yang disebut faktor von Willebrand's (vWF) yang disintesis oleh endotel dan megakariosit. Selain itu juga trombosit akan melekat pada trombosit lain (agregasi trombosit), untuk itu dibutuhkan ADP, ion kalsium dan fibrinogen. Selama proses agregasi terjadi perubahan bentuk trombosit dari bentuk cakram menjadi bulat, akibatnya granula trombosit akan terkumpul di tengah dan melepaskan isinya.

Ada tidaknya trombosis tergantung pada keseimbangan antara prokoagulan dan sistem fibrinolitik. Fibrinolisis adalah proses dimana terjadi aktivitas enzim hidrolitik. Komponen sistem fibrinolitik adalah plasminogen, plasminogen aktivator, plasmin, fibrin, FDP dan inhibitor aktivator plasminogen.⁶⁰ Plasmin mencerna fibrin dari fibrinogen secara progresif mereduksi bekuan. Fibrinolisis dikontrol oleh sistem aktivator plasminogen (tPA) dengan mengaktivasi plasminogen menjadi plasmin dan memberikan hasil dalam bentuk degradasi fibrin. Sistem fibrinolisis mencakup beberapa inhibitor. α -2 antiplasmin adalah penghambat cepat aktivitas plasmin dan α -2 makroglobulin merupakan penghambat efektif lambat terhadap aktivitas plasmin. Sistem ini dikontrol oleh inhibitorynya yaitu tPA, PAI-1 dan α -a antiplasmin.

Reduksi aktivitas fibrinolitik dapat meningkatkan risiko kejadian trombosis kardiovaskular. Aktivator farmakologis saat ini yang digunakan untuk terapi trombolisis meliputi streptokinase, urokinase dan tPA. Urokinase secara langsung bekerja mengaktivasi plasminogen menjadi plasmin dan streptokinase membentuk kompleks streptokinase plasminogen yang kemudian merubah plasminogen menjadi plasmin.⁶¹

Keterbatasan penelitian

Kadar *fibrinogen degradation product* (FDP) tidak diukur karena D-Dimer merupakan hasil dari fibrinolisis yang secara langsung dapat menilai adanya proses fibrinolisis.

BAB 6

SIMPULAN DAN SARAN

6.1. Simpulan

1. Rerata kadar D-Dimer plasma penderita SKA dengan derajat stenosis $\geq 50\%$ adalah $960,2 \pm 404,99 \mu\text{g/L}$ dan dengan derajat stenosis $< 50\%$ adalah $300,2 \pm 128,75 \mu\text{g/L}$
2. Kadar D-Dimer plasma penderita SKA dengan derajat stenosis $\geq 50\%$ lebih tinggi dibanding kadar D-Dimer plasma penderita SKA dengan derajat stenosis $< 50\%$.

5.2. Saran

1. Perlunya pemeriksaan kadar D-Dimer plasma pada penderita SKA untuk memprediksi derajat stenosis pada arteri koronaria, sehingga dapat dipertimbangkan tindakan selanjutnya guna menurunkan angka mortalitas SKA
2. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk melihat hubungan kadar D-Dimer plasma dengan jumlah pembuluh darah yang mengalami stenosis pada penderita SKA.

DAFTAR PUSTAKA

1. Baraas F. Respons imunologi . Dalam : Kardiologi molekuler. Jakarta : Bagian Kardiologi FKUI/ RS Jantung Harapan Kita ; 2006.p.194-246.
2. Boedi-Darmojo R, Epidemiology of atherosclerotic disease: Special focus on cardiovascular disease. Dalam: Tanuwidjojo S, Rifqi S. Atherosclerosis from theory to clinical practice, Naskah lengkap cardiology-update.Semarang: Badan Penerbit Undip.2003.p.1-11.
3. World Health Organization. Deaths from coronary heart disease. Cited 2008 Nov 13.Available from URL : http://www.who.int/cardiovascular_diseases/cvd_14_deathHD.pdf
4. Purwanto AP. Trombosis, patofisiologi dan diagnosis laboratorik. Dalam: Simposium penyakit jantung koroner aspek laboratorik Semarang 18 Juni 2005: Semarang:Badan Penerbit Undip 2005.
5. Dinas Kesehatan Kabupaten Banggai. Hipertensi faktor resiko utama penyakit kardiovaskuler. [Cited 2009 Sept 18]. Available from: <http://dinkesbanggai.wordpress.com/2009/03/10/hipertensi-faktor-resiko-utama-penyakit-kardiovaskuler/>
6. Lisyani BS. C- Reactive Protein, petanda inflamasi untuk menilai risiko penyakit. Dalam: MI Tjahjati, Banundari RH, Lily V, Ima AL eds. Seminar petanda penyakit kardiovaskuler sebagai POCT Himpunan Kimia Klinik Indonesia Semarang 20 September 2006:Semarang:Badan Penerbit Undip;2006.p.16-29.
7. Palupessi JMCH. Penyakit jantung koroner. Dalam: Publikasi kardiologi anak. Jakarta ; IDAI .1994.p.404 –15.
8. Hardjoeno. Fasting and two hours blood glucose levels in old age. Proceedings of the 9th World association of pathology and laboratory medicine (WasPalm) Congress:2003 May 15-18, Busan, 2003.
9. Lawrence .Coronary heart disease. In : Barry M, Massie, Thomas M, editors. Current medical diagnosis and treatment.43th ed.New York: McGraw-Hill; 2004.p.326-9.
10. Hardjoeno. Metabolic syndrome and cardiovascular disease. Proceedings of the 10th Asian society of clinical pathology and laboratory medicine, AsPalm Congress: 2004 Oct 22-25, Medan, Indonesia;2004.
11. Hardjoeno. Obesitas, sindroma metabolik dan Diabetes Mellitus Tipe 2, seminar PDS Patklin Banjarmasin 15 September 2005 Banjarmasin:Badan Penerbit Unlam;2005.
12. Aviles RJ, Askari AT, Messerli, AW, Penn MS, Topol EJ. Introductory Guide to cardiac catheterization. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins;2004.
13. Lisyani BS . D-dimer sebagai parameter tambahan untuk trombosis, fibrinolisis dan penyakit jantung. Dalam: MI Tjahjati, Banundari RH, Lily

- V, Ima AL eds. Seminar petanda penyakit kardiovaskular sebagai point care test Semarang 6 Mei 2006:Semarang:Badan Penerbit Undip;2006.p.6-10
14. Tataru MC, Heinrich J, Junker R, Schulte H, Von Eckardstein A, Assmann G, *et al.* D-dimer in relation to the severity of arteriosclerosis in patients with stable angina pectoris after myocardial infarction. *Eur Heart J* 1999;20:1493-1502.
 15. Koenig W, Rothenbacher D, Hoffmeister A, Griesshammer M, Brenner H. Plasma fibrin D-dimer levels and risk of stable coronary artery disease: results of a large case-control study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1701-5.
 16. Bayes-Genis A, Mateo J, Santalo M, Oliver A, Guindo J, Badimon L, *et al.* D-Dimer is an early diagnostic marker of coronary ischemia in patients with chest pain. *Am Heart J* 2000;140:379-84.
 17. Lima LM, Sousa MO, Fernandes AP, Sabino AP, Neto CPF, Garcia JCF, *et al.* D-Dimer plasma levels in patients with coronary artery disease. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2006;28(4):280-3
 18. Tokita Y, Kusama Y, Kodani E, Tadera T, Nakagomi A, Atarashi H, *et al.* Utility of rapid D-dimer measurement for screening of acute cardiovascular disease in the emergency setting. *J Cardiol* 2009;53(3):334-40.
 19. Tello-Montoliu A, Marin F, Roldán V, Mainar L, López MT, Sogorb F, *et al.* Multimarker risk stratification approach to non-ST elevation acute coronary syndrome: implications of troponin T, CRP, NT pro-BNP and fibrin D-dimer levels. *J Intern Med* 2007;262(6):651-8.
 20. Achar SA, Kundu S, Norcross WA. Diagnosis of acute coronary syndrome. *Am Fam Physician* 2005;72:119-26.
 21. Buja LM and Willerson JT: Clinicopathologic correlated of acute ischemic heart disease syndromes. *Am.J Cardiol* 2001; 47:343.
 22. Tunstall PH, Kuulasma K, Amougel P. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA project. *Circulation* 2004; 90:583-12.
 23. Sugiri. Patobiologi infark miokar akut. Dalam: Sutikno T, Sodiqur R. Atherosclerosis from theory to clinical practice.Semarang:Badan Penerbit Undip ;2004.p.143-50.
 24. Santoso T. Infark miokar akut. Dalam : Sukaton. Ilmu penyakit dalam ; edisi-2.Jakarta:Badan Penerbit FKUI;1991.p.255-7.
 25. Salomaa V, Rasi V, Kulathinal S, Vahtera E, Jauhiainen M, Ehnholm C *et al.* Hemostatic factors as predictors of coronary events and total mortality - the FINRISK 92 hemostasis study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:353-8.
 26. Setianto B. Sindroma koroner akut : Patofisiologi. Dalam:Andi W, Rita W, eds. Diagnosis dan tatalaksana hipertensi, sindrom koroner akut dan gagal jantung. Jakarta:Balai Penerbit Rumah Sakit Jantung Harapan Kita ;2001.p.59-66.

27. Springhouse. Coronary artery disease. Cited 2008 Oct 09. Available from URL : http://www.wrongdiagnosis.com/c/coronary_heart_disease/book-diseases-7a.htm .
28. Stone PH. Triggering myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351: 1716-8
29. Despopoulos A, Silbernagl S. *Color Atlas of Physiology*. 5th Ed. New York: Thieme; 2001.
30. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med* 2008;359(9):938-49.
31. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P *et al*. Fibrin D-Dimer and coronary heart disease. Prospective study and meta-analysis. *Circulation* 2001;103(2):323-7.
32. Thompson SG, Kienast J, Pyke SDM, Havarkate F, Van de loo J, Alessi MC *et al*. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European concerted action on thrombosis and disabilities angina pectoris study group. *N Engl J Med* 1995;332:635-41.
33. Scazziotto A, Altman R. El mecanismo de la hemostasia normal. *Rev Iberoamer Thromb Hemostasia* 1996;1:9-26.
34. Zoller B, Bernsdotter A, Garcia de Frutos P, Dahlback B. Resistance to activated protein C as an additional risk factor in protein C deficient families. *Blood* 1994 ; 84: 1031-5
35. Rahajuningsih DS, Faktor risiko molekuler trombosis. Dalam: Setiabudy R. Hemostasis dan trombosis. Jakarta:Departemen Patologi klinik FKUI / RSCM ; 2007 :p.55-61
36. Packard RR, Libby P. Inflammation in atherosclerosis : From Vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin Chemistry* 2008; 54(1):24-38.
37. Suharjono. Role of infection, inflamations and immune factors in atherosclerosis. Dalam :Sutikno T, Sodikur R. Naskah lengkap Semarang cardiology-update (Mini cardiologi-update III) Semarang 7-9: Semarang: Badan Penerbit Undip ;2003.p.23-6
38. Lau DCW, Dhillon B, yan H, Szmilko PE, Verma S. Adipokines:molecular links between obesity and atherosclerosis. Cited 2008 Nov 23. Available from URL : <http://ajpheart.physiology.org/cgi/content/full/288/5/H2031>.
39. Hardjoeno. Use of cardiac markers, in the diagnosis and management of acute coronary syndrome. Dalam: kumpulan naskah PIT Nasional V PDS Patklin, Semarang 1-3 Nopember 2006. Semarang:Departemen Patologi Klinik FK Undip;2006: 10-13
40. D-Dimer plasma levels in patients with coronary artery disease. Available from URL : <http://www.Scielo-br/SciELO.php?pid> Cited 2008 Nov 04.
41. Baker WF. Diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Cited 2008 Nov 04. Available from URL : <http://www.Science.direct.com/science?ob=articleURL&udi=B75JC-4GGxMJB-5&user>.
42. Purwanto AP. Adiponektin sebagai marker penyakit jantung dan pembuluh darah. Dalam : Kumpulan naskah lengkap kongres nasional VI &

pertemuan ilmiah tahunan perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik, Makassar 1-4 November 2007:Departemen Patologi Klinik FK Unhas. 2007.p.16-19

43. Jobe MI. Mechanisms of coagulation and fibrinolysis. In: Martin EAS, Lotspeich-Steininger CA, Koepke JA, eds. *Clinical Hematology: Principles, procedures, correlations*, 2nd ed. New York : Lippincott Co; 1998.p.612-34
44. Greenberg CS, Orthner CL. Blood coagulation and fibrinolysis. In: Lee GR, Foerster J, Lukins J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, eds. *Winthrobe's Clinical Hematology* 10th ed. Baltimore: Williams & Wilkin; 1999.p.684-764
45. Muller-Berghaus G, ten Cate H, Levi M. Disseminated intravascular coagulation: clinical spectrum and established as well as new diagnostic approach. *Tromb Haemost* 1999;82(2).p.706-12
46. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kaeron C, Dreyer J, Dovacs G, Mitchell M, Lawandowski B. Evaluation of D-Dimer in the diagnosis of suspected deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 2003;349:1227-35.
47. Kolde HJ. *Haemostasis : Physiology, Pathology, diagnostics*. 2nd ed. Basel: Pentapharm Ltd. 2004.p.30.
48. Bockenstedt P. D-Dimer in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;349;13:1203-4
49. Syrovets T, Simmet T. Novel aspects and new roles for the serine protease plasmin. *Cell Mol Life Sci* 2004;6:873-85.
50. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. 1992;326.p.242-250
51. Fuster V, Lewis . A coroner memorial lecture, mechanism leading to myocardial infarction: Insight from studies of vascular biology circulation. 1994;90.p.2126-46.
52. Fuster V, Gotto AM, Libby P, Loscalzo J, McGill H. Task force 1. Pathogenesis of coronary disease: the biologic rule of risk factor *JACC* 1996;27;964-1047.
53. Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340(2):115-126
54. Treasure CB, Alexander RW. Angina pectoris, myocardial infarction and the biology of atherosclerosis. In: Califf, Mark, Wagner, Eds. *Acute Coronary Care* 2nd ed. Mosby – St Louis. 1995.p.56-7.
55. Davies MJ. Stability and instability : two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley lecture 1995. *Circulation* 1999 : 99.p.361-9.
56. Falk E. atherogenesis and thrombosis. In: Califf, Mark, Wagner, Eds. *Acute coronary care*. 2nd ed. Mosby. St Louis. 1995.p.3-13.
57. Dahlan S. Menentukan rumus besar sampel. Dalam : besar Sampel Dalam Penelitian Kedokteran dan Kesehatan, seri 2. Jakarta : Arkans; 2005.p.14-8
58. Determinants of ELISA D-Dimer sensitivity for unstable angina pectoris as defined by coronary catheterization. Available from URL : <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/108566847/DPFSTAR>

59. Jeffrey A, Kline, Elizabeth G, Israel, Edward A, Michelson, *et al.* Diagnostic Accuracy of a Bedside D-dimer assay and Alveolar Dead space measurement for rapid exclusion of pulmonary embolism. *JAMA* 2002;285(6):761-768
60. Rahajuningsih DS, Fisiologi hemostasis dan fibrinolisis . Dalam: Farida O. Hemostasis dan Trombosis. Jakarta Departemen Patologi klinik FKUI / RSCM ; 2007.p.1-45
61. Hoffman. Hematology : Basic principles and practice.3th ed. Amerika. Churchill Livingstone Inc. 2000.p.1000-33