

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Dislipidemia

2.1.1 Epidemiologi

Banyak penelitian hingga saat ini menemukan bahwa dislipidemia sebagai penyebab morbiditas, mortalitas, dan biaya pengobatan yang tinggi. Selain itu, dislipidemia merupakan salah satu faktor risiko penting terjadinya penyakit jantung koroner yang merupakan penyebab kematian utama di Amerika Serikat.⁶

World Health Organization (WHO) memperkirakan dislipidemia berhubungan dengan kasus penyakit jantung iskemik secara luas, serta menyebabkan 4 juta kematian per tahun.⁷

Penelitian *Multinational monitoring of trends and determinants in cardiovascular disease* (MONICA) di Jakarta 1988 menunjukkan bahwa kadar rata-rata kolesterol total pada wanita adalah 206,6 mg/dL dan pria 199,8 mg/dL, tahun 1993 meningkat menjadi 213,0 mg/dL pada wanita dan 204,8 mg/dL pada pria. Di beberapa daerah nilai kolesterol yang sama yaitu Surabaya (1985) sebesar 195 mg/dL, Ujung Pandang (1990) sebesar 219 mg/dL dan Malang (1994) sebesar 206 mg/dL.⁸

2.1.2. Definisi

Dislipidemia didefinisikan sebagai kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan dan penurunan dari fraksi lipid dalam plasma. Kelainan fraksi

lipid yang utama adalah kenaikan kadar kolesterol total (kol-total), kolesterol LDL (kol-LDL), trigliserida (TG), serta penurunan kolesterol HDL (kol-HDL).⁶

Ketiganya tidak dapat dibicarakan sendiri-sendiri karena ketiganya memiliki peran yang penting dan memiliki keterkaitan yang sangat erat satu dengan yang lainnya terhadap proses terjadinya aterosklerosis, sehingga ketiganya sering dikenal sebagai triad lipid.⁶

2.1.3 Klasifikasi

2.1.3.1 Klasifikasi fenotipik

Klasifikasi ini dibagi menjadi dua klasifikasi, yakni: ⁹

1. Klasifikasi *European Atherosclerosis Societ* (EAS)

EAS telah menetapkan klasifikasi sederhana yang berguna untuk pemilihan terapi, yaitu hiperkolesterolemia, dislipidemia campuran, dan hipertrigliseridemia.

Tabel 1. Klasifikasi dislipidemia menurut EAS

	Peningkatan	
	Lipoprotein	Lipid Plasma
Hiperkolesterolemia	LDL	Kolesterol > 240 mg/dl
Dislipidemia campuran(kombinasi)	VLDL + LDL	Trigliserida > 200mg/dl + kolesterol > 240 mg/dl
Hipertrigliseridemia	VLDL	Trigliserida > 200 mg/dl

2. Klasifikasi WHO

Klasifikasi WHO merupakan modifikasi klasifikasi Fredrickson yang didasarkan pada pengukuran kol-total dan TG, serta penilaian secara elektroforesis subkelas lipoprotein.

Tabel 2. Klasifikasi WHO

Fredrickson	Klasifikasi Generik	Klasifikasi Terapeutik	Peningkatan Lipoprotein
I	Dislipidemia	Hipertrigliseridemia eksogen	Kilomikron
II a	Hiperkolesterolemia	Hiperkolesterolemia	LDL
II b	Dislipidemia kombinasi	Hipertrigliseridemia endogen+Dislipidemia kombinasi	LDL+VLDL
III. partikel remnan (Beta VLDL) Dislipidemia kombinasi	Dislipidemia remnan	Hipertrigliseridemia	Partikel endogen
IV	Dislipidemia endogen	Hipertrigliseridemia endogen	VLDL
V	Dislipidemia campuran	Hipertrigliseridemia endogen	VLDL +Kilomikron

Kerugiannya adalah bahwa fenotipe yang ditemukan dapat berubah karena diet atau pengobatan farmakologis (misalnya tipe I atau IV dapat berubah menjadi tipe V atau IIa menjadi IIb).

2.1.3.2 Klasifikasi patogenik

Klasifikasi kedua yakni klasifikasi patogenik, membagi menjadi dislipidemia primer dan sekunder. Dislipidemia sekunder adalah dislipidemia yang terjadi akibat suatu penyakit lain, misalnya hipotiroidisme, sindroma nefrotik, diabetes melitus, dan lain-lain.⁹

i) Dislipidemia primer

Dislipidemia ini dapat disebabkan oleh banyak kelainan genetik, dislipidemia ini menjadi beberapa keadaan, yakni :

(1) Hiperkolesterolemia Poligenik

Keadaan ini merupakan penyebab hiperkolesterolemia tersering (>90%). Merupakan interaksi antara kelainan gen yang multipel, nutrisi, dan faktor lingkungan lainnya serta lebih mempunyai lebih dari satu dasar metabolik. Hiperkolesterolemia biasanya ringan atau sedang dan tidak ada xantoma (penumpukan lemak di bawah lapisan kulit).

(2) Hiperkolesterolemia Familial

Kelainan ini bersifat autosomal dominan dan terdapat bentuk homozigot maupun heterozigot. Hiperkolesterolemia familial homozigot memiliki kadar kol-total antara 600-1000 mg/dl, tidak dapat diobati, menyebabkan PJK dan stenosis aorta pada masa kanak-kanan dan dewasa muda. Hiperkolesterolemia timbul karena peningkatan kadar kol-LDL yang disebabkan oleh kelainan fungsi atau jumlah reseptor LDL.

Pada hiperkolesterolemia familial heterozigot biasanya kadar kol-total bervariasi antara 350-460 mg/dl, tetapi adanya nilai >300 mg/dl pada dewasa atau >260 mg/dl untuk usia <16 tahun perlu dicurigai diagnosis hiperkolesterolemia familial. Diagnosisnya dapat dibuat pada saat kelahiran dengan menggunakan darah yang berasal dari umbilikus. Kadar TG normal atau sedikit meningkat.

(3) Dislipidemia Remnan

Kelainan ini ditandai dengan peningkatan kolesterol dan TG (dislipidemia kombinasi) dan berat-ringannya kelainan ini bervariasi. Pada orang muda atau pasien yang kurus satu-satunya manifestasi mungkin hanya hipertrigliseridemia sedang. Meskipun jarang terjadi, namun merupakan penyebab PJK serius dan penyebab kelainan pembuluh darah perifer yang dini. Manifestasi kardiovaskuler sering muncul pada dekade kehidupan ke-4 atau ke-5.

(4) Hiperlipidemia Kombinasi Familial

Kelainan ini merupakan kelainan genetik metabolisme lipoprotein yang sering ditemukan berhubungan dengan PJK, dengan angka kejadian 1% dari jumlah penduduk. Diagnosis bergantung pada hasil pemeriksaan pada anggota keluarga lain. Biasanya terjadi pada keluarga dengan riwayat PJK yang kuat. Mayoritas pasien menunjukkan peningkatan Apo B plasma. Pada pasien dengan peningkatan kadar kolesterol dan TG, diagnosis banding, meliputi dislipidemia remnan, hiperlipidemia kombinasi familial, hiperkolesterolemia familial, dan dislipidemia sekunder.

(5) Sindrom Kilomikron

Kelainan ini merupakan penyebab hipertrigliseridemia berat yang jarang ditemukan. Disebabkan oleh kelainan enzim lipoprotein lipase atau apo C-II. Terdapat banyak xantoma eruptif. Pada

keadaan ini adanya hipertrigliseridemia berat dan kadar kolesterol HDL yang sangat rendah tidak mengakibatkan peningkatan resiko PJK.

(6) Hipertrigliseridemia Familial

Keadaan ini merupakan keadaan klinis yang sama dengan sindrom kilomikron. Hipertrigliserida yang ada bisa berat atau ringan. Peningkatan TG yang ringan menunjukkan kenaikan kadar VLDL, sedangkan bentuk yang lebih berat biasanya disertai kilomikronemia. Tidak berpengaruh terhadap resiko PJK.

(7) Peningkatan kolesterol HDL

Kadar kol-HDL yang tinggi mengakibatkan hiperkolesterolemia ringan. Keadaan ini merupakan abnormalitas yang 'banal', dan tidak memerlukan terapi, serta disebut sebagai *longevity syndrome*. Kadar lipoprotein lainnya normal.

(8) Peningkatan Apolipoprotein B

Pada beberapa penelitian ditemukan peningkatan kadar Apo B pada banyak pasien PJK. Pengetahuan kita tentang hal ini belum mencukupi.

ii) Dislipidemia sekunder⁴

Dislipidemia ini disebabkan oleh penyakit/keadaan lain. Penatalaksanaan penyakit primer akan memperbaiki dislipidemia yang ada. Risiko PJK mungkin berkurang pada dislipidemia sekunder

dibandingkan dislipidemia primer karena masa berlangsung yang lebih pendek.

Ada pula yang disebut dislipidemia autoimun, yakni dislipidemia yang terjadi karena mekanisme autoimun seperti pada penyakit-penyakit mieloma multiple, SLE (*Systemic Lupus Erythrematosus*), penyakit Graves, dan purpura trombositopenik serta idiopatik. Di sini terjadi pembentukan antibodi yang mengikat dan mengubah fungsi enzim lipolitik (seperti LDL, Hepatic Triglyceride Lipase-HTGL), apoprotein, dan reseptor.⁹

Dislipidemia juga dapat diklasifikasikan berdasarkan klasifikasi lipoprotein. Lipoprotein disini diperiksa dengan cara ultrasentrifugasi, kemudian klasifikasi dibuat berdasarkan kandungan lipid dan apoprotein yaitu kilomikron, *very low density lipoprotein* (VLDL), *intermediate density lipoprotein* (IDL), *low density lipoprotein* (LDL), dan *high density lipoprotein* (HDL).⁹

Tabel 3. Klasifikasi kandungan lipid masing-masing lipoprotein

Lipoprotein	Lipid %		
	Trigliserida	Kolesterol	Fosfolipid
Kilomikron	80-95	2-7	3-9
VLDL	55-80	5-15	10-20
IDL	20-50	20-40	15-25
LDL	5-15	40-50	20-25
HDL	5-10	15-25	20-30

Secara klinis dislipidemia dapat diklasifikasikan sebagai :

- a) Hiperkolesterolemia
- b) Hipertrigliseridemia

- c) Campuran hiperkolesterolemia dan hipertrigliseridemia (dislipidemia campuran)

2.1.4 Diagnosis

Diagnosis dislipidemia didapatkan dengan pemeriksaan laboratorium profil lipid plasma. Pemeriksaan ini dianjurkan pada setiap orang dewasa berusia lebih dari 20 tahun. Kadar lipid plasma yang diperiksa meliputi kolesterol total, kolesterol LDL, kolesterol HDL, dan trigliserida. Apabila ditemukan hasil yang normal, maka dianjurkan pemeriksaan ulangan setiap lima tahun.¹⁰

NCEP ATP III pada tahun 2011 membuat suatu batasan kadar lipid plasma yang sampai saat ini masih digunakan (tabel 4).

Tabel 4. Interpretasi kadar lipid plasma¹⁰

Kolesterol LDL	
<100 mg/dL	Optimal
100-129 mg/dL	Mendekati optimal
130-159 mg/dL	Sedikit tinggi (<i>borderline</i>)
160-189 mg/dL	Tinggi
≥190 mg/dL	Sangat tinggi
Kolesterol total	
<200 mg/dL	Diinginkan
200-239 mg/dL	Sedikit tinggi (<i>borderline</i>)
≥240 mg/dL	Tinggi
Kolesterol HDL	
<40 mg/dL	Rendah
≥60 mg/dL	Tinggi
Trigliserida	
<150 mg/dL	Optimal
150-199 mg/dL	Sedikit tinggi (<i>borderline</i>)
200-499 mg/dL	Tinggi
≥500 mg/dL	Sangat

2.1.5 Dislipidemia pada penyakit jantung koroner

Dislipidemia dapat menimbulkan PJK karena pada dislipidemia terjadi peningkatan konsentrasi kolesterol LDL, trigliserida, kolesterol total, dan penurunan kolesterol HDL yang bersifat anti-aterogenik, anti oksidan, dan anti inflamasi, dimana keseluruhan proses tersebut akan mengurangi cadangan anti oksidan alamiah.¹¹

Kondisi kekurangan anti oksidan ini akan membuat pembuluh darah lebih rentan mengalami cedera endotel, yang merupakan cikal bakal terjadinya aterosklerosis pada PJK. Apabila telah terjadi cedera pada endotel, maka akan terjadi peningkatan paparan molekul adhesi pada sel endotel dan akan terjadi penurunan kemampuan endotel tersebut dalam melepaskan *nitric oxide* dan zat lain yang membantu mencegah perlekatan makromolekul, trombosit, dan monosit. Setelah itu monosit dan lipid (kebanyakan berupa LDL) yang beredar mulai menumpuk di tempat yang mengalami kerusakan, lalu terbentuklah plak ateroma pada pembuluh darah tersebut.¹²

2.2 Penyakit jantung koroner

2.2.1 Epidemiologi

Penyakit Kardiovaskuler terutama penyakit jantung koroner merupakan penyakit prevalen dan menjadi pembunuh utama di negara-negara industri. Di Indonesia PKV pada Survei Kesehatan Rumah Tangga Nasional (SKRT) 1972

menunjukkan PKV menduduki urutan ke-11, 1986 menduduki muffin ke-3, dan SKRT 1992 merupakan penyebab kematian pertama untuk usia diatas 40 tahun.⁹

Pada orang berumur di atas 65 tahun, ditemukan 20% PJK pada laki-laki dan 12% PJK pada perempuan. Pada tahun 2002, WHO memperkirakan bahwa sekitar 12 juta orang meninggal akibat penyakit kardiovaskuler, terutama PJK (7,2 juta) dan stroke (5,5 juta).¹³

2.2.2 Definisi

Penyakit jantung koroner (PJK) adalah penyakit jantung dan pembuluh darah yang disebabkan karena penyempitan arteri koroner. Penyempitan pembuluh darah terjadi karena proses aterosklerosis atau spasme atau kombinasi keduanya. Aterosklerosis yang terjadi dikarenakan oleh timbunan kolesterol dan jaringan ikat pada dinding pembuluh darah secara perlahan-lahan, hal ini sering ditandai dengan keluhan nyeri pada dada.³

2.2.3 Etiologi

Penyakit jantung koroner dapat disebabkan oleh beberapa hal, antara lain:¹⁴

- a) Penyempitan (stenosis) dan penciutan (spasme) arteri koronaria, akan tetapi penyempitan bertahap akan memungkinkan berkembangnya kolateral yang cukup sebagai pengganti.
- b) Aterosklerosis, menyebabkan sekitar 98% kasus PJK.
- c) Penyempitan arteri koronaria pada sifilis, aortis takayasu, berbagai jenis arteritis yang mengenai arteri koronaria, dan lain-lain.

2.2.4 Faktor risiko

Bila dipandang dari sifatnya, faktor risiko PJK terdiri dari faktor risiko yang bisa diperbaiki dan yang tidak bisa diperbaiki.⁹

Tabel 5. Faktor risiko PJK⁹

Tidak bisa diperbaiki	Bisa diperbaiki
Umur yang meningkat Pria > 45 tahun Wanita > 55 tahun	Dislipidemia
Jenis kelamin pria	Hipertensi
Riwayat keluarga PKV	Diabetes melitus
Riwayat PKV sebelumnya	Merokok sigaret
Etnis	Obesitas
	Kurang olahraga
	Homosisteinemi
	Hiperfibrinogenemi
	C-reaktif protein yang tinggi

2.2.4.1 Faktor risiko tidak bisa diperbaiki

a) Umur

Kerentanan terhadap aterosklerosis koroner meningkat seiring bertambahnya usia. Namun demikian jarang timbul penyakit serius sebelum usia 40 tahun, sedangkan dari usia 40 tahun sampai 60 tahun, insiden Infark Miokardium (IM) meningkat lima kali lipat.¹⁵

b) Jenis kelamin pria

Secara keseluruhan, risiko aterosklerosis koroner lebih besar pada laki-laki daripada pada perempuan. Perempuan agaknya relatif kebal terhadap penyakit ini sampai usia setelah menopause, dan kemudian menjadi sama rentannya seperti pada laki-laki.

Efek perlindungan estrogen dianggap menjelaskan adanya imunitas wanita pada usia sebelum menopause, tetapi pada kedua jenis kelamin dalam usia 60 hingga 70-an, frekuensi IM menjadi setara.¹⁵

c) Riwayat penyakit jantung koroner pada keluarga

Riwayat pada keluarga ini, yaitu saudara laki-laki atau orang tua yang menderita penyakit ini sebelum usia 50 tahun, meningkatkan kemungkinan timbulnya aterosklerosis prematur.

Keturuan dari seseorang penderita PJK prematur diketahui menyebabkan perubahan dalam penanda aterosklerosis awal, misal reaktivitas arteria brakialis dan peningkatan tunika intima arteria karotis dan penebalan tunika media. Adanya hipertensi, seperti peningkatan homosistein dan peningkatan lipid, ditemukan pada individu tersebut. Penelitian yang telah dilakukan mengesankan bahwa adanya riwayat dalam keluarga mencerminkan suatu predisposisi genetik terhadap disfungsi endotel dalam arteria koronaria.¹⁵

2.2.4.2 Faktor risiko bisa diperbaiki

a) Dislipidemia

Triad lipid dalam dislipidemia menjadi predisposisi terjadinya penyakit jantung koroner. HDL yang bersifat anti-aterogenik, anti oksidan dan anti inflamasi, serta adanya trid lipid, akan mengurangi cadangan anti oksidan

alamiah. Selain itu *modified lipoprotein* akan mengalami retensi di dalam tunika intima yang memicu terjadinya atherogenesis.¹

Salah satu konsekuensi dari hiperlipidemia yang paling penting (terutama WHO tipe IIa) adalah peningkatan kolesterol serum, terutama kolesterol lipoprotein serum densitas rendah (kol-LDL). Kolesterol LDL ini merupakan faktor predisposisi terkuat dibandingkan dengan kolesterol lain dalam mendukung terbentuknya plak atheroma di pembuluh-pembuluh darah yang mengalir di otot jantung penderita PJK.¹⁵

b) Hipertensi

Peningkatan tekanan darah sistemik meningkatkan resistensi terhadap pemompaan darah dari ventrikel kiri, sebagai akibatnya terjadi hipertropi ventrikel untuk meningkatkan kekuatan kontraksi. Kebutuhan oksigen oleh miokardium akan meningkat akibat hipertrofi ventrikel, hal ini mengakibatkan peningkatan beban kerja jantung yang pada akhirnya menyebabkan angina dan infark.¹⁵

c) Diabetes melitus

Diabetes melitus menginduksi hiperkolesterolemia dan secara bermakna meningkatkan kemungkinan timbulnya aterosklerosis. Diabetes melitus juga berkaitan dengan proliferasi sel otot polos dalam pembuluh darah arteri koroner (sintesis kolesterol, trigliserida, dan fosfolipid), peningkatan kadar kolesterol LDL, dan kadar kolesterol HDL yang rendah.

Pada pasien ini, tidak adanya integritas saraf otonom disertai dengan perubahan persepsi nyeri yang berkaitan dengan diabetes diyakini

bertanggungjawab akan terjadinya “infark miokardium tersembunyi” atau “iskemia tersembunyi”.¹⁵

d) Merokok sigaret

Risiko merokok berkaitan dengan jumlah rokok yang dihisap per hari, bukan pada lama merokok. Seseorang yang merokok lebih dari satu pak rokok sehari menjadi dua kali lebih rentan terhadap penyakit aterosklerotik koroner daripada mereka yang tidak merokok.

Pengaruh nikotin terhadap pelepasan katekolamin oleh sistem saraf otonom diduga menjadi penyebabnya. Namun efek nikotin tidak bersifat akumulatif, mantan perokok memiliki risiko yang rendah seperti pada bukan perokok.¹⁵

Menghentikan kebiasaan merokok dapat menurunkan kejadian vaskuler sebanyak 7-47% jika dibandingkan dengan yang tidak, sehingga penghentian kebiasaan merokok menjadi komponen utama pada program rehabilitasi jantung koroner.³

e) Obesitas

Obesitas berarti penimbunan lemak yang berlebihan di dalam tubuh. Obesitas dapat menyebabkan peningkatan pada kerja otot jantung dan meningkatkan kebutuhan oksigen jantung dan organ tubuh lain.¹⁵

Terdapat saling keterkaitan antara obesitas dengan risiko peningkatan PJK, hipertensi, angina, stroke, diabetes dan merupakan beban penting pada kesehatan jantung dan pembuluh darah.³

f) Kurang olahraga

Kurang olah raga merupakan salah satu bentuk ketidakaktifan fisik, keadaan ini meningkatkan risiko PJK yang setara dengan hiperlipidemia atau merokok, selain itu seseorang yang tidak aktif secara fisik memiliki risiko 30-50% lebih besar untuk mengalami hipertensi.¹⁵

Dengan berolah raga secara teratur sangat bermanfaat untuk menurunkan faktor risiko seperti kenaikan HDL-kolesterol dan sensitivitas insulin serta menurunkan berat badan dan kadar LDL-kolesterol.¹⁶

Hiperglikemia kronik juga dapat menjadi faktor risiko terjadinya penyakit jantung koroner. Hiperglikemia kronik menyebabkan disfungsi endotel melalui beberapa mekanisme, salah satunya adalah menyebabkan glikosilasi non enzimatis dari makromolekul seperti *Deoxyribonucleic acid* (DNA), yang akan menyebabkan perubahan sifat antigenik dari protein dan DNA. Keadaan ini akan menyebabkan perubahan tekanan intravaskuler akibat gangguan ketidakseimbangan Nitrat Oksida (NO) dan prostaglandin. Selain itu Hiperglikemia kronik juga akan disertai dengan tendensi protrombotik dan agregasi platelet. Sel endotel sangat peka terhadap pengaruh stres oksidatif, dan Hiperglikemia kronis akan meningkatkan tendensi stres oksidatif dan peningkatan *oksidized lipoprotein* terutama *small dense LDL-cholesterol* yang bersifat aterogenik.¹¹

Upaya pencegahan terhadap terjadinya PJK ialah menentukan seberapa banyak faktor risiko yang dimiliki seseorang (selain kadar kolesterol LDL) untuk menentukan sasaran kadar kolesterol LDL yang akan dicapai. NCEP-ATP III

telah menentukan faktor risiko selain kolesterol LDL yang digunakan untuk menentukan sasaran kadar kolesterol LDL yang diinginkan pada orang dewasa > 20 tahun.¹¹

Tabel 6. Faktor risiko (selain kolesterol LDL) yang menentukan sasaran LDL yang ingin dicapai menurut NCEP-ATP III⁶

Umur pria \geq 45 tahun dan wanita \geq 55 tahun
Riwayat keluarga PJK dini yaitu ayah usia , 55 tahun dan ibu < 65 tahun
Kebiasaan merokok
Kolesterol HDL yang rendah (<40mg/dL)
Hipertensi (\geq 140/90 mmHg atau sedang mendapat obat antihipertensi)

Bila didapatkan \geq 2 faktor risiko (selain kolesterol LDL) tanpa PJK atau risiko PJK, maka dilakukan perhitungan faktor risiko PJK 10 tahun kedepan menggunakan Skor Framingham.¹⁷

Tabel 7. Risiko PJK 10 tahun berdasarkan skor Framingham¹⁵

Skor Framingham berdasarkan usia

Usia	Skor	
	Wanita	Laki-laki
20-34	-7	-9
35-39	-3	-4
40-44	0	0
45-49	3	3
50-54	6	6
55-59	8	8
60-64	10	10
65-69	12	11
70-74	14	12
75-79	16	13

Skor Framingham berdasarkan nilai HDL

HDL	Nilai	
	L	P
≥60	-1	-1
50-59	0	0
40-49	1	1
<40	2	2

Skor Framingham berdasarkan tekanan darah sistolik dan pengobatannya

Tekanan darah sistolik	Tidak diobati		Diobati	
	L	P	L	P
<120	0	0	0	0
120-129	0	1	1	3
130-139	1	2	2	4
140-159	1	3	2	5
>160	2	4	3	6

Skor Framingham berdasarkan usia dan kadar kolesterol total

Kolesterol total	20-39		40-49		50-59		60-69		70-79	
	L	P	L	P	L	P	L	P	L	P
<160	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
160-199	4	4	3	3	2	2	1	1	0	1
200-239	7	8	5	6	3	4	1	2	0	1
250-279	9	1	6	8	4	5	2	3	1	2
≥280	11	13	8	10	5	7	3	4	1	2

Skor Framingham berdasarkan usia dan perokok atau bukan perokok

	20-39		40-49		50-59		60-69		70-79	
	L	P	L	P	L	P	L	P	L	P
Bukan perokok	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Perokok	8	9	5	7	3	4	1	2	1	1

Tabel 8. Tabel perhitungan Skor Framingham.

Nilai total		Risiko 10 tahun (%)	
Laki-laki	Wanita	Laki-laki	Wanita
<0	<9	<1	<1
0	9	1	1
1	10	1	1
2	11	1	1
3	12	1	1
4	13	1	2
5	14	2	2
6	15	2	3
7	16	3	4
8	17	4	5
9	18	5	6
10	19	6	8
11	20	8	11
12	21	10	14
13	22	12	17
14	23	16	22
15	24	20	27
16	≥25	25	≥30
≥17	-	≥30	-

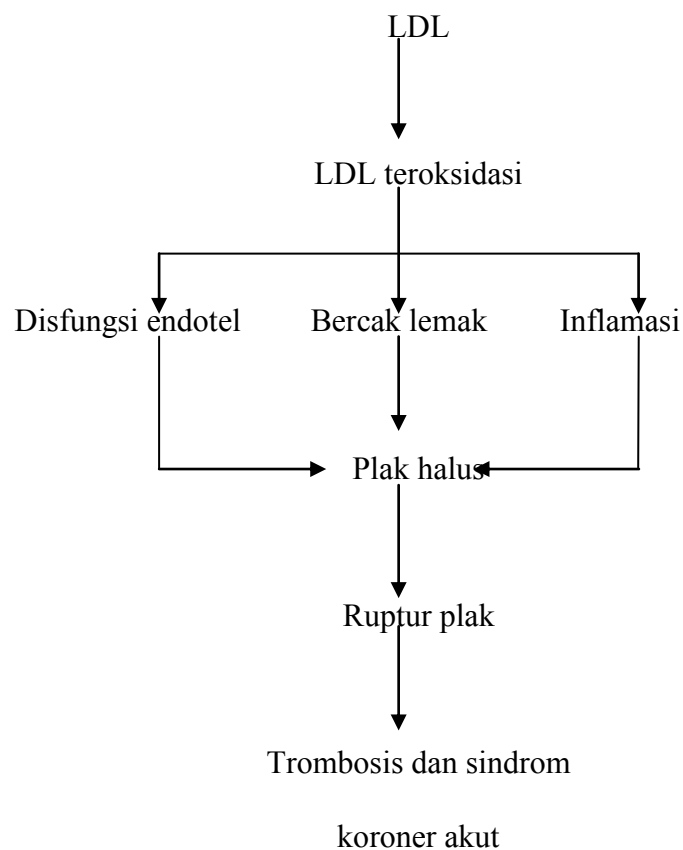
Tiga level dari risiko PJK 10 tahun menurut NCEP ATP III adalah :¹⁸

- a) >20% merupakan yang berisiko tinggi PJK 10 tahun.
- b) 10%-20% merupakan yang berisiko sedang-tinggi PJK 10 tahun.
- c) <10% merupakan yang berisiko sedang PJK 10 tahun.

2.2.5 Patogenesis

Patogenesis aterosklerosis merupakan suatu proses interaksi yang kompleks, dan hingga saat ini masih belum dimengerti sepenuhnya. Teori patogenesis yang mencakup konsep ini adalah hipotesis respon terhadap cedera, dengan beberapa bentuk cedera tunika intima yang mengawali inflamasi kronis dinding arteri dan menyebabkan timbulnya ateroma (Ross, 1999).¹⁵

Dinding pembuluh darah terpajan berbagai iritan dalam kehidupan sehari-hari, seperti faktor hemodinamik, hipertensi, hiperlipidemia, serta derivat merokok dan toksin (misal, homosistein atau kol-LDL teroksidasi). Agen infeksius (*Chlamydia pneumoniae*) juga dapat menyebabkan cedera. Kesemua agen ini memiliki efek sinergis terhadap gangguan hemodinamik yang menyertai fungsi sirkulasi normal dan yang digabungkan dengan efek merugikan hiperkolesterolemia dianggap merupakan faktor terpenting dalam patogenesis aterosklerosis.¹⁵



Gambar 1. Peranan LDL dalam aterosklerosis. Gambaran skematik efek LDL dan LDL teroksidasi dalam patogenesis aterosklerosis. Faktor resiko koroner lainnya, kadar HDL rendah, merokok, hipertensi, diabetes melitus, dan defisiensi estrogen juga memperkuat oksidasi LDL.

Keuntungan teori patogenesis respon-terhadap-cedera adalah cedera endotel kronis yang menyebabkan respon inflamasi kronis dinding arteri dan timbulnya aterosklerosis. Berbagai kadar stres yang berkaitan dengan turbulensi sirkulasi normal dan menguatnya hipertensi diyakini menyebabkan daerah fokal disfungsi endotel. Misalnya, ostia pembuluh darah abdominalis dan aorta desendens telah diketahui sebagai tempat utama berkembangnya plak aterosklerosa.¹⁵

Dinding arteri terdiri atas lapisan konsentrik tempat sel-sel endotel, sel-sel otot polos, dan matriks ekstrasel dengan serabut elastis dan kolagen yang dapat terlihat dengan jelas. Ketiga lapisan ini adalah intima, media, dan adventisia. Lapisan intima terdiri atas sel-sel endotel yang membatasi arteri dan merupakan satu-satunya bagian dinding pembuluh darah yang berinteraksi dengan komponen darah. Hal penting mengenai endotel adalah: (1) Mengandung reseptor untuk kolesterol LDL dan bekerja sebagai sawar dengan permeabilitas yang sangat selektif. (2) memberikan permukaan nontrombotik oleh lapisan heparin dan oleh sekresi PGI₂ (vasodilatator kuat dan inhibitor agregasi trombosit), dan oleh sekresi plasminogen. (3) Mensekresi oksida nitrat (suatu vasodilatator kuat), dan (4) Berinteraksi dengan trombosit, monosit, makrofag, limfosit T, dan sel-sel otot polos melalui berbagai sitokin dan faktor pertumbuhan.¹⁵

Lapisan media merupakan bagian otot dinding arteri dan terdiri atas sel-sel otot polos, kolagen, dan elastin. Lapisan intima melindungi lapisan media dari komponen-komponen darah. Lapisan media bertanggungjawab atas kontraktilitas dan kerja pembuluh darah.¹⁵

Lapisan adventisia merupakan lapisan terluar pembuluh darah dan terdiri atas sebagian sel-sel otot polos dan fibroblas. Lapisan ini juga mengandung *vasa vasorum*, yaitu pembuluh darah kecil yang menghantarkan suplai darah ke dinding pembuluh darah.¹⁵

Pada aterosklerosis terjadi gangguan integritas lapisan media dan intima, sehingga menyebabkan terbentuknya ateroma. Hipotesis respon-terhadap-cedera memperkirakan bahwa langkah awal yang kemudian menyebabkan disfungsi endotel arteri yaitu dengan meningkatnya permeabilitas terhadap monosit dan lipid darah.¹⁵

Hiperkolesterolemia sendiri diyakini mengganggu fungsi endotel dengan memproduksi radikal bebas oksigen. Radikal ini menonaktifkan radikal nitrat, yaitu faktor *endothelial-relaxing* utama. Apabila terjadi hiperlipidemia kronis, lipoprotein tertimbun dalam lapisan intima di tempat meningkatnya permeabilitas endotel. Pemajanan terhadap radikal bebas dalam sel endotel dinding arteri menyebabkan terjadinya oksidasi kolesterol LDL, yang berperan dalam mempercepat timbulnya plak ateroma.¹⁵

Oksidasi kolesterol LDL diperparah dengan kadar kolesterol HDL yang rendah, diabetes melitus, defisiensi estrogen, hipertensi, dan adanya derivat merokok. Sebaliknya, kadar kolesterol HDL yang tinggi bersifat protektif terhadap terjadinya PJK bila terdiri atas sedikitnya 25% kolesterol total.¹⁵

Hiperkolesterolemia memicu adhesi monosit, migrasi sel otot polos subendotel, dan penimbunan lipid dalam makrofag dan sel-sel otot polos. Apabila terpajan dengan kolesterol LDL yang teroksidasi, makrofag menjadi sel busa, yang

beragregasi dalam lapisan intima, yang terlihat secara makroskopik sebagai bercak lemak. Akhirnya, deposisi lipid dan jaringan ikat mengubah bercak lemak ini menjadi ateroma lemak fibrosa matur.¹⁵

Ruptur menyebabkan inti bagian dalam plak terpajan dengan kolesterol LDL yang teroksidasi dan meningkatnya perlekatan elemen sel, termasuk trombosit. Akhirnya, deposisi lemak dan jaringan ikat mengubah plak fibrosa menjadi ateroma, yang dapat mengalami perdarahan, ulserasi, klasifikasi, atau trombotik, dan menyebabkan infark miokardium.¹⁵

2.2.6 Manifestasi klinik

Penyempitan dua atau lebih pembuluh darah koroner mayor atau beberapa pembuluh darah arteri lain bisa menyebabkan iskemia miokardium *transient* selama melakukan aktivitas fisik. Manifestasi ini pada saat aktivitas fisik dapat berupa nyeri dada substernal (angina pectoris), yang hilang dengan istirahat atau pemberian nitrat, atau bisa juga berupa kondisi asimtomatik (*silent ischemia*) dan hanya dapat terlihat dari penurunan segmen ST pada EKG selama *exercise stress test* atau monitoring EKG.¹⁸

Angina pectoris stabil adalah rasa nyeri yang timbul karena iskemia miokardium. Angina ini memiliki karakteristik khas yakni dengan lokasi yang biasanya di dada, substernal atau sedikit lebih ke kiri, dengan penjalaran ke leher. Kualitas nyeri pada angina pectoris stabil ini biasanya merupakan nyeri tumpul seperti rasa tertindih atau berat di dada, rasa desakan yang kuat dari dalam atau bawah diafragma, dan nyeri ini berhubungan dengan aktivitas, hilang dengan

istirahat. Nyeri yang pertama kali timbul biasanya agak nyata, dan berdurasi kurang dari 20 detik.¹⁹

Pada angina pektoris tidak stabil, ada beberapa keadaan yang dimasukkan dalam angina ini, yang pertama adalah pasien dengan angina yang masih baru dalam 2 bulan, dimana angina cukup berat dan frekuensi cukup sering, lebih dari 3 kali per hari. Keadaan kedua yakni pasien dengan angina yang makin bertambah berat, sebelumnya angina stabil, lalu serangan angina lebih sering, dan lebih berat sakit dadanya. Keadaan ketiga dimana pasien dengan serangan angina pada waktu istirahat.²⁰

2.2.7 Diagnosis

Diagnosis penyakit jantung koroner dapat diketahui dengan beberapa cara, antara lain:

a) Anamnesis

Angina pektoris adalah suatu istilah yang digunakan untuk menggambarkan jenis rasa tidak nyaman atau nyeri tumpul seperti rasa tertindih yang biasanya terletak retrosternum, dapat berdurasi kurang dari 20 menit pada angina pektoris stabil atau lebih dari 20 menit pada angina pektoris tidak stabil, biasanya gejala ini dikeluhkan oleh pasien PJK.¹⁹

b) Pemeriksaan fisik

Tidak ada hal-hal yang spesifik pada pemeriksaan fisik, sering pemeriksaan fisik normal pada kebanyakan pasien. Mungkin pemeriksaan fisik yang dilakukan pada waktu nyeri dada dapat menemukan adanya

aritmia, *gallop* bahkan murmur, ronki basah dibagian basal paru, yang hilang lagi pada saat nyeri berhenti.¹⁹

c) Elektrokardiogram (EKG)

Terdapat dua jenis EKG yang dapat digunakan untuk mendiagnosis PJK khususnya dalam mendiagnosis angina pektoris stabil, yaitu EKG istirahat dan EKG aktivitas. EKG istirahat dikerjakan bila belum dapat dipastikan bahwa nyeri dada adalah non kardiak, sedangkan EKG aktivitas penting sekali dilakukan pada pasien-pasien yang amat dicurigai, termasuk depresi ST ringan.¹⁹

d) Enzim-enzim jantung

Ada beberapa macam enzim jantung yang dapat digunakan sebagai alat pendeteksi kelainan jantung, antara lain *Creatinin Kinase (CK)*, CK MB, *Lactic Dehidrogenase (LDH)*, *cardiac specific troponin (cTn) T* atau cTn I, dan lain sebagainya.

- CK meningkat setelah 3-8 jam bila ada IM dan mencapai puncak dalam 10-36 jam dan kembali normal dalam 3-4 hari.
- CKMB akan meningkat setelah 3 jam bila ada IM dan mencapai puncak pada 10-24 jam dan kembali normal dalam 2-4 hari.
- cTn T dan cTn I meningkat setelah 2 jam IM dan mencapai puncak dalam 10-24 jam dan cTn T masih dapat dideteksi setelah 5- 14 hari, sedangkan cTn I setelah 5-10 hari.²¹

e) *Intravascular ultrasound (IVUS)*

IVUS dan *IVUS-based imaging modalities* berpotensi untuk dapat berguna dalam mengetahui fase-fase berbeda dalam pembentukan plak dalam pembuluh darah koroner.²²

f) Angiografi koroner

Pemeriksaan ini diperlukan pada pasien-pasien yang tetap pada angina pektoris stabil kelas III-IV meskipun telah mendapat terapi yang cukup, atau pasien-pasien dengan risiko tinggi tanpa mempertimbangkan beratnya angina, serta pasien-pasien yang pulih dari serangan aritmia ventrikel yang berat sampai *cardiac arrest*, yang telah berhasil diatasi. Begitu pula untuk pasien-pasien yang mengalami gagal jantung dan pasien-pasien yang karakteristik klinisnya tergolong risiko tinggi.¹⁹