

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang Masalah

Sindroma koroner akut (SKA) terjadi akibat ketidakseimbangan antara oksigen *demand* dan *supply*. Umumnya disebabkan karena penurunan perfusi miokard akibat trombus non-oklusif yang berkembang menjadi plak aterosklerosis yang ruptur atau erosi. Penyebab yang lain adalah vasokonstriksi koroner dan obstruksi dinamis dari aliran koroner. Mayoritas kasus SKA merupakan kombinasi dari spasme arteri koroner dan erosi atau ruptur plak yang menimbulkan terjadinya agregasi platelet dan trombosis lebih lanjut.^{1,2}

Ruptur atau erosi plak terjadi pada tempat dimana sel inflamasi terakumulasi yang disebut dengan *shoulder region*. Tempat ini mempunyai komponen selular inflamasi yang tinggi meliputi makrofag, limfosit T serta sel mast. Di arteri koroner sel mast ditemukan dengan kadar 10 kali lebih banyak di tunika adventitia dibandingkan tunika intima. Ketika terstimulasi, sel mast akan mengeluarkan histamin dan mediator-mediator aktif lainnya diantaranya adalah enzim proteolitik tryptase yang akan memberikan pengaruh terhadap kardiovaskular.^{2,3} Tryptase adalah protease yang diperkirakan mengisi 20% dari total protein selular dari sel mast manusia dimana sel mast merupakan sumber satu – satunya dari tryptase.⁴ Tryptase ini dapat mengaktifkan *matrix metallo-proteinase* (MMP) yang selanjutnya akan mendegradasi *extracellular matrix* (ECM) dari plak aterosklerosis sehingga memicu terjadinya ruptur plak.² MMP yang teraktivasi juga bertanggung jawab dalam degradasi matriks kolagen

ekstraselular yang berperan dalam mempertahankan ukuran dan bentuk ventrikel. Kerusakan yang terjadi dalam hal ini akan memicu terjadinya *remodelling* miokard atau ventrikel lebih lanjut.⁵

Berbagai penelitian tentang tryptase pada SKA telah banyak dilakukan dan membuktikan bahwa kadar tryptase meningkat pada kasus SKA dibandingkan dengan kontrol.^{6,7,8,9} Xiang dan kawan-kawan (2011) melaporkan bahwa tryptase merupakan biomarker *vulnerabilitas* plak pada penderita SKA, hal ini senada dengan penelitian dari Lewicky dan kawan-kawan (2015) yang juga melaporkan bahwa tryptase merupakan *marker* dari peningkatan instabilitas koroner serta mempunyai korelasi positif dengan usia.^{7,9} Penelitian oleh Filipiak dan kawan-kawan (2007) melaporkan bahwa kadar tryptase persisten hingga tiga bulan paska SKA dan memberikan kontribusi yang potensial terhadap *remodelling* paska infark yang lebih baik.⁶ Chen dan kawan-kawan (2014) melaporkan sebaliknya dimana kadar tryptase yang tinggi pada penderita STEMI paska *primary percutaneous coronary intervention* (PCCI) berkorelasi negatif dengan fungsi jantung. Penelitian oleh Pastorello dan kawan-kawan (2014) melaporkan tinggi kadar tryptase berkaitan dengan keparahan kompleksitas kardiovaskular penderita serta buruknya reperfusi miokard.^{8,10}

Proses *remodeling* ventrikel terjadi segera setelah terjadinya SKA, melibatkan *infarcted* dan *non-infarcted zone* serta merupakan penentu utama dari *poor outcome* pada penderita SKA. VR ini menyebabkan perubahan struktural dan fungsional jantung yang secara klinis ditandai dengan peningkatan kavitas ventrikel yang dapat dinilai dengan pengukuran ekokardiografi.^{11,12,13,14} Sel mast yang terbukti berperan dalam patogenesis SKA mempunyai kadar yang persisten

tinggi paska SKA serta mengekspresikan *tryptase* dan melakukan degranulasi secara progresif selama fase *infarct healing* pada proses *remodelling* ventrikel.^{15,16} Peranan *tryptase* pada *infarct healing* ini dibuktikan oleh peranannya pada semua fase *infarct healing* dimana *tryptase* dapat memodulasi ekspresi endotelial *chemokine* angiogenik, menginduksi proliferasi fibroblast dan kolagen serta mengaktivasi MMP yang berperan dalam *remodelling* miokard.^{11,15,17,18}

Studi ini ditujukan untuk menganalisis hubungan kadar *tryptase* dengan VR setelah 1 bulan pada penderita SKA yang diukur dengan parameter ekokardiografi, sehingga diharapkan dapat memberikan kontribusi terhadap penatalaksanaan yang lebih tepat dan sesuai pada penderita SKA untuk mencegah progresivitas dari VR yang dapat berujung pada tahap terminal yaitu gagal jantung.

I.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara kadar *tryptase* dengan *ventricular remodelling* setelah 1 bulan pada penderita sindroma koroner akut ?

I.3 Tujuan Penelitian

Menganalisis hubungan antara kadar *tryptase* dengan *ventricular remodelling* setelah 1 bulan pada penderita sindroma koroner akut

I.4 Manfaat penelitian

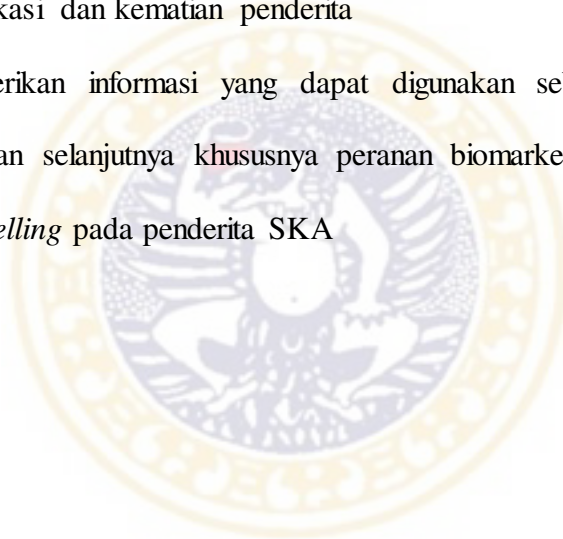
I.4.1 Manfaat teoritis

1. Menambah dasar pengetahuan tentang peran *tryptase* sebagai salah satu petanda iskemia miokard

2. Menambah dasar pengetahuan tentang peranan *tryptase* pada *ventricular remodelling* pada SKA
3. Meningkatkan pengetahuan tentang mekanisme SKA dan *ventricular remodelling* sehingga dapat memberikan penatalaksanaan yang lebih baik.

I.4.2 Manfaat praktis

1. Membantu upaya peningkatan kualitas penanganan penderita SKA dengan intervensi sedini mungkin dan evaluasi risiko untuk mencegah komplikasi dan kematian penderita
2. Memberikan informasi yang dapat digunakan sebagai landasan bagi penelitian selanjutnya khususnya peranan biomarker dalam *ventricular remodelling* pada penderita SKA



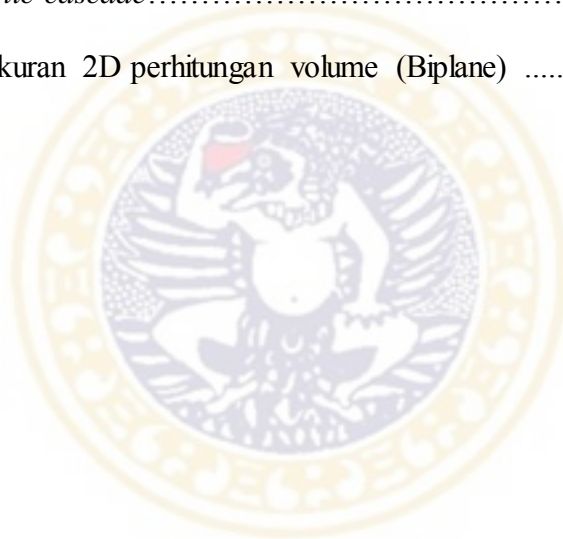
IV.3. Populasi dan Sampel Penelitian	28
IV.4. Variabel Penelitian	30
IV.5. Alat dan Bahan Penelitian	30
IV.6. Cara pengumpulan data.....	31
IV.7. Definisi operasional	31
IV.8. Alur Penelitian	33
IV.9. Manajemen dan analisis data	33
IV. 10 <i>Ethical clearance</i>	34
BAB V. HASIL PENELITIAN	35
V.1. Analisis deskriptif.....	35
V.1.1 Karakteristik dasar subyek penelitian	35
V.1.2 Kadar tryptase plasma dan parameter ekokardiografi	37
V.2. Analisis inferensial.....	38
V.2.1 Analisis perbedaan <i>ventricular remodeling</i> berdasarkan nilai median tryptase	38
V.2.2 Analisis korelasi <i>ventricular remodeling</i> berdasarkan nilai median tryptase.....	39
V.2.3 Analisis regresi logistik.....	39
V.2.4 Analisis regresi linier multiple.....	40
BAB VI. PEMBAHASAN	42
V.1. Karakteristik dasar subyek penelitian.....	42
V.2. Kadar tryptase plasma dan parameter ekokardiografi	44
V.3. Kadar tryptase plasma dan <i>ventricular remodelling</i>	46
V.4. Keterbatasan dan kekurangan penelitian	47
BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN	48
DAFTAR PUSTAKA	49

DAFTAR TABEL

Tabel1.1. Efek merugikan mediator sel mast pada aterosklerosis.....	9
Tabel1.2. Karakteristik dasar subyek penelitian.....	36
Tabel1.3. Kadar tryptase dan parameter <i>ventricular remodelling</i> berdasarkan ekokardiografi.....	37
Tabel1.4. Analisis bivariat kelompok tryptase dengan <i>remodelling</i> total.....	38
Tabel1.5. Analisis bivariat kelompok tryptase dengan <i>remodelling</i> LVEDV	38
Tabel1.6. Analisis bivariat kelompok tryptase dengan <i>remodelling</i> LVESV..	39
Tabel1.7. Uji korelasi kelompok tryptase dengan <i>ventricular remodelling</i>	39
Tabel1.8. Analisis regresi logistik tryptase dan <i>remodelling</i> total.....	40
Tabel1.9. Analisis regresi logistik tryptase dan <i>remodelling</i> EDV.....	40
Tabel 10. Analisis regresi logistic tryptase dan <i>remodelling</i> ESV.....	40
Tabel 11. Analisis linear regresi tryptase dengan <i>ventricular remodelling</i>	41
Tabel 12. Analisis linear regresi tryptase dengan <i>ventricular remodelling</i>	41
Tabel 13. Subanalisis terhadap 9 sampel yang mengalami VR.....	41

DAFTAR GAMBAR

Gambar.1. Mekanisme sel mast dalam menginduksi progresi dan detabilisasi plak aterosklerosis.....	10
Gambar.2. <i>Ventricular enlargement</i> pada <i>early</i> dan <i>late phase</i>	15
Gambar.3. Fase <i>infarct healing</i> pada tikus yang mengalami infark.....	16
Gambar.4. Skema VR yang dimediasi oleh cardiac mast cell.....	19
Gambar.5. Skema dari <i>tryptase/PAR-2 signaling</i>	20
Gambar.6. <i>Ischemic cascade</i>	22
Gambar.7. Pengukuran 2D perhitungan volume (Biplane)	24



DAFTAR SINGKATAN

<i>MMP</i>	<i>Matrix metallo-proteinase</i>
<i>ECM</i>	<i>Extracellular matrix</i>
<i>MAPK</i>	<i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
<i>PAR-2</i>	<i>Protease activated receptor-2</i>
<i>VR</i>	<i>Ventricular Remodelling</i>
<i>STEMI</i>	<i>ST-segment elevation myocardial infarction</i>
<i>NSTEM</i>	<i>Non-ST-segment elevation myocardial infarction</i>
<i>UA</i>	<i>Unstable Angina</i>
<i>IRA</i>	<i>Infarct related artery</i>
<i>TNFα</i>	<i>Tumour necrosis factor α</i>
<i>VEGF</i>	<i>Vascular endothelial growth factor</i>
<i>bFGF</i>	<i>Basic fibroblast growth factor</i>
<i>IL</i>	<i>Interleukin</i>
<i>MCP-1</i>	<i>Monocyte chemoattractant protein-1</i>
<i>TGF-β</i>	<i>Transforming growth factor-β</i>
<i>MIP</i>	<i>Macrophage inflammatory protein</i>
<i>ET-1</i>	<i>Endothelin-1</i>
<i>ROS</i>	<i>Reactive oxygen species</i>
<i>PCI</i>	<i>Percutaneous coronary intervention</i>
<i>ERK1/2</i>	<i>Extracellular signal-regulated kinase isoforms 1 and 2</i>
<i>SAPK/JNK</i>	<i>Stress-activated protein kinase/c-Jun N-terminal kinases</i>
<i>WMSI</i>	<i>Wall motion score index</i>
<i>EDV</i>	<i>End diastolic volume</i>
<i>ESV</i>	<i>End systolic volume</i>
<i>LVEF</i>	<i>Left ventricular ejection fraction</i>
<i>EF</i>	<i>Ejection fraction</i>
<i>LV</i>	<i>Left ventricle</i>