

BAB II

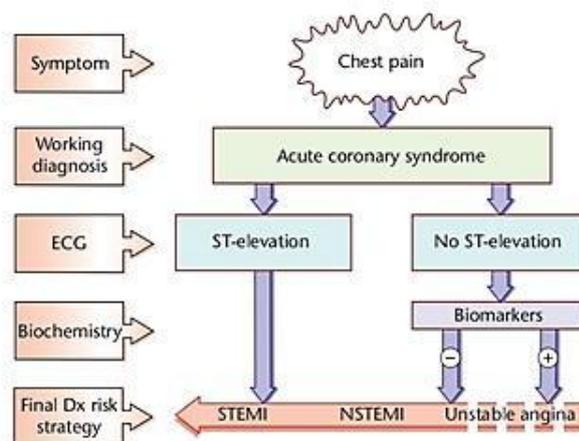
TINJAUAN PUSTAKA

A. Landasan Teori

1. Pengertian dan spektrum *Acute Coronary Syndrome* (ACS)

Acute Coronary Syndrome (ACS) merupakan spektrum manifestasi akut dan berat yang merupakan keadaan kegawatdaruratan dari koroner akibat ketidakseimbangan antara kebutuhan oksigen miokardium dan aliran darah (Kumar, 2009).

Bagian dari spektrum *Acute Coronary Syndrome* (ACS) adalah Angina Pectoris tak Stabil (*Unstable Angina Pectoris* = UAP), Infark Miokard Akut (*Acute Myocard Infark* = AMI) dengan elevasi segmen ST (*ST elevation myocardial infarction* = STEMI) dan Infark Miokard Akut tanpa elevasi segmen ST (NSTEMI) (Alwi, 2009).



Gambar 1. Spektrum dan definisi *Acute Coronary Syndrome* (ACS) Sumber : Hamm, 2011

Pembagian Spektrum dari *Acute Coronary Syndrome (ACS)* ini, dilakukan berdasarkan pemeriksaan Elektrokardiografi (EKG) dan pemeriksaan *biomarker* pada jantung (Hamm, *et al.*, 2011).

Adanya elevasi segmen ST pada EKG menggambarkan adanya oklusi total arteri koroner yang menyebabkan nekrosis pada seluruh atau hampir seluruh lapisan dinding jantung. Pada NSTEMI dan angina pectoris tidak stabil terjadi oklusi parsial arteri koroner. Keduanya mempunyai gejala klinis dan patofisiologi serupa, tetapi berbeda derajat keparahannya. Diagnosis NSTEMI ditegakkan jika iskemi cukup parah sehingga menyebabkan nekrosis sel-sel miokardium; hal ini menyebabkan pelepasan biomarker dari sel-sel miokardium (Troponin T atau I, atau CKMB) menuju ke sirkulasi. Sebaliknya, pada pasien dengan angina pectoris tidak stabil tidak didapatkan peningkatan biomarker tersebut di sirkulasi (Myrtha, 2012).

2. Faktor Resiko *Acute Coronary Syndrome (ACS)*

Faktor Resiko dari *Acute Coronary Syndrome (ACS)* dapat klasifikasikan menjadi dua kelompok, yaitu faktor resiko yang dapat diubah seperti hiperlipidemia, hipertensi, diabetes dan sindrom metabolik lainnya dan faktor resiko yang tidak dapat diubah seperti usia dan jenis kelamin. Dimana faktor - faktor resiko tersebut sangat berpengaruh dalam proses terbentuknya aterosklerosis pada arteri koroner (Hamm, *et al.*, 2011).

Inflamasi dan ketidakseimbangan metabolisme lemak merupakan dua hal yang tidak bisa dipisahkan dalam patogenesis aterosklerosis. Adanya infiltrasi dan retensi kolesterol LDL memicu respon inflamasi pada dinding vaskuler. Pada penelitian *Framingham Heart Study*, didapatkan bahwa hipertrigliseridemia merupakan faktor risiko untuk terjadinya penyakit jantung koroner (Birhasani, 2010).

3. Patofisiologi *Acute Coronary Syndrome* (ACS)

a. Terbentuknya plak aterosklerosis

Saat ini, proses terjadinya plak aterosklerosis dipahami bukan proses sederhana karena penumpukan kolesterol, tetapi telah diketahui bahwa disfungsi endotel dan proses inflamasi juga berperan penting. Proses pembentukan plak dimulai dengan adanya disfungsi endotel karena faktor-faktor tertentu. Pada tingkat seluler, plak terbentuk karena adanya sinyal-sinyal yang menyebabkan sel darah, seperti monosit, melekat ke lumen pembuluh darah (Libby, 2012).

Tahapan terbentuknya plak aterosklerosis dibagi menjadi empat tahapan, dimulai dari disfungsi endotel sampai tahap akhir berupa aterotrombosis (Myrtha, 2012).

1) Disfungsi endotel

Pada keadaan normal, endotelium sehat mengatur tonus dan struktur pembuluh darah serta mengeluarkan antikoagulan, antiplatelet, dan bahan fibrinolitik. Pemeliharaan tonus pembuluh darah disertai oleh pelepasan berbagai komponen dilator dan

konstriktor. Zat vasodilator utama yang disekresikan oleh endotelium adalah oksida nitrat (NO), yang dikenal sebagai *endothelium-derived relaxing factor (EDRF)*. Sedangkan zat - zat vasodilator lainnya adalah prostasiklin dan bradikinin. Endotelium juga menghasilkan zat vasokonstriktor, seperti endothelin dan angiotensin II. Angiotensin II tidak hanya bertindak sebagai vasokonstriktor tetapi juga pro – oksidan yang merangsang produksi endotelin. Endotelin dan angiotensin II menyebabkan proliferasi sel-sel otot polos dan sehingga berkontribusi terhadap pembentukan plak. Kerusakan endotelium mengganggu keseimbangan antara vasokonstriksi dan vasodilatasi dan memulai sejumlah peristiwa/proses yang memicu atau memperburuk aterosklerosis. Hal ini termasuk peningkatan permeabilitas endotel, trombosit agregasi, adhesi leukosit, dan generasi sitokin. Penurunan produksi atau aktivitas NO, yang dinyatakan sebagai gangguan vasodilatasi, mungkin salah satu dari tanda-tanda awal dari aterosklerosis (Davignon & Peter, 2004).

Disfungsi endotel merupakan langkah awal dalam perkembangan aterosklerosis dan terutama ditandai dengan adanya penurunan bioavailabilitas dari *nitric oxide (NO)*. Semua faktor resiko tradisional penyakit kardiovaskular seperti dislipidemia, hipertensi, hiperglikemia dan diabetes, berhubungan dengan disfungsi endotel, dan dioksidasi low-density lipoprotein, sumbu

dan resistensi insulin renin - angiotensin memainkan peran penting dalam patogenesis gangguan endotel fungsi . Peningkatan ekspresi molekul adhesi dan sitokin pro - inflamasi yang abnormal menyebabkan vasodilatasi endotelium-dependen yang dapat diselidiki menggunakan tes vasoreactivity seperti *flow-mediated dilation* pada arteri brakialis (Sitiaa, 2010).

2) Pembentukan *fatty streak*

Jika endotel rusak, sel-sel inflamatorik, terutama monosit, bermigrasi menuju ke lapisan subendotel dengan cara berikatan dengan molekul adhesif endotel. Jika sudah berada pada lapisan subendotel, sel-sel ini mengalami differensiasi menjadi makrofag (Kumar, 2009).

Makrofag akan mencerna LDL teroksidasi yang juga berpenetrasi ke dinding arteri kemudian berubah menjadi *sel foam* dan selanjutnya membentuk *fatty streaks*. Makrofag yang teraktivasi ini melepaskan zat-zat kemoatraktan dan sitokin (misalnya *monocyte chemoattractant protein-1*, *tumor necrosis factor α* , *IL-1*, *IL-6*, *CD40*, dan *c-reactive protein*) yang makin mengaktifkan proses ini dengan merekrut lebih banyak makrofag, sel T, dan sel otot polos pembuluh darah (yang mensintesis komponen matriks ekstraseluler) pada tempat terjadinya plak. Sel otot polos pembuluh darah bermigrasi dari tunika media menuju tunika intima, lalu mensintesis kolagen, membentuk kapsul

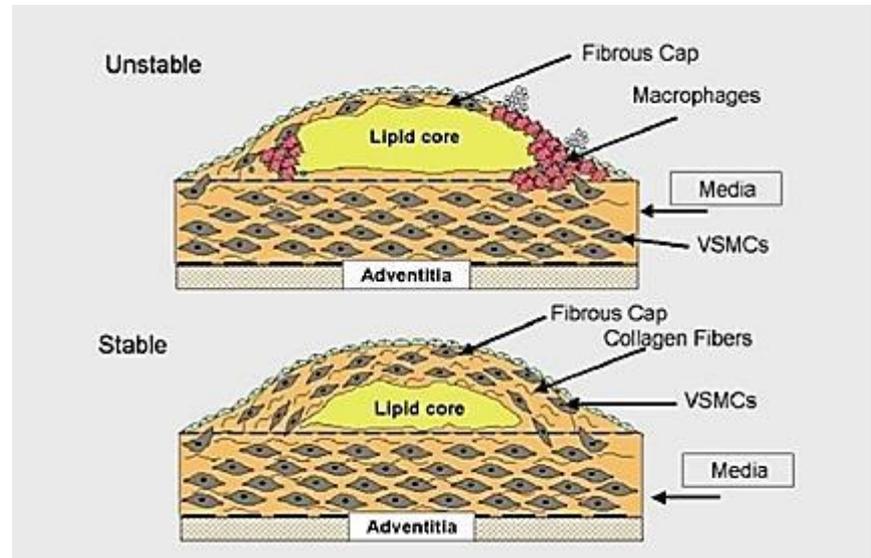
fibrosis yang menstabilisasi plak dengan cara membungkus inti lipid dari aliran pembuluh darah. Makrofag juga menghasilkan matriks metaloproteinase (MMPs), enzim yang mencerna matriks ekstraseluler dan menyebabkan terjadinya disrupsi plak (Char, 2004).

3) Pembentukan plak aterosklerosis lanjut

Fatty Streak yang berkembang menjadi lesi lebih lanjut, cenderung akan membentuk *fibrous cup* yang membatasi lesi dengan lumen arteri. *Fibrous cup* menutupi campuran leukosit, lipid dan debris, yang mungkin membentuk *necrotic core*. Lesi tersebut berkembang sampai dengan tujuan adhesi leukosit berlanjut. Faktor yang paling penting sehubungan dengan akumulasi makrofag meliputi *macrophag colony stimulating factor (MCSF)*, *monocyte chemotactic protein (MCP1)* dan *Oxidized low-density lipoprotein (oxLDL-C)*. *Fibrous cup* sendiri terbentuk akibat meningkatnya aktivitas *platele-derivat growth factor (PDGF)*, *Transforming growth factor- beta (TGF-beta)* dan *Tumor necrosis factor-alfa (TNF-alfa)*, *interleukin 1 (IL-1)* (Supriyatna, 2010).

Berdasarkan komposisinya plak aterosklerosis dibedakan menjadi dua jenis yaitu plak stabil dan plak tidak stabil. Plak stabil mempunyai resiko rendah akan terjadinya ruptur atau pecah. Sedangkan plak tidak stabil atau *vulnerable plaques* mempunyai

resiko tinggi akan terjadinya ruptur atau pecah. Perbedaan antara plak stabil dan plak tidak stabil ditunjukkan pada gambar 2.



Gambar 2. *Unstable dan Stable Paque*

Gambar atas menunjukkan struktur plak tidak stabil atau *vulnerable plaque* dengan *fibrous cup* tipis dan sedikit *vascular smooth muscle cell (VSMCs)* dan serabut kolagen. Terdapat banyak makrofag pada bagian tepi yaitu tempat melekatnya plak pada endotelium. Pada plak tidak stabil terdapat inti lemak (*lipid core*) dalam jumlah banyak.

Gambar bawah menunjukkan plak stabil dimana fibrous cup tebal dan inti lemak sedikit. Pada plak stabil terdapat banyak VSMCs dan serabut kolagen.

Sumber : Weissberg, 2001

4) *Vulnerable plaques*

Vulnerable plaques memiliki kerentanan besar untuk pecah. Hal tersebut disebabkan karena beberapa karakteristik berikut:

- a) Inti lemak yang besar pada *Vulnerable plaques* yang dapat mencapai 30% - 40% dari keseluruhan besar plak.
- b) *Fibrous cap* yang menutupi inti lemak pada *vulnerable plaques* tipis dengan ketebalan $< 100 \mu\text{m}$.
- c) *Vulnerable plaques* terdiri atas banyak makrofag (inflamasi) dan jumlah otot polos yang sedikit (Hamm, *et al.*, 2011).

b. Terbentuknya Aterotrombosis

1) Pecahnya Plak Aterosklerosis

Bagian tepi plak adalah bagian dari plak aterosklerosis yang paling banyak mengalami ruptur. Karakteristik dari *vulnerable plaque* menjadi faktor penting yang memicu pecahnya plak aterosklerosis. Limfosit T mensekresikan IFN-gama yang kemudian menghambat proliferasi dan sintesis kolagen serta berperan dalam aktivasi makrofag. Makrofag bersama dengan *foam cell* mengaktivasi sel T dan sel – sel pada otot halus untuk mensekresikan *cysteine proteinases* dan MMPs yang dapat memecah kolagen dan elastin. Kemudian pecahnya kolagen dan *fibrous cap* menyebabkan inti lemak terpapar pada lumen arteri (Iwano, 2011).

Pada lokasi ruptur plak dapat dijumpai sel makrofag dan limfosit T yang menunjukkan adanya proses inflamasi. Sel – sel ini akan mengeluarkan sitokin proinflamasi seperti TNF-alfa dan IL-6. Selanjutnya IL-6 akan merangsang pengeluaran CRP di hati (Harun & Alwi, 2009).

2) Terbentuknya Trombus

Pembentukan trombus pada lokasi pecahnya plak dimulai dengan interaksi platelet dengan komponen matriks ekstraseluler yang terpapar pada sirkulasi darah termasuk *fibrillar collagen* dan/atau *non-collagenic adhesion proteins* seperti *VWF*, *fibronectin*, dan *laminin*. Adhesi dari platelet ini akan mengaktifkan sejumlah proses koagulasi yang menyebabkan terjeratnya sel darah dan kemudian menyebabkan terbentuknya trombus (Ibanez, 2007).

4. Diagnosis ACS

a. Manifestasi klinis

Diagnosis klinis *unstable angina* ditegakkan berdasarkan onset, durasi dan frekuensi dari nyeri dada. *Unstable angina* dapat dikategorikan menjadi *rest angina*, *new-onset severe angina* atau *increasing angina*. Perubahan EKG pada angina mungkin tidak ada dan biasanya serum kardiak marker normal (Califf & Roe, 2010).

- 1) *Rest angina*, yaitu angina yang terjadi pada waktu istirahat, biasanya terjadi selama satu minggu dengan lama episode > 20 menit.
- 2) *New-onset severe angina*, yaitu angina yang baru pertama kali dirasakan dengan jenis angina pada kelas III-IV. Angina terjadi setelah melakukan pekerjaan minimal.
- 3) *Increasing angina* yaitu pasien yang sudah pernah terdiagnosis angina sebelumnya. Keluhan angina semakin bertambah, serangan angina timbul lebih sering dan lebih lama. Pada angina jenis ini setidaknya terdapat kenaikan satu kelas derajat nyeri misalnya dari kelas III ke kelas IV.

Klasifikasi Angina menurut *Canadian Cardiovascular Society (CCS)* adalah :

- 1) Menjelaskan tingkat disabiliti yang disebabkan angina :
- 2) Kelas I – Angina hanya terjadi saat aktivitas berat atau lama
- 3) Kelas II – keterbatasan ringan akibat angina pada aktivitas normal
- 4) Kelas III – keterbatasan berat akibat angina pada aktivitas biasa
- 5) Kelas IV – tidak mampu melakukan aktivitas fisik. Terjadi angina pada waktu istirahat (Gray, *et al.*, 2005).

Nyeri dada tipikal (angina) merupakan gejala kardinal pada pasien dengan *Acute Myocardial Infarction (AMI)*. Sifat nyeri dada angina sebagai berikut:

- 1) Lokasi : substernal, retrosternal dan prekordial

- 2) Sifat nyeri : rasa sakit, seperti ditekan, rasa terbakar, ditindih beban berat seperti ditusuk, rasa diperas dan terpelintir.
- 3) Penjalaran : biasanya ke lengan kiri, dapat juga ke leher, rahang bawah, gigi, punggung/interskapula, perut dan dapat juga ke lengan kanan.
- 4) Faktor pencetus : latihan fisik, stress, emosi, udara dingin dan sesudah makan

Nyeri dada tidak selalu ditemukan pada STEMI. Infark Miokard akut dengan elevasi ST (STEMI) tanpa nyeri dada lebih sering dijumpai pada diabetes militus dan usia lanjut. Kombinasi nyeri dada substernal selama > 30 menit dan banyak keringat dicurigai kuat adanya STEMI. Gejala penyerta seperti dispnea, mual, muntah, diaporesis dan cemas biasanya sering terjadi pada STEMI dan jarang ditemukan pada NSTEMI (Alwi, 2009).

Gejala khas pada NSTEMI adalah nyeri dada dengan lokasi nyeri di retrosternal menjalar ke lengan kiri, leher atau bagian rahang. Nyeri tersebut bisa terjadi secara intermitten (biasanya berlangsung beberapa menit) atau persistent. Gejala khas merupakan nyeri seperti diikat, terbakar, nyeri tumpul rasa berat atau tertekan. Gejala tidak khas seperti nyeri epigastrium, gangguan pencernaan, nyeri dada yang menusuk atau dispneu. Gejala tidak khas ini lebih sering terjadi pada kelompok pasien berusia lebih

dari 75 tahun, wanita, pasien dengan diabetes, gagal ginjal kronis, atau demensia (Hamm, *et al.*, 2011).

b. Elektrokardiogram (EKG)

Pada ACS, pemeriksaan elektrokardiogram (EKG) menyediakan berbagai informasi penting mengenai keberadaan, cakupan, dan tingkat keparahan dari peristiwa iskemik yang terjadi. Interpretasi dari pemeriksaan EKG menjadi bagian yang penting dalam evaluasi dini pasien dengan keluhan nyeri dada serta dalam menentukan klasifikasi jenis ACS itu sendiri (Birnbaum, *et al.*, 2014).

Pemeriksaan EKG 12 sadapan harus dilakukan pada semua pasien dengan nyeri dada atau keluhan yang dicurigai sebagai *Acute Myocardial Infarction (AMI)*. Pemeriksaan ini harus dilakukan segera dalam 10 menit sejak kedatangan di IGD. Interpretasi EKG ini dapat menjadi landasan pengambilan keputusan terapi, terutama terapi reperfusi (Steg, *et al.*, 2012).

Sebagian besar pasien dengan presentasi awal elevasi segmen ST mengalami evolusi menjadi gelombang Q pada EKG yang akhirnya didiagnosis infark miokard gelombang Q. Sebagian kecil menetap menjadi infark miokard gelombang non Q. Jika obstruksi trombus tidak total, obstruksi bersifat sementara, biasanya tidak ditemukan elevasi segmen ST (Alwi, 2009).

Abnormalitas hasil EKG pada NSTEMI adalah adanya depresi segmen ST dan/atau perubahan gelombang T. Hasil EKG normal tidak

menyingkirkan kemungkinan NSTEMI, oleh karena itu rekaman EKG harus diulang 6 – 9 jam kemudian dan juga 24 jam setelah perekaman pertama (Hamm, *et al.*, 2011).

c. Serum Marker

Pada nekrosis otot jantung, protein intraseluler akan masuk dalam ruang interstitial dan masuk ke sirkulasi sistemik melalui mikrovaskuler lokal dan aliran limfatik. Profil kadar petanda biokimia terhadap waktu pengambilan di sirkulasi perifer bergantung pada berat molekulnya, lokasi dalam sel dan karakteristik pelepasannya dan kecepatan aliran vaskuler atau limfatik dan kliren sistemik. Protein - protein intraseluler ini meliputi *aspartate aminotransferase (AST)*, *lactate dehy-drogenase*, *creatine kinase isoenzyme MB (CK-MB)*, *myoglobin*, *carbonic anhydraseIII (CA III)*, *myosin light chain (MLC)* dan *cardiac troponin I*. *Creatine Kinase (CK)* adalah enzim yang ditemukan dalam jumlah banyak pada jaringan otot yang berperan penting dalam mengatur kontraksi otot. CK memiliki dua subunit yaitu M dan B, yang berkombinasi dengan tiga macam isoenzim yaitu Ck-BB (CK-1), CK-MB (CK-2) dan CK-MM (CK-3). CK-MB secara spesifik terdapat pada otot jantung sedangkan CK-BB ditemukan pada jaringan otak dan CK-MM ditemukan pada otot skeletal dan jaringan jantung. Pelepasan CK-MB hanya terjadi jika terdapat kematian dari sel – sel miokardium. CK-MB terdeteksi 4 – 8 jam setelah onset

pertama nyeri dada dan mencapai puncaknya pada 10 -24 jam setelah infark miokard (Rosenblat, *et al.*, 2012)

Ketika terjadi iskemia miokard, maka membran sel menjadi lebih permeabel sehingga komponen intraseluler seperti troponin jantung merembes ke dalam interstitium dan ruang intravaskuler . Protein ini mempunyai ukuran molekul yang relatif kecil dan terdapat dalam 2 bentuk yaitu troponin T (cTnT) dan troponin I (cTnI). Kadar cTnT mulai meningkat 3-5 jam setelah jejas dan tetap meningkat selama 14-21 hari. Kadar cTnI mulai meningkat 3 jam setelah terjadi jejas dan tetap meningkat selama 5-7 hari. Kadar kedua troponin mencapai puncak 12-24 jam setelah jejas. Troponin T ditemukan pada otot skeletal dan jantung selama pertumbuhan janin. Troponin T juga didapatkan selama jejas otot, pada penyakit otot (misal polimiositis), regenerasi otot, gagal ginjal kronik. Hal ini dapat mengurangi spesifisitas troponin T terhadap jejas otot jantung. Setelah jejas miokard peningkatan kadar cTnT terdeteksi kira-kira bersamaan dengan CK-MB, dengan kadar yang dapat dideteksi 3 sampai 4 jam setelah IMA. Troponin T tetap meningkat kira-kira 4-5 kali lebih lama daripada CK-MB, karena sustained releaseprotein yang secara struktural berikatan dengan miofibril yang mengalami desintegrasi, dengan kadar yang masih dapat dideteksi hingga 240 jam setelah IMA. Peningkatan yang lama dari cTnT akan mengganggu diagnosis perluasan IMA atau adanya re-infark (Samsu & Sargowo, 2007). .

Cardiac Troponin I (cTnI) Troponin I hanya petanda terhadap jejas miokard, tidak ditemukan pada otot skeletal selama pertumbuhan janin, setelah trauma atau regenerasi otot skeletal. Troponin I sangat spesifik terhadap jaringan miokard, tidak terdeteksi dalam darah orang sehat dan menunjukkan peningkatan yang tinggi di atas batas atas pada pasien dengan IMA. Troponin I lebih banyak didapatkan pada otot jantung daripada CK-MB dan sangat akurat dalam mendeteksi kerusakan jantung. Troponin I meningkat pada kondisi-kondisi seperti myokarditis, kontusio kardiak dan setelah pembedahan jantung. Adanya cTnI dalam serum menunjukkan telah terjadi kerusakan miokard. Troponin I mulai meningkat 3 sampai 5 jam setelah jejas miokard, mencapai puncak pada 14 sampai 18 jam dan tetap meningkat selama 5 sampai 7 hari. Troponin I mempunyai sensitivitas 100% pada 6 jam setelah IMA. Troponin I adalah petanda biokimia IMA yang ideal oleh karena sensitivitas dan spesifisitasnya serta mempunyai nilai prognostik pada ACS. Petanda biokimia ini tidak dipengaruhi oleh penyakit (Samsu & Sargowo, 2007).

Penelitian tentang sensitivitas dan spesifisitas cTnT dan cTnI untuk diagnosis IMA dan mendeteksi jejas miokard telah banyak dilakukan, dengan hasil yang bervariasi. Untuk diagnosis IMA, secara umum sensitivitas dan spesifisitas troponin dan CK-MB menunjukkan hasil yang mirip, sedangkan untuk mendeteksi jejas miokard troponin lebih sensitif dan spesifik dibanding CK-MB. Penelitian lain

menunjukkan Sensitivitas cTnT untuk diagnosis IMA dalam 3 jam pertama nyeri dada mirip dengan CK-MB. Sensitivitas pemeriksaan troponin T meningkat (100%) dalam 4 sampai 6 jam setelah onset nyeri. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa spesifisitas uji cTnI jauh lebih besar dibanding uji CK-MB. Uji cTnI lebih spesifik dan sama sensitifnya dengan uji CK-MB dalam diagnosis IMA dalam 7-14 jam setelah onset nyeri (Nawawi, *et al.*, 2006).

d. Penanda Inflamasi

1) C-reactive protein (CRP)

C-reactive protein (CRP) adalah suatu protein yang dihasilkan oleh hati, terutama saat terjadi infeksi atau inflamasi di dalam tubuh. Namun, karena protein ini tidak bersifat spesifik, maka lokasi atau letak organ yang mengalami infeksi atau inflamasi tidak dapat diketahui. Pemeriksaan CRP juga telah dikembangkan menjadi *high-sensitivity CRP* sehingga dapat digunakan untuk memprediksi terjadinya penyakit jantung (Ridker P., 2001).

2) Protein serum amyloid A

Protein serum amyloid A (SAA) adalah bagian dari apolipoproteins yang disintesis sebagai respon terhadap sitokin yang disekresikan oleh monosit/makrofag yang teraktivasi. Konsentrasi protein fase akut dalam darah telah dianjurkan sebagai indeks biokimia obyektif aktivitas penyakit dalam sejumlah proses

inflamasi. Studi terbaru menunjukkan bahwa SAA adalah penanda biokimia non - invasif yang paling sensitif. Ekspresi mRNA SAA pada lesi aterosklerotik manusia dan induksi fase akut SAA oleh teroksidasi lipoprotein low-density memperkuat hipotesis bahwa SAA mungkin memainkan peran dalam cedera pembuluh darah dan aterosklerosis (Jacobsen & Andersen, 2007).

5. Leukosit sebagai Penanda Inflamasi

Leukosit atau sel darah putih berfungsi untuk membantu tubuh melawan berbagai penyakit infeksi dan sebagai bagian dari sistem kekebalan tubuh. Sel darah putih tidak berwarna, memiliki inti, dapat bergerak secara amoeboid, dan dapat menembus dinding kapiler/*diapedesis*. Leukosit terdiri dari neutrofil, basofil, eosinofil, monosit dan limfosit. Hidup sel leukosit tidak lama dan jumlahnya yang diperlukan ditempat inflamasi dipertahankan oleh influk sel – sel baru dari persediaan di sumsum tulang. Pada infeksi akut neutrofil dalam sirkulasi dapat meningkat dengan segera, peningkatan disebabkan oleh migrasi neutrofil ke sirkulasi dari sumsum tulang dan persediaan marginal intravaskuler. Persediaan marginal ini merupakan sel – sel yang untuk sementara menempel pada dinding vaskuler. Komposisi leukosit adalah 45% dalam sirkulasi dan 55% marginal, atas pengaruh IL1, TNF-alfa dan endotoksin leukosit dari sumsum tulang yang dikerahkan ke sirkulasi (Baratawidjaja & Rengganis, 2010).

Darah dalam sirkulasi mengandung sekitar 4000 – 11.000 sel leukosit per mikroliter. Secara morfologis dan fungsional leukosit darah perifer terdiri dari tiga jenis populasi yaitu granulosit, limfosit dan monosit. Sel – sel ini membentuk populasi leukosit normal. Hitung jenis leukosit memberikan proporsi sebagai jenis sel yang membentuk seluruh populasi leukosit. Banyak penyakit neoplastik, inflamatorik dan imunologik mengubah proporsi leukosit walaupun jumlah total leukosit normal (Hoffbrand & Petit, 2005).

Jumlah leukosit total menyatakan jumlah sel – sel leukosit perliter darah (*System International Unit* = SI Unit) atau per satu mm^3 darah. Nilai normalnya 4000 – 11000/ mm^3 . Konsentrasi leukosit dalam darah lengkap dijaga relatif tetap konstan walaupun setiap hari sejumlah leukosit mati, leukosit ini diganti melalui pembelahan sel. Bertambahnya jumlah leukosit terjadi dengan mitosis, suatu proses pertumbuhan dan pembelahan sel yang berurutan. Sel – sel bakal (*stem sel*) mampu membelah diri dan berkembang menjadi sel darah putih matang dalam suatu sekuen pematangan yang teratur kemudian dibebaskan dari sumsum tulang ke dalam sirkulasi (Richards & George, 2014).

Tabel 1. *Leukosit darah normal dewasa*

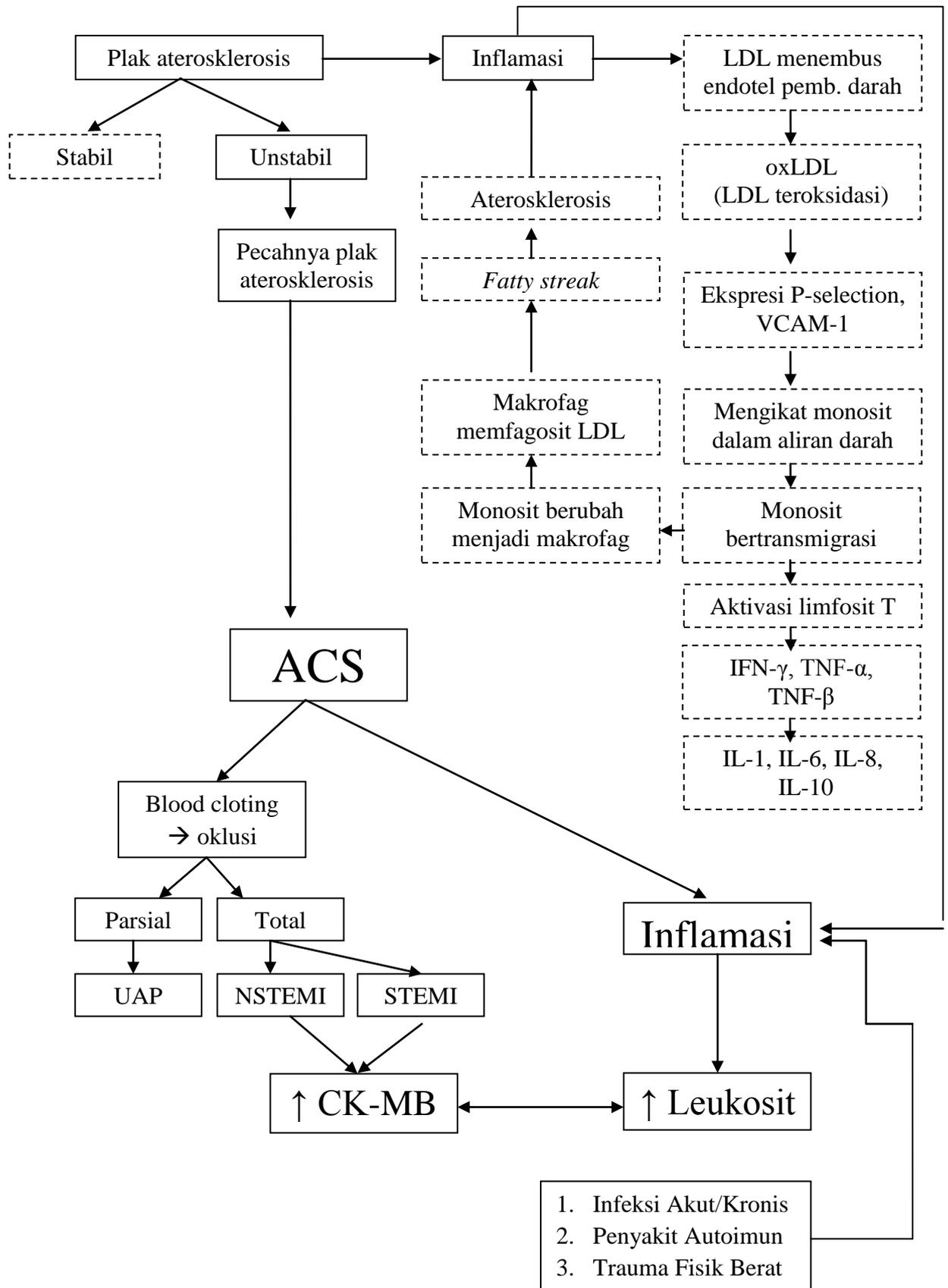
Sel leukosit	Jumlah	Prosentase
Leukosit Total	4.00 – 11.00 x 10 ⁹ /l	100%
Neutrofil	2,5 – 7,5 x 10 ⁹ /l	55 – 65 %
Eosinofil	0,04 – 0,4 x 10 ⁹ /l	1 – 3 %
Monosit	0,2 – 0,8 x 10 ⁹ /l	4 – 6 %
Basofil	0,01 – 0,1 x 10 ⁹ /l	0,4 – 1 %
Limfosit	1,5 – 3,5 x 10 ⁹ /l	25 – 35 %

Sumber : (Hoffbrand & Petit, 2005).

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Hammett dan Keith tahun 2010, Inflamasi memegang peran penting dalam proses terjadinya aterosklerosis dan penyakit kardiovaskuler, serta terdapat korelasi antara jumlah leukosit total sebagai penanda (*biomarker*) inflamasi sistemik dengan kejadian aterosklerosis dan penyakit kardiovaskuler secara umum (Hammett & Keith, 2010).

Penelitian lain dilakukan oleh Sulaiman, *et. al* tahun 2011 menjelaskan bahwa inflamasi adalah salah satu faktor penyebab terjadinya kerusakan endotel dan aterotrombosis oleh karena itu pemeriksaan jumlah leukosit total sebagai penanda inflamasi dapat digunakan dalam menentukan outcome pada ACS (Sulaiman, *et al.*, 2011).

B. Kerangka Teoritis



Keterangan :

→ : Arah pengaruh

↔ : Arah korelasi

□ : Variabel yang diteliti

□ : Variabel yang tidak diteliti

C. Hipotesis

Berdasarkan uraian diatas maka hipotesis pada penelitian ini adalah:

Terdapat korelasi antara jumlah leukosit dengan kadar CK-MB sebagai *biomarker* pada kejadian *Acute Coronary Syndrome (ACS)*.