



Manifestasi infark miokard tanpa obstruksi arteri koroner pada kasus lupus eritematosus sistemik



Gusti Ayu Suryawati, Made Junior Rina Artha, Ketut Rina
Bagian/SMF Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran
Universitas Udayana/Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar Bali
e-mail: medicina_fkudayana@yahoo.co.id

Abstrak

Infark miokard pada pasien lupus eritematosus sistemik (LES) adalah penyebab kesakitan dan kematian yang memiliki patogenesis kompleks dan sampai saat ini masih sulit dimengerti. Pada wanita yang mengalami infark miokard dengan peninggian segmen ST, 10-25% didapatkan hasil angiografi koroner normal. Laporan ini memaparkan satu kasus pada seorang wanita 34 tahun dengan LES yang mengalami manifestasi infark miokard, dan setelah dilakukan angiografi koroner didapatkan hasil normal. [MEDICINA.2016;50(2):169-75]

Kata kunci: *lupus eritematosus sistemik, STEMI, angiografi koroner*

Abstract

Myocard infarction in systemic lupus erythematosus (SLE) patients, a leading cause of morbidity and mortality, has a complex pathogenesis that is incompletely understood. Ten to twenty five percent of women with acute ST-segment elevation myocardial infarction, have normal coronary angiography. This case report described female, 34 years old with SLE and myocard infarction with normal coronary angiography. [MEDICINA.2016;50(2):169-75]

Keywords: *systemic lupus erythematosus, STEMI, coronary angiography*

Pendahuluan

Lupus eritematosus sistemik (LES) merupakan penyakit autoimun dengan manifestasi klinis yang luas, meliputi keterlibatan kulit, mukosa, sendi, darah, jantung, paru, ginjal, dan sistem saraf pusat yang ditandai oleh adanya autoantibodi terhadap inti sel. Penyakit ini terutama mengenai wanita usia produktif antara 15-40 tahun dengan angka kematian yang cukup tinggi. Pada populasi umum, insidens LES sebesar 1 per 2000 penduduk.^{1,2}

Penyakit jantung iskemik pada LES merupakan suatu patogenesis yang kompleks dan sulit dipahami dan menimbulkan morbiditas dan mortalitas. Mortalitas karena kardiovaskular 31% lebih tinggi pada wanita kulit hitam. Pada 10-25% wanita penderita LES yang mengalami infark miokard akut dengan peninggian segmen ST (STEMI) tidak ditemukan sumbatan pada pembuluh darah koronernya.^{3,4}

Manifestasi penyakit LES ini sangat bermacam-macam, sehingga disebut dengan penyakit seribu wajah. Manifestasi kardiovaskular antara lain berupa gangguan

katup *Libman-Sack*, serositis yang berhubungan dengan penyakit perikardium, trombosis vena dan arteri. Manifestasi penyakit jantung koroner biasanya terdiagnosis pada umur yang lebih tua, LES yang sudah lama, dan dislipidemia. Suatu studi kasus kontrol membuktikan adanya aterosklerosis dini pada LES berupa dinding arteri yang lebih kaku sejalan dengan lamanya penyakit.⁵

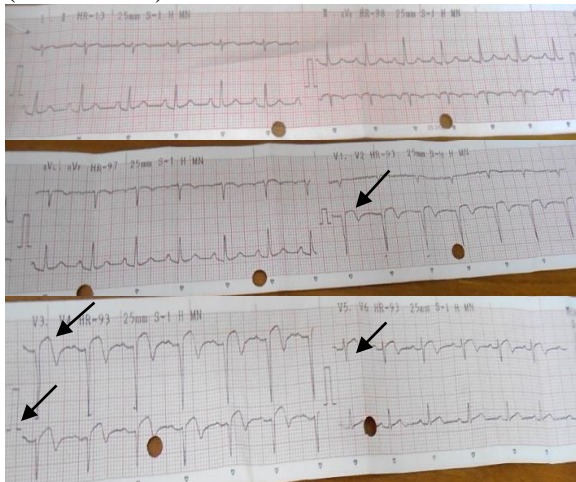
Di bawah ini dilaporkan sebuah kasus seorang penderita perempuan 34 tahun dengan diagnosis infark miokard akut pada LES. Pada pasien dilakukan angiografi koroner dengan hasil normal koroner. Kasus ini diangkat karena kejadiannya yang jarang, tidak mudah dalam melakukan diagnosis, dan memiliki mortalitas yang cukup tinggi sehingga perlu mendapatkan perhatian dan setelah itu para klinisi diharapkan dapat melakukan diagnosis dan penatalaksanaan yang tepat.

Ilustrasi kasus

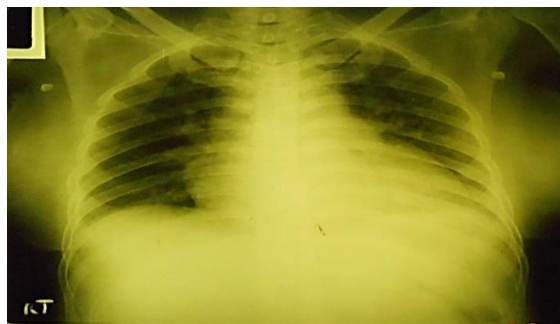
Perempuan 34 tahun, datang setelah sebelumnya mengeluh nyeri dada yang khas terasa berat sampai tembus ke

punggung disertai keringat dingin 5 hari sebelum masuk rumah sakit. Pasien juga mengeluh nyeri sendi sejak 1 bulan sebelumnya. Hari kelima setelah sakit, pasien datang ke spesialis jantung dan diberikan obat clopidogrel 300 mg, dilanjutkan dengan 1x75mg, ISDN 3x5 mg, ramipril 1x2,5 mg, atorvastatin 1x40 mg. Pasien memiliki riwayat penyakit LES sejak tahun 2009, dengan terapi rutin metil prednisolon 1x16 mg, azatioprin 1x50 mg, suplemen dan obat campur. Pasien masih haid teratur, sedangkan riwayat hipertensi, diabetes, ataupun merokok sebelumnya disangkal.

Pada pemeriksaan fisis, pasien datang sadar, tekanan darah 120/80 mmHg, nadi 90x/menit, respirasi 20x/menit, SO₂ 100%, temperatur 36,5⁰C. Pemeriksaan fisis dalam batas normal. Dari pemeriksaan elektrokardiogram (EKG) didapatkan gambaran STEMI anterior (**Gambar 1**). Dari gambaran *rontgen* toraks didapatkan kardiomegali dan lapangan paru normal (**Gambar 2**).



Gambar 1. EKG pasien menunjukkan STEMI anterior.



Gambar 2. Rontgen toraks kardiomegali.

Laboratorium kimia darah menunjukkan peningkatan enzim jantung (CKMB>40 IU/mL, troponin T 1389 ng/mL), dislipidemia (kolesterol 263 mg/dL, trigliserida 369 mg/dL, HDL 48 mg/dL), serta peningkatan SGOT (81 u/L) dan SGPT (108 u/L).

Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisis dan penunjang, maka pasien didiagnosis STEMI anterior/Killip I/late onset/TIMI Risk 3/14, GRACE 125 dan LES. Pasien diberikan pengobatan jantung yang terdiri dari: clopidogrel 1x75 mg, enoxapharin 2x0,6 mL/subkutan (selama 5 hari), bisoprolol 1x2,5 mg, atorvastatin 1x40 mg, ISDN 5 mg (bila nyeri dada), ramipril 1x2,5 mg. Untuk pengobatan LES diberikan metil prednisolon 1x16 mg, azatioprin 1x50 mg, mabtera 500 mg (intravena). Pemeriksaan ekokardiografi dilakukan pada tanggal 28/4/2014 dengan hasil global nomokinetik, fraksi ejeksi 60%, disfungsi diastolik, mitral regurgitasi ringan, pulmonal regurgitasi ringan, trikuspid regurgitasi ringan. Selama perawatan kondisi pasien membaik kemudian diizinkan rawat jalan. Pada tanggal 13/5/2014 pasien menjalani angiografi koroner dengan hasil normal (**Gambar 3**).



Gambar 3. Hasil angiografi koroner dengan normal koroner.

Diskusi

Penyakit jantung iskemik adalah penyebab morbiditas dan mortalitas pada LES. Tingginya kejadian kardiovaskular pada LES mulai dilaporkan tahun 1996. Pasien LES memiliki kecenderungan 5 kali kejadian masuk RS karena infark miokard.⁶

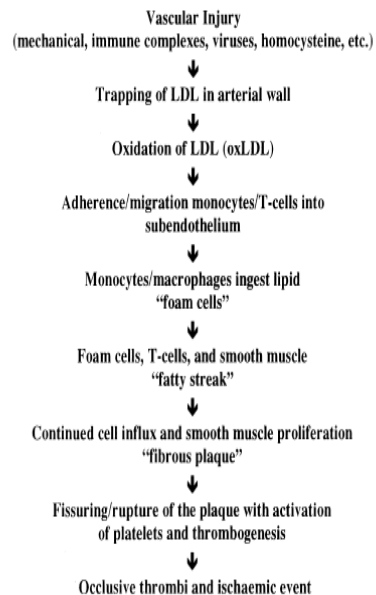
Aterosklerosis diketahui sebagai komorbid utama pada LES. Wanita dengan riwayat LES pada usia 35-44 tahun memiliki risiko 50 kali lipat infark miokard dibanding dengan usia dan jenis kelamin pada kelompok kontrol. Pada suatu studi yang menggunakan *ultrasound* karotis didapatkan prevalens aterosklerosis karotis sebesar 37,1% pada pasien LES dibanding dengan 15,2% pada kelompok kontrol sehingga aterosklerosis dini dikatakan merupakan penyebab mayor kejadian infark.⁷

Mekanisme aterosklerosis pada LES dapat merupakan kombinasi dari faktor risiko konvensional, yaitu tingginya kadar trigliserida dan rendahnya HDL. Perubahan level homosistein plasma juga merupakan faktor risiko terjadinya trombosis pada LES. Pada beberapa studi didapatkan bahwa faktor risiko yang terbanyak sebagai penyebab penyakit jantung koroner pada LES adalah tingginya kadar kolesterol dan usia yang lebih tua. Pada penelitian didapatkan bahwa penderita LES memiliki IMT karotis yang lebih besar dari normal, hal ini menunjukkan adanya aterosklerosis yang berperan pada penyakit arteri. Lipoprotein a (Lp (a)) meningkat pada LES dengan infark miokard. *B2-Glycoprotein I* ($\beta 2GPI$) adalah kofaktor antibodi yang berikatan dengan kardiolipin, dan studi saat ini mengindikasikan beberapa antibodi antikardiolipin (aCLs) mengoksidasi CL(oxCL). Sindrom antibodi antifosfolipid juga ditunjukkan dengan adanya trombosis arteri dan vena.⁸

Luka pada endotel vaskular adalah awal atherogenesis. Luka bisa terjadi karena proses imun, infeksi, maupun toksin, menyebabkan disfungsi endotel yang mengakibatkan perubahan permeabilitas endotel, meningkatnya afinitas leukosit dan platelet, produksi molekul vasoaktif dan induksi prokoagulan. Pada LES, kompleks imun adalah penyebab luka pada endotel dan menghasilkan ekspresi dari molekul adesi (ICAM-1, VCAM-1). Interaksi CD-40 dengan sel endotel dan CD-40L dapat menstimuli induksi VCAM-1, ICAM-1, dan

E-Selectin. Partikel LDL juga merupakan penyebab mayor disfungsi endotel. Ketika LDL terjebak dalam dinding arteri, mereka segera teroksidasi dengan cepat dan berikatan dengan makrofag membentuk *foam cells*. Respon inflamasi juga menstimulasi migrasi dan proliferasi sel otot polos yang bersama – sama sel T dan *foam cell* membentuk lapisan lemak (*fatty streak*). Hal ini terus berlangsung dan proliferasi otot polos membentuk plak fibrous. Plak ini bertambah besar dan menonjol ke dalam dinding arteri dan menghambat aliran darah, kemudian pecah atau retak dan menyebabkan sumbatan trombosis yang bermanifestasi iskemik (**Gambar 4**).⁷

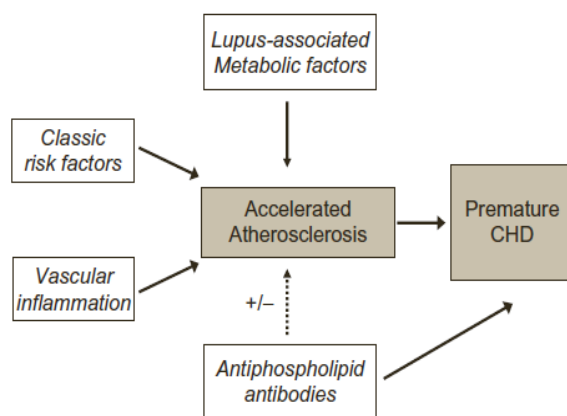
“RESPONSE TO INJURY” MODEL OF ATHEROGENESIS



Gambar 4. Bagan patogenesis iskemik.⁷

Faktor risiko klasik dan faktor risiko karena LES turut berperan terhadap kejadian aterosklerosis. Mekanisme inflamasi vaskular yang kronis, meliputi terbentuknya kompleks imun dan gangguan aktivasi $TGF\beta$ -1, akan mempercepat proses aterosklerosis (**Gambar 5**).⁹ Atherosklerosis juga disebabkan karena kondisi inflamasi dengan terdapat peningkatan sitokin termasuk: interleukin-6 (IL-6), IL-8, dan *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1) yang memainkan peranan dalam atherogenesis. Interleukin-6 merupakan sel

proinflamasi dan homeostasis lipid yang konsentrasinya meningkat pada angina tidak stabil. *Monocyte chemoattractant protein-1* juga berperan saat awal inflamasi yang menyebabkan aterosklerosis. Peningkatan konsentrasi IL-8 juga ditemukan pada infark pembuluh darah koroner. Interleukin-8 merangsang migrasi neutrofil pada endotel vaskular serta menstimulasi migrasi dan proliferasi sel otot polos pembuluh darah. Lupus erithematosus sistemik adalah penyakit dengan aktivasi sel T, adanya autoantibodi pada sirkulasi, dan peningkatan konsentrasi sitokin proinflamasi. Beberapa sitokin proinflamasi antara lain interferon gamma, *tumor necrosis factor- α* dan IL-4. Interleukin-8 berhubungan dengan aktivitas lupus dan antibodi monoklonal anti-dsDNA tampak dengan meningkatnya pengeluaran dan ekspresi IL-8 serta sitokin lain. Pada penelitian juga dilaporkan bahwa pada pasien LES terdapat peningkatan konsentrasi IL-6 dan MCP-1, yang berkaitan dengan kejadian aterosklerosis. Hubungan antara inflamasi dan aterosklerosis pada LES ditunjukkan pula dengan peningkatan CRP.¹⁰



Gambar 5. Faktor – faktor yang berperan pada penyakit jantung koroner dini pada LES.⁹

Infark miokard akut umumnya disebabkan karena trombus pada arteri koroner dengan plak aterosklerosis. Patofisiologi yang mendasari adalah adanya

interaksi kompleks antara plak aterosklerosis, aktivasi platelet, terbentuknya trombus, dan spasme arteri koroner. Normal koroner dapat terjadi pada pasien dengan STEMI, tapi angiografi koroner pada pasien ini dilakukan setelah fase akut infark. Penelitian oleh Da Costa dkk, menunjukkan bahwa pada kasus yang angiografi koronernya dilakukan 6±4 hari (sampai 15 hari) setelah onset, trombus atau spasme sudah tidak didapatkan.¹¹ Pada LES tanpa aterosklerosis koroner, terdapat 2 mekanisme yang dapat menyebabkan penyakit jantung iskemik, antara lain : arteritis pembuluh darah koroner yang mana terjadi pada arteri koroner kecil, dan jarang pada yang medium dan trombus pada pembuluh koroner. Pada kejadian tidak adanya obstruksi pembuluh darah koroner (dari angiografi), pentingnya memikirkan bahwa penyebab infark miokard adalah vaskulitis pembuluh darah kecil atau keterlibatan otot jantung melalui pencitraan.¹²

Dikatakan pula, pada pasien infark miokard dengan angiografi koroner normal, kemungkinan saat itu trombus tidak berada dalam pembuluh darah yang besar (pada waktu angiografi). Hal ini mungkin karena trombus yang signifikan pada pembuluh darah epikardium tersebut pecah spontan, atau spasme, atau trombus pada pembuluh darah kecil. Trombus pada pembuluh darah yang kecil dibuktikan saat evaluasi post-mortem. Beberapa literatur mengatakan bahwa biopsi endomiokardium bermanfaat untuk diagnosis, meskipun sensitivitasnya belum diuji. Penyebab infark miokard juga dapat terjadi karena antifosfolipid antibodi tanpa adanya kelainan struktur koroner yang signifikan, dan diagnosis dapat dibuat berdasarkan kriteria klinis. Adanya peningkatan antibodi antikardiolipin, lupus antikoagulan, positif palsu terhadap sifilis, atau antibodi β 2 glycoprotein-1. Riwayat trombus vena dalam juga mendukung. Vaskulitis pada pembuluh koroner sulit didiagnosis dan pembuktiannya adalah saat postmortem. Secara patologi tampak

pembuluh darah menyempit dengan fibrosis pada intima, dengan area aneurisma (yang dilatasi), biasanya pada circumflex proksimal, dan tersumbat oleh trombus. Pada angiografi biasanya terlihat sebagai aneurisma. *Coronary artery surgical study*, melaporkan terdapat 4,9% dari 978 pasien dengan aterosklerosis ditemukan aneurisma saat angiografi. Literatur lain menyebutkan bahwa vaskulitis dibuktikan dengan terbentuknya aneurisma yang diikuti dengan stenosis yang cepat.¹³

Pada kasus LES yang dilaporkan di Malaysia, seorang perempuan 13 tahun mengalami infark miokard inferior, dimana hasil angiografi koroner dan *multi-slice computed tomography coronary angiogram* yang dilakukan adalah normal. Pada pemeriksaan *cardiac magnetic resonance imaging* didapatkan infark miokard pada teritori *right coronary artery* sehingga diyakini bahwa infark miokard yang dialami adalah sekunder karena vasospasme arteri koroner.¹⁴

Pada kasus kami, infark miokard disebabkan karena penyakit LES yang sudah diderita sejak lama, melalui reaksi inflamasi dan adanya dislipidemia. Pemeriksaan angiografi koroner yang dilakukan didapatkan hasil normal koroner. Hal ini bisa terjadi karena trombus lisis disamping karena angiografi koroner tidak langsung dilakukan saat fase akut infark.

Pada pasien LES dengan nyeri dada iskemik tanpa sumbatan koroner sering disebabkan karena disfungsi mikrovaskular koroner. Untuk evaluasi, dapat dilakukan *adenosine test cardiac magnetic resonance* dengan melihat perfusi miokard, dan *kuantitatif myocardial perfusion reserve index*.

Ringkasan

Telah dilaporkan kasus seorang wanita 34 tahun menderita LES dengan manifestasi infark miokard. Infark miokard tidak disertai obstruksi pada koroner sehingga dikatakan jarang dan berbeda dengan kasus infark miokard pada umumnya. Infark miokard akut pada pasien

muda dapat terjadi sekunder, tidak hanya karena aterosklerosis, termasuk pada pasien LES. Kenyataannya bahwa IMA pada LES merupakan komplikasi yang jarang terjadi dan mekanismenya melibatkan beberapa variabel yang berhubungan timbal balik.

Daftar pustaka

1. Kasjmir YI, Handono K, Wijaya LK, Hamijoyo L, Albar Z, Kalim H, dkk. *Diagnosis dan pengelolaan Lupus Eritematosus Sistemik*. Jakarta: Perhimpunan Reumatologi Indonesia; 2011. h. 3-5.
2. Harry I, Zuljasri A, Yoga IK, Bambang S. *Lupus Eritematosus Sistemik*. Dalam: Aru W, Bambang S, Idrus A, Marcellus SK, Siti S, penyunting. *Buku ajar ilmu penyakit dalam*. Edisi ke-5. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI; 2009. h. 2565-77.
3. Ishimori ML, Martin R, Berman DS, Goykhman P, Shaw LJ, Shufelt C, dkk. *Myocardial Ischemia in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease dalam Systemic Lupus Erythematosus*. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2011;4(1):27-33.
4. Angelina SN, Aparecida CP, Simone A. *Risk factors in Cardiovascular Disease in Systemic Lupus Erythematosus*. *Current Cardiology Riview*. 2013;9:15-19.
5. Owlia MB, Manshadi SMYMP, Naderi N. *Cardiac manifestations of Rheumatological Conditions*. *ISRN Rheumatology*. 2012;10:1-10.
6. McMahan M, Bevera H, Brian S. *Systemic Lupus Erythematosus and Cardiovascular disease: prediction and potentia for therapeutic intervention*. *Clin Immunol*. 2011;7(2):227-41.
6. McMahan M, Hahn BH. *Atherosclerosis and Systemic Lupus Erythematosus-*

- Mechanistic basis of the Association. *Curr Opin Immunol.* 2007;19(6):633-39.
7. McMahon M, Bevra H, Brian S. Systemic Lupus Erythematosus and Cardiovascular Disease. *Expert Riview of Clinical Immunology.* 2011;7(2):227-41.
 8. Michael M. " Not only but aslso..Factors that contribute to accelerated atherosclerosis and premature coronary heart disease in Systemic Lupus Erythemathosus. *Rheumatology* 2005;44:1492–502.
 9. Asanuma Y, Chung CP, Oeser A, Shintani A, Stanley E, Raggi P, dkk. Increased Concentration of Proatherogenic Inflammatory Cytokines in Systemic Lupus Erythemathosus : Relationship to Cardiovascular Risk Factors. *The Journal of Rheumatology.* 2006;33:3-8.
 10. Widimsky P, Stellova, Groch L, Ascherman M, Branny, Zelizko M, dkk. Prevalence of normal coronary angiography in the acute phase of suspected ST-elevation myocardial infarction: Experience from the PRAGUE studies. *Can J Cardiol* 2006;22(13):1147-52.
 11. Nijjar PS, Mountis, Amanullah. Acute Myocardial Infarction in a patient with systemic lupus erythematosus and normal coronary arteries. *Rev Cardiovasc Med.* 2007;8(1):36-40.
 12. Mario B, Antonella V, Fabio M. Systemic lupus erythematosus and thrombosis. *Thrombosis Journal* 2015;13:16.
 13. Jasmin, Ng C-T, Sockalingam, Yahya F, Cheah T-E, Athar S. University of Malaya. 2013. h.1-5.

