

PEMERIKSAAN LABORATORIUM PENYAKIT JANTUNG



Danis Pertiwi

Bagian Patologi Klinik FK UNISSULA/RSISA

Pendahuluan

- Penyakit kardiovaskuler: **Penyebab utama** kematian & abnormalitas di dunia
- Manifestasi klinis **aterosklerosis**: PJK & stroke (krn adanya trombosis yg diakibatkan oleh koyaknya plak aterosklerosis krn stress hemodinamik)
- **Trombosis**: pembentukan clot platelet atau fibrin dlm pembuluh darah yg dpt menyumbat pembuluh darah (arteri/vena) & menyebabkan iskemi & nekrosis jaringan fokal
- **Faktor risiko** konvensional PJK & stroke: Merokok, rwyk kelg, DM, hipertensi, Dislipidemia, hiperurikemi, < keg fisik, obesitas

- Penyakit Jantung Koroner (PJK): Penyakit yg disebabkan penyumbatan sebagian atau total dari satu/ lebih pembuluh darah koroner/ cabang2nya.
- Penyumbatan > 75% lumen arteri → iskemia & infark miokard akut

LABORATORY MARKER OF HEART DISEASE

- Creatinin Kinase (CK)
- Creatinin Kinase Myocard Band (CKMB)
- Lactat Dehydrogenase (LDH)
- Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase (SGOT)
- Cardiac Troponin T (cTnT)
- Cardiac Troponin I (cTnI)
- Myoglobin
- High Sensitivity C Reaktif Protein (hsCRP)
- N Terminal pro B type Natriuretic Peptide (NT pro-BNP)
- Brain Natriuretic Peptide (BNP)
- Growth stimulation expressed gene 2 (ST2)

CK (Creatin Phosphokinase)

- Enzim yg mengkatalisis kreatin → kreatinin dalam sel otot, otak
- 2 sub unit: B & M
- isoform/ isoenzim : CKMB, CKBB, CKMM
- CKMB → otot jantung & otot skelet
- Di otot jantung, 20% CK adalah CKMB, sisanya CKMM
- **Normal** W: <110 u/l, P : <130 u/l.

CKMB (isoenzyme CK: Creatin Kinase Myocard Band)

- **Meningkat** : - Angina pectoris berat
- Iskhemik reversibel
- Kadar ↑ : 4 – 8 jam setelah IMA
- **Puncak** : 12 – 24 jam
- **Menurun** : hari ke 3
- **Normal** : < 16 IU

Meningkat pd: AMI, kerusakan otot (skelet, jantung), gagal ginjal,



LDH (Laktat Dehidrogenase)

- Mengkatalisis laktat \leftrightarrow piruvat
- 5 jenis isoenzim
- Otot jantung: LDH1, LDH2
- Kadar \uparrow : 8 – 12 jam setelah IMA
- Puncak : 24 – 48 jam
- Menurun : Hari ke 14
- Normal : LDH 1/LDH 2 : $< 0,85$
- Meningkatkan pd kerusakan otot jantung, gagal ginjal, leukemia

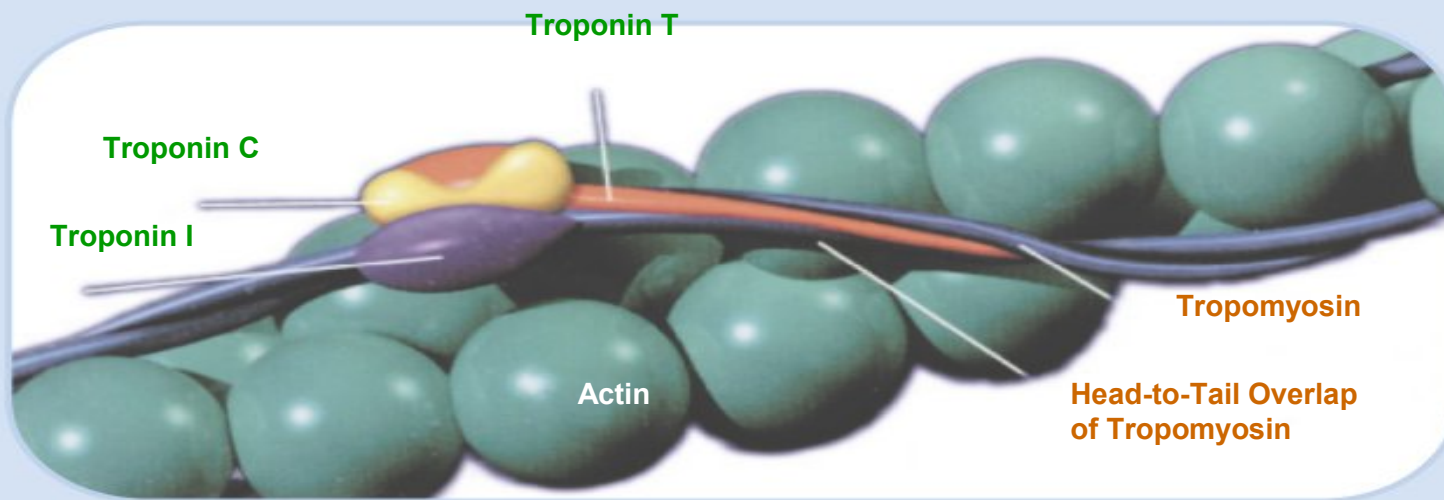
TROPONIN

- **Petanda infark miokard** umumnya berupa protein yg terdapat dlm sel otot jantung (enzim, komponen otot jantung)
- Otot jantung punya bbrp **komponen yg tidak ditemukan pd jaringan tubuh lain**
- Kerusakan otot jantung → komponen dilepas ke dlm peredaran darah
- Kinetika komponen dlm serum tergantung pd lokasi dlm sel, ukuran molekul, reperfusi, half life biologik
- Unit kontraktile otot seran lintang tersusun atas filamen tipis & tebal.
- Kompleks Troponin terdapat pada **filamen tipis & mengontrol proses kontraksi**

- Kompleks t.d 3 protein: Troponin C (18 kD), T (39,7 kD), I (22,5 kD)
- Tn C: komponen yg ikat Ca & menginisiasi kontraksi
- Tn I: komponen penghambat kontraksi pd kead istirahat
- Tn T: Komponen pengikat kompleks troponin pd tropomiosin
- Sebag besar Tn I di otot jantung membentuk kompleks dg Tn C & Tn T
- 3-6% Tn I bebas di sitoplasma otot jantung

- 
- 
- cTn akan dilepas otot jantung krn:
 - Kerusakan otot jantung (miokard infark
 - Miokarditis
 - Kardiomiopati
 - Trauma

The Troponin complex



- The Troponin complex: three unrelated proteins Troponin I, C and T which interact synergistically
- In the absence of Ca^{++} , the Troponin complex and Tropomyosin inhibit myosin – actin interaction
- Troponin T in the myocardium is different from Troponin T in skeletal muscle

Indikasi Pemeriksaan c Tn (c TnT & cTnI)

- Dugaan AMI
- UAP
- Minor myocardial damage
- Reperfusi serta tindakan terapi

!! c TnT meningkat penyakit otot skelet

!! c Tn pd keadaan N dpt meningkat sbg respons fisiologik
(pelari maraton, pengguna cocaine)

cTnI

- Meningkatkan : 2 – 8 jam
- Puncak : 10 – 24 jam
- Menurun : Hari ke 7

cTnT

- Meningkatkan : 2 – 8 jam
- Puncak : 10 – 24 jam
- Menurun : Hari ke 14

Normal : cTnI : < 1,0 µg/L
 cTnT : < 0,1 µg/L

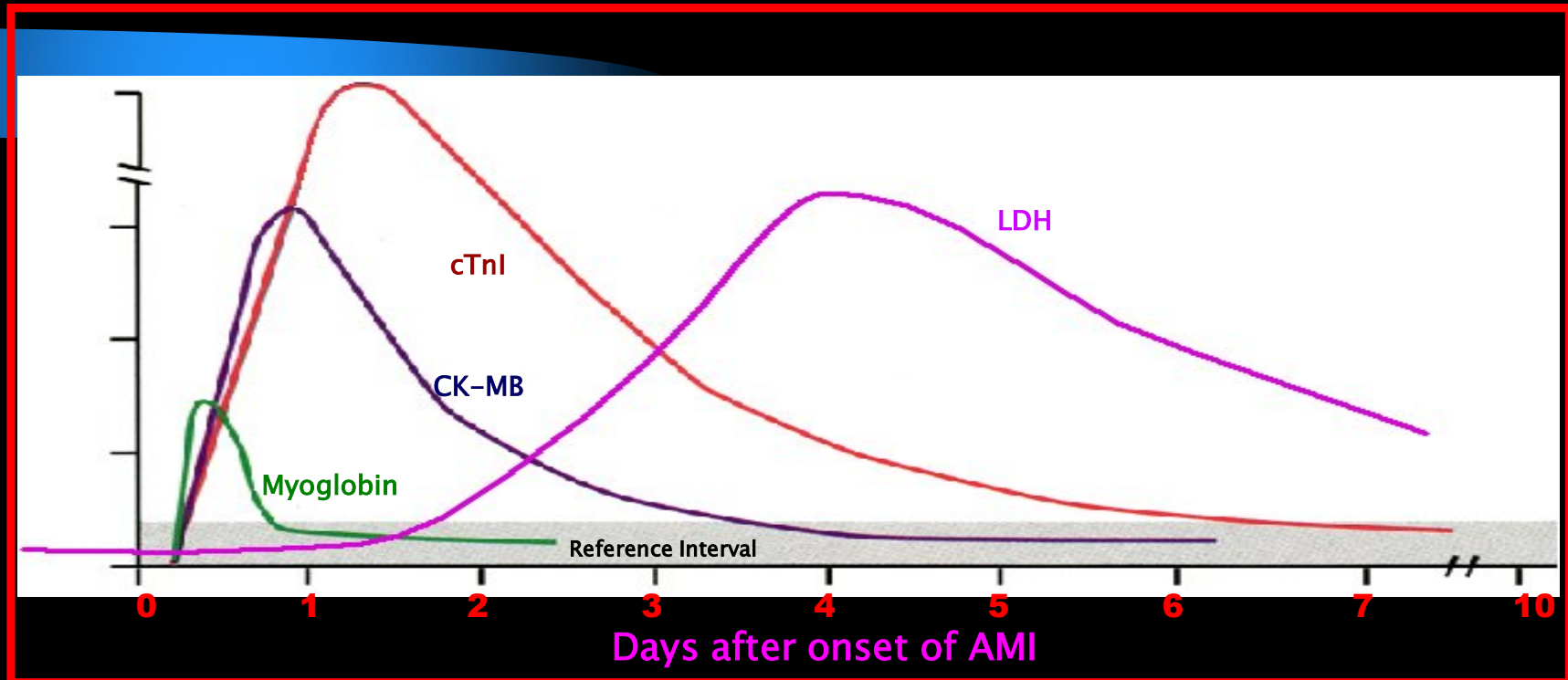
Sampel: Plasme Heparin

MIOGLOBIN

- Protein heme (2% total protein dlm otot)
- Berada dlm **sitoplasma sel otot skelet & jantung**
- Berguna dlm **oksigenasi otot**
- BM kecil → cepat di lepas ke sirkulasi dibanding CK, CKMB, Troponin
- Lebih sensitif dibanding parameter lain (82%, Tn T 64%, CKMB 23%)
- Meningkatkan pd: kerusakan otot skelet & otot jantung
- Ekskresi oleh ginjal → gangguan fi. Ginjal → eliminasi ↓ → kadar dlm darah ↑
- **Dideteksi**: 2 jam setelah IMA & Puncak: 8-12 jam & **Hilang**: < 24 jam post infark

- Sensitifitas pd fase dini > CKMB, fase lanjut sensitifitas hilang (→ginjal)
- Perlu parameter lain →jelaskan lokasi kerusakan (jantung/skelet?)
- Metode pemeriksaan: RIA, ELISA (darah 5 ml, urin 1 ml)
- Konsentrasi tinggi mioglobin merusak ginjal
- Darah vena → AK: heparin
- Rujukan:
 - Pria: 16-76 ng/ml
 - Wanita: 7-64 ng/ml
 - Cut off point : 70 ng/ml

Cardiac Markers in MI



Marker	Initial Elevation	Peak	Return to Baseline
Troponin-I	4 - 6 hours	24 hours	Up to 10 days
CK-MB	4 - 8 hours	12 - 24 hours	3 - 4 days
Myoglobin	2 - 4 hours	18 hours	< 24 hours
LDH	10 - 12 hours	48 - 72 hours	7 - 10 days

CRP

- Protein fase akut
- Sintesis: **Hati**, induksi: **IL-6**
- Kecept normal sintesis 1-10 mg/hr → inflamasi akut:
> 1 gr/hr
- t paruh biologis 19 jam
- Mengikat & mempresipitasi polisakarid C somatik dr kuman *Peumococci*
- Mengenal residu fosforilkolin dr fosfolipid, lipoprotein, membr plasma sel rusak, kromatin inti, kompleks DNA-histon

- Mengaktivasi jalur komplemen klasik mulai dg C1q yg memulai opsonisasi & fagositosis
- → CRP: mekanisme pertahanan primitif terhadap bbrp penyakit mikrobial
- Indikasi (lama):
 - Deteksi proses inflamasi sistemik
 - Dx & Mx infeksi bakterial
 - Mx hasil Tx antibiotika pd infeksi bakterial
 - Menilai pengobatan anti inflamasi
 - Menetapkan adanya penyakit pasca operasi tingkat dini

- **Indikasi (Baru):**

- Petanda inflamasi pd penyakit kardiovaskuler
- Meramalkan kejadian koroner y.a.d

- **hsCRP (high sensitivity CRP)**

- Tanda risiko penyakit kardiovaskuler

Risiko rendah	:< 1,0 µg/L
sedang	:1,0 – 3,0 µg/L
tinggi	:> 3,0 µg/L

Tidak ada pengaruh jenis kelamin, makanan, variasi sirkadian

Sampel: Serum, plasma heparin/ EDTA

Hasil-hasil Penelitian

- Hs-CRP menunjukkan **RR tertinggi** dibanding berbagai faktor utk kejadian kardiovaskuler di kemudian hari
 - Kadar hs-CRP **berkorelasi erat dg kejadian kardiovaskuler** (PJK, PAP pd org yg tampak sehat)
 - **Px kejadian kekambuhan** kardiovaskuler pd pasien dg angina tak stabil (UAP) & AMI
- Peran CRP: **menilai risiko PKV**
(mencerminkan semua mekanisme patologik PJK → CRP meningkat pd infeksi kronis, inflamasi, aterosklerosis)

Hubungan hs-CRP – penyakit Non Kardiak

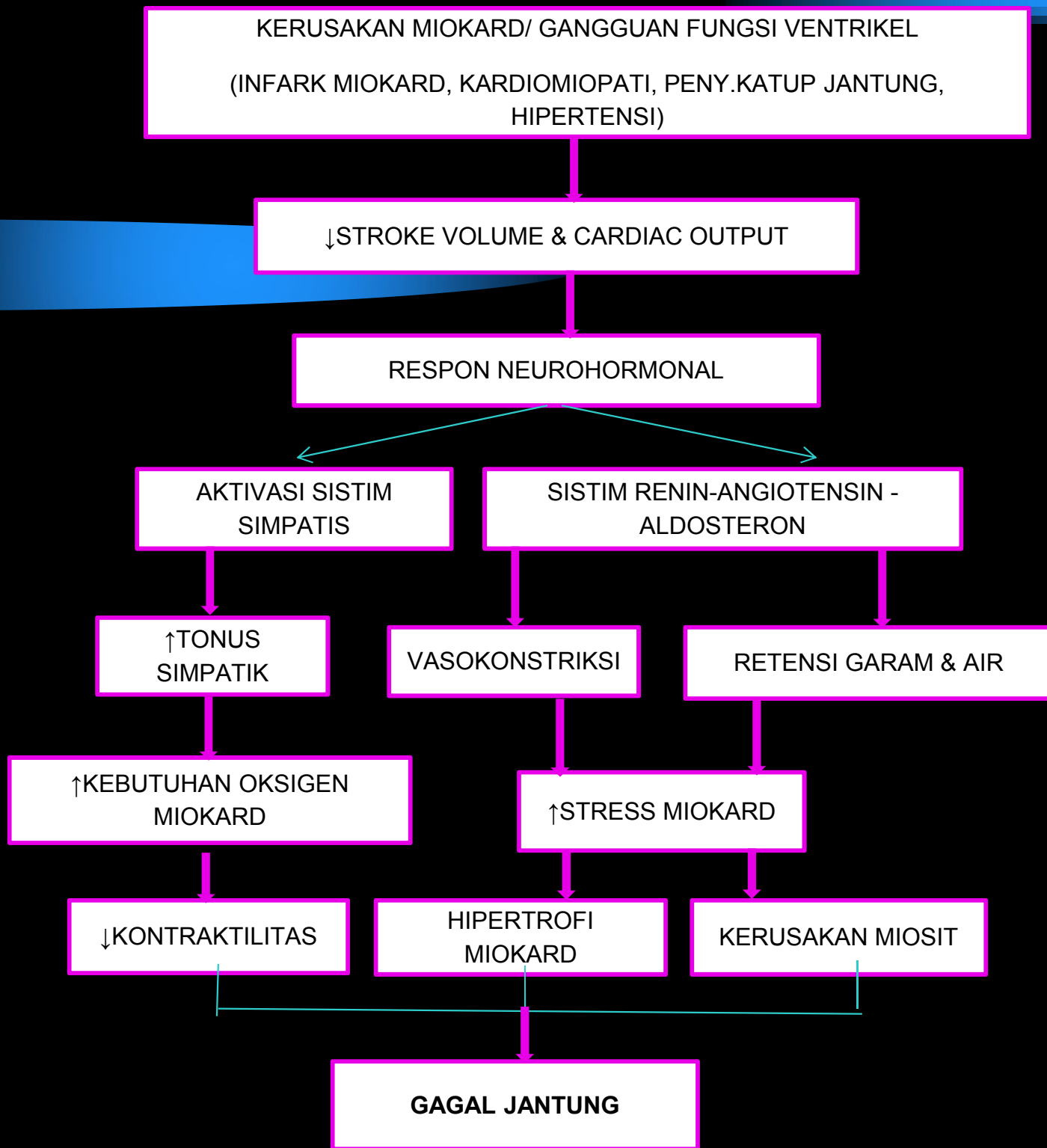
- **Kadar tinggi :**
 - Hipertensi
 - IMT meningkat
 - Merokok
 - Sindr metabolik, DM
 - Kadar HDL <, TG >
 - Infeksi & inflamasi kronis
- **Kadar rendah:**
 - Konsumsi alkohol sedang, gangguan fs.hati
 - Aktivitas tinggi, Penurunan BB
 - Tx: statin, fibrat, niasin

Peran baru CRP:

Petanda inflamasi yg amat penting pd penyakit kardiovaskuler → Meramalkan kejadian baru (pencegahan primer) atau kekambuhan (pencegahan sekunder)



GAGAL JANTUNG



KERUSAKAN MIOKARD/ GANGGUAN FUNGSI VENTRIKEL
(INFARK MIOKARD, KARDIOMIOPATI, PENY.KATUP JANTUNG,
HIPERTENSI)

↓STROKE VOLUME & CARDIAC OUTPUT

RESPON NEUROHORMONAL

AKTIVASI SISTIM SIMPATIS

SISTIM RENIN-ANGIOTENSIN - ALDOSTERON

↑TONUS SIMPATIK

VASOKONSTRIKSI

RETENSI GARAM & AIR

↑KEBUTUHAN OKSIGEN MIOKARD

↑STRESS MIOKARD

↓KONTRAKTILITAS

HIPERTROFI MIOKARD

KERUSAKAN MIOSIT

GAGAL JANTUNG

Petanda Biokimia Gagal Jantung

- Keluarga **neurohormon** : Natriuretic peptides (ANP, BNP, C-NP)
- Gagal jantung → BNP & ANP
- BNP → jantung, otak (Brain NP)
- **Pd jantung BNP** jauh lebih banyak & terbukti berguna utk pemeriksaan gagal jantung yg berhubungan dg kelainan tekanan ventrikel
- B type Natriuretic Peptide = BNP
- ANP berkaitan dengan kelainan atrium
- **BNP disekresi sbg pro hormon pro-BNP yg akan dipecah menghasilkan bentuk aktif BNP**

- BNP memiliki prekursor yg disintesis di miosit ventrikel & dipecah o/ protease → bentuk aktif BNP & amino terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-pro BNP)
- Kadar NT-pro BNP ~ kadar BNP tapi NT-pro BNP lebih lama waktu paruhnya (60-120') : bentuk aktif BNP (15-20')
- Karakteristik pasien ~ hasil pemx NT-pro BNP: wanita > pria, usia ↑ → >>, fungsi ginjal (ekskresi NT-pro BNP)

Indikasi

- Gagal jantung (dx dini, derajat, mx perjalanan penyakit & hasil tx, perkiraan px)
- Disfungsi ventrikel pasca AMI (prognosis)
- Kardiomiopati obstruktif hipertrofik
- Hipertrofi ventrikel kiri
- Kardiomiopati dilatasi
- DD pasien sesak akut

Pemeriksaan Laboratorium

- Bahan: Plasma EDTA, 6 jam (suhu ruang), 3 bln (-20°C)
- Metode: RIA, IRMA, FIA, EIA, ICL

!! Pd kead dimana terdapat peningkatan tekanan ventrikel mk kadar pro BNP & BNP akan meningkat.

!! Hati-hati, peningkatan juga terjadi pd:

- Gagal ginjal (gangguan ekskresi & retensi cairan)
- Penyakit hati kronis (retensi cairan)

BNP(B Type Natriuretic Peptide)

- Pengeluaran distimulasi oleh regangan dinding ventrikel
- Semakin meningkat → semakin berat gagal jantung bahkan **Subklinis** → terlihat ↑
- Manfaat pemeriksaan: Diagnosis, stratifikasi risiko, prognosis & pemantauan **pasien gagal jantung**
- Bisa membedakan kausa pd **pasien sesak napas utk menyingkirkan dugaan gagal jantung baru**
- **Rujukan** : < 50 pg/mL : Gagal jantung (-)
> 100 pg/mL : Prediksi gagal jantung

Growth stimulation expressed gene 2 (ST 2)

- Protein bagian keluarga reseptor IL -1
- **2 isoform**: Transmembran receptor form (ST2L) & soluble ST2 (sST2)
- Pada gagal jantung → ST2 ↑ (→ stimulus regangan kardiomyosit)
- Mueller: peran ST2 > NT-pro BNP (prognostic marker)

- **Bhardwaj dkk** : peranan ST2 → indikator kerusakan otot jantung & kadar ST2 alami perubahan seiring dg respon tubuh penderita thd pengobatan (kondisi jantung membaik → ST2 ↓) → prognosis & monitoring terapi gagal jantung.
- **Gen ST2** terletak pd lengan panjang kromosom 2 (2q12) → mengkode protein pd asam amino 556, BM 63,358Da
- Soluble ST2 (sST2) biasa ditulis **ST2**

- Keluarga IL-1 memiliki anggota reseptor → reseptor IL-1 (IL-1R)/ IL-1RL 1 & reseptor IL-18 (IL-18R)
- 1989 → teridentifikasi salah satu reseptor IL-1 → ST2
- 2005 → IL-33 sbg ligan terhadap ST2L.
- IL-33 mrpk mediator inflamasi
- ST2 diinduksi stimulus regangan mekanis sel otot jantung
- ST2 ↑ scr signifikan stlh serangan IMA, gagal jantung kronik

- IL 33 yg berkaitan dg ST2L dapat melindungi otot jantung terhadap hipertrofi ventrikel kanan & fibrosis otot jantung pd saat terjadi tekanan yg berlebihan
- **Interaksi ST2L dg IL-33** berpengaruh utk efek kardioproteksi dg cara menghambat proses remodelling (mekanisme anti hipertrofi & anti fibrotik) pd PKV

Pemeriksaan ST2

- Prinsip **ELISA** (sandwich - dua monoklonal antibodi)
- Serum, plasma EDTA, plasma Heparin
- Penyimpanan pd suhu 20°C stabil 48 jam
- Pd suhu 4°C stabil selama 7 hari
- Pd suhu -20 s.d – 80 °C stabil selama 18 bulan

- **Fakta penelitian:**

Kadar ST2 yang tinggi di jantung → pada pasien tsb sedang berlangsung proses kerusakan jantung atau sedang terjadi remodelling

Pada pasien gagal jantung, kadar ST2 berkorelasi kuat dg memberatnya penyakit & mortalitas

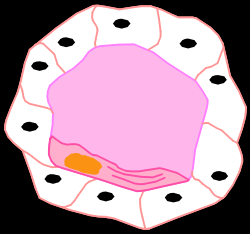
Peningkatan kadar ST2 ~ hipertrofi jantung, fibrosis, disfungsi ventrikel

Ekspresi ST2 muncul segera 1 jam stlh terjadi proses regangan di miosit pasien IMA

- Pemeriksaan petanda ST2 serial → memprediksi mortalitas & lebih unggul dr NT-proBNP
- Peran penting ST2 tidak hanya mrpk indikator adanya kerusakan otot jantung, tapi juga menilai perubahan kondisi jantung
- ST2 akan alami perubahan seiring respons tubuh thd pengobatan yg sedang diberikan

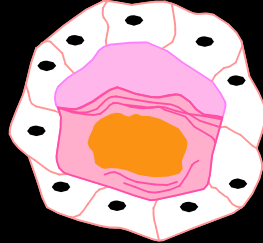
Cardiovascular/ Heart Disease Markers

Coronary Artery Disease (CAD)



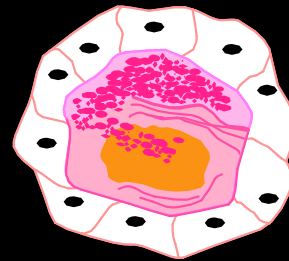
Homocysteine
High Sensitive
CRP

Plaque Rupture Angina



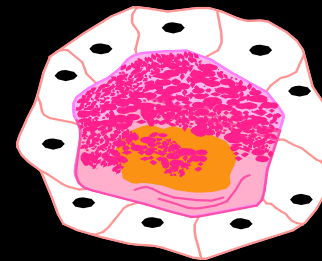
CRP

Unstable Angina



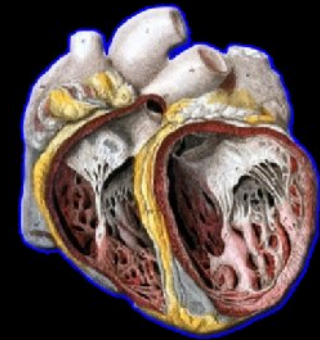
Troponin

Infarction



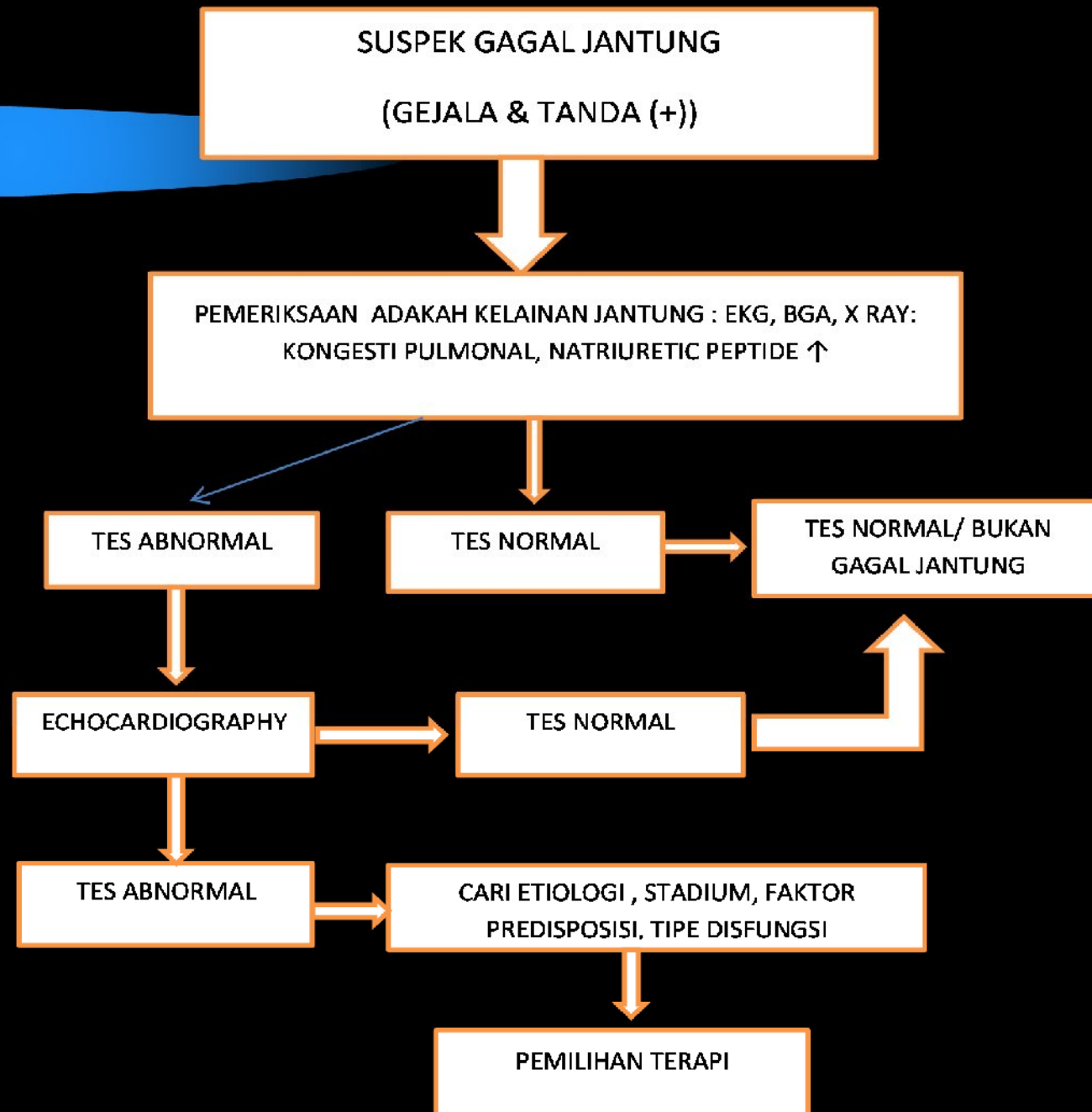
Troponin
CK-MB
Myoglobin

Heart Failure



Troponin
BNP
ST 2

Heart disease evolves over the years and different markers are needed to assist in identifying risk or aid in diagnosis of the disease.



TES UTK MENENTUKAN FAKTOR RISIKO

- Faktor risiko PJK :
 - Dislipidemia
 - DM
 - Hipertensi
 - Obesitas
 - Merokok

Dengan mendeteksi faktor risiko (laboratoris) → pencegahan

Dislipidemia:

- Kolesterol total meningkat (≤ 200 mg/dL)
- Kolesterol LDL meningkat (70- <100 mg/dL)
- Kolesterol HDL menurun (L >40 mg/dL, P > 50 mg/dL)
- Triglisericid meningkat (< 150 mg/dL)
- Lp (a) meningkat (< 20 mg/dL)
- Small-dense LDL ($\geq 1,2$)

Lipoprotein(a) (Lp(a))

- Lipoprotein plasma kaya kolesterol terutama : LDL
- Peningkatan Lp(a) : aktivitas aterogenik & trombogenik
- Kadar Lp(a) > 30 mg/dl : risiko 2X → PJK
- Nilai rujukan :
 - Kadar > 20 mg/dl : risiko stroke
 - Kadar > 30 mg/dl : risiko PJK

SMALL DENSE LDL

= Faktor risiko penting PJK

LDL Kolesterol

Kadar apo B

Nilai = 1,2

< 1,2 Small Dense LDL (+)

(Sebaiknya metode LDL Direk)

SGOT (Serum Glutamic Oxal-acetic Transaminase) AST (Aspartate Amino Transferase)

- Mengkatalisis nitrogen asam amino → Energi dalam siklus Krebs
- Ditemukan di sitoplasma & mitokondria : sel hati, jantung, otot skelet, ginjal, pankreas, eritrosit
- ↑ : kerusakan sel tersebut
- Normal : 6 – 30 U/l

SGPT (Serum Glutamic PyuricTransaminase)

ALT (Alanin Amino Transferase)

- Mengkatalisis kelompok asam amino dalam siklus Krebs → Energi
- **Ditemukan** : sitoplasma sel hati , ginjal , sel jantung, otot skelet
- ↑ : kerusakan sel - sel tersebut (terutama hati)
- **Normal** : 7 - 32 U/l

Parameter Laboratorium Obesitas & SKA

SKA/AMI	Lama peningkatan	Nilai Diagnostik	Nilai monitoring terapi
Troponin T	10-14 hr	$\geq 0,1$ ng/ml	$< 0,1$ ng/ml
Troponin I	4-7 hr	$\geq 0,1$ ng/ml	$< 0,1$ ng/ml
Myoglobin	12-24 jam	≥ 700 ng/ml	< 700 ng/ml
D-Dimer		$\geq 0,5$ $\mu\text{g/mL}$	$< 0,5$ $\mu\text{g/mL}$
Total CK	36-48 jam	≥ 195 U/L	< 130 U/L
CKMB	24-36 jam	≥ 24 U/L	< 16 U/L

GDP		≥ 100 mg/dL	< 100 mg/dL
HbA1C		$> 7\%$	$\leq 7\%$
LDL-C		≥ 130 mg/dL	$70 < 100$ mg/dL
Hs-CRP		1,0-3,0 mg/L	$< 1,0$ mg/L
HDL-C		L ≤ 40 mg/dL P ≤ 50 mg/dL	L > 40 mg/dL P > 50 mg/dL
Trigliserida		≥ 150 mg/dL	< 150 mg/dL
Tensi		$\geq 140/90$ mmHg	130/80 mmHg
Lingk pinggang		L ≥ 90 cm P ≥ 80 cm	L < 90 cm P < 80 cm



PENUTUP



- Parameter laboratorium penyakit jantung semakin banyak
- Dapat memilih :
 - jenis parameter
 - kombinasi
- Untuk :
 - Membantu diagnosis
 - Diagnosis
 - Evaluasi dari pengobatan penyakit jantung
- IMA : CKMB, LDH, Troponin, Myoglobin, ST2
- Non IMA : BNP, Homocysteine, hsCRP, ST2
- Perhatikan pemilihan parameter
 - Tergantung :
 - Waktu serangan
 - Hari ke berapa pengambilan sampel



Thank you
Terima Kasih

