



Mekanisme Seluler dan Molekuler Cedera Miokard Tipe 2 serta Peningkatan Troponin Pasca Henti Jantung (Tinjauan Literatur)

Luluk Hermawati^{1*}, Siska yulianti², Neshya Ruriana Putri³, Twidy Tarcisia⁴, Ni Luh Putu Eka Kartika Sari⁵

¹ Departemen Biologi Medik, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Sultan Ageng Tirtayasa, Indonesia

² Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Sultan Ageng Tirtayasa, Indonesia

³ Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Sultan Ageng Tirtayasa, Indonesia

⁴ Departemen Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tarumanagara, Indonesia

⁵ Bagian Fisiologi dan Biokimia, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Warmadewa, Indonesia

*Penulis Korespondensi: luluk.hermawati@untirta.ac.id

Abstract. *Cardiac arrest causes global ischemia followed by reperfusion injury, resulting in diffuse myocardial damage and cardiac troponin release. This condition is commonly associated with type 2 myocardial injury caused by an imbalance between myocardial oxygen supply and demand rather than acute coronary occlusion. This article summarizes evidence on the cellular and molecular mechanisms of type 2 myocardial injury and troponin release after cardiac arrest. A narrative literature review was conducted using articles published between 2015 and 2025 from PubMed and Google Scholar. The findings indicate that ischemia causes ATP depletion, ionic imbalance, intracellular calcium overload, and mitochondrial dysfunction. Reperfusion further aggravates myocardial injury through reactive oxygen species generation, inflammasome activation, pro-inflammatory cytokine release, apoptosis, and pyroptosis. These processes impair cardiomyocyte membrane integrity and cause structural damage, leading to troponin release. Troponin elevation may reflect reversible membrane permeability changes or irreversible cardiomyocyte injury. Therefore, high-sensitivity cardiac troponin levels should be interpreted according to pathophysiological mechanisms and clinical context to distinguish type 2 myocardial injury from myocardial infarction caused by acute coronary occlusion.*

Keywords: *Cardiac Arrest; Cardiac Troponin; Ischemia Reperfusion; Oxidative Stress; Type 2 Myocardial Injury.*

Abstrak. Henti jantung menyebabkan iskemia global yang diikuti cedera reperfusi, sehingga memicu kerusakan miokard difus dan pelepasan troponin jantung. Kondisi ini umumnya berkaitan dengan cedera miokard tipe 2 akibat ketidakseimbangan antara suplai dan kebutuhan oksigen miokard tanpa oklusi koroner akut. Artikel ini bertujuan merangkum bukti ilmiah mengenai mekanisme seluler dan molekuler cedera miokard tipe 2 serta pelepasan troponin pasca henti jantung. Kajian dilakukan melalui tinjauan literatur naratif terhadap artikel PubMed dan Google Scholar periode 2015–2025. Hasil telaah menunjukkan bahwa iskemia menyebabkan deplesi ATP, gangguan homeostasis ion, overload kalsium intraseluler, dan disfungsi mitokondria. Reperfusi memperberat cedera melalui pembentukan reactive oxygen species (ROS), aktivasi inflammasom, pelepasan sitokin proinflamasi, apoptosis, dan pyroptosis. Proses tersebut mengganggu integritas membran dan struktur kardiomyosit sehingga memicu pelepasan troponin. Peningkatan troponin dapat mencerminkan perubahan permeabilitas membran reversibel hingga kerusakan kardiomyosit ireversibel. Oleh karena itu, interpretasi high-sensitivity cardiac troponin (hs-cTn) pada pasien pasca-resusitasi perlu mempertimbangkan mekanisme patofisiologis dan konteks klinis untuk membedakan cedera miokard tipe 2 dari infark miokard akibat oklusi koroner akut serta mendukung keputusan klinis yang tepat.

Kata kunci: Cedera Miokard Tipe 2; Henti Jantung; Iskemia-Reperfusi; Stres Oksidatif; Troponin Jantung.

1. LATAR BELAKANG

Henti jantung merupakan kondisi kegawatdaruratan dengan angka mortalitas yang tinggi, baik pada kejadian di dalam rumah sakit (*in-hospital cardiac arrest/IHCA*) maupun di luar rumah sakit (*out-of-hospital cardiac arrest/OHCA*). Standardisasi pelaporan luaran melalui pembaruan *Utstein Template* oleh *International Liaison Committee on Resuscitation*

menekankan pentingnya evaluasi sistematis terhadap karakteristik klinis, proses resusitasi, dan luaran pasien pasca-resusitasi untuk meningkatkan kualitas pelayanan serta keberhasilan tata laksana henti jantung (Perkins et al., 2015; Nolan et al., 2019). Meskipun angka *return of spontaneous circulation* (ROSC) terus meningkat, banyak pasien tetap mengalami *post-cardiac arrest syndrome*, yaitu suatu sindrom kompleks yang ditandai oleh cedera otak, disfungsi miokard, respons inflamasi sistemik, dan gangguan perfusi yang berkontribusi terhadap tingginya morbiditas dan mortalitas.

Disfungsi miokard pasca-resusitasi tidak hanya merupakan gangguan hemodinamik sementara, tetapi juga mencerminkan proses biologis yang kompleks akibat interaksi antara iskemia global dan cedera reperfusi. Reperfusi setelah ROSC mengaktifkan respons inflamasi sistemik, mengganggu mikrosirkulasi, dan meningkatkan stres oksidatif yang berkontribusi terhadap kerusakan jaringan miokard. Adrie et al. (2004) menggambarkan kondisi tersebut sebagai respons yang menyerupai sindrom sepsis, ditandai oleh pelepasan sitokin proinflamasi dan gangguan perfusi jaringan setelah reperfusi global. Konsekuensinya, peningkatan kadar troponin jantung hampir selalu ditemukan pada pasien pasca-henti jantung, meskipun tidak selalu mencerminkan adanya ruptur plak aterosklerotik atau oklusi koroner akut.

Menurut *Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction*, peningkatan kadar troponin di atas persentil ke-99 menunjukkan adanya cedera miokard (*myocardial injury*). Apabila peningkatan troponin tersebut disertai bukti iskemia miokard akibat ketidakseimbangan antara suplai dan kebutuhan oksigen tanpa adanya trombosis koroner akut, kondisi tersebut diklasifikasikan sebagai infark miokard tipe 2 (*type 2 myocardial infarction*) (Thygesen et al., 2018). Pada pasien pasca-henti jantung, hipoksia global, hipotensi berat, dan hipoperfusi sistemik menciptakan kondisi metabolik yang memicu cedera miokard nonaterotrombotik, sehingga interpretasi peningkatan troponin memerlukan pemahaman yang komprehensif mengenai mekanisme patofisiologis yang mendasarinya. Sandoval & Jaffe (2019) menegaskan bahwa interpretasi troponin dalam kondisi ini harus mempertimbangkan konteks klinis, mekanisme hipoperfusi, dan respons inflamasi sistemik untuk menghindari kesalahan diagnosis sebagai sindrom koroner akut.

Kerentanan miokard terhadap cedera akibat ketidakseimbangan suplai dan kebutuhan oksigen dapat diperberat oleh komorbiditas kardiovaskular yang telah ada sebelumnya. Hiperkolesterolemia dan hipertensi berkontribusi terhadap disfungsi endotel, peningkatan stres oksidatif, serta remodeling vaskular yang menurunkan kemampuan adaptasi miokard terhadap hipoksia akut (Rahmaisyah et al., 2025). Selain itu, hiperurisemia juga dikaitkan dengan peningkatan pembentukan spesies oksigen reaktif dan aktivasi respons inflamasi yang

berpotensi memperburuk kerusakan miokard pada kondisi gangguan perfusi sistemik (Hermawati et al., 2025). Meskipun berbagai faktor risiko tersebut diketahui memengaruhi kerentanan kardiovaskular, kontribusinya terhadap respons seluler dan molekuler miokard selama iskemia global dan reperfusi masih memerlukan penjelasan yang lebih komprehensif.

Pada tingkat seluler dan molekuler, cedera miokard pasca-henti jantung merupakan hasil interaksi kompleks antara fase iskemia global dan cedera reperfusi. Iskemia menyebabkan deplesi adenosin trifosfat (ATP), gangguan fungsi pompa ion membran, kehilangan homeostasis ionik, dan overload kalsium intraseluler yang mengganggu integritas kardiomyosit (Kalogeris et al., 2017). Setelah ROSC, reperfusi justru memperberat cedera melalui pembentukan *reactive oxygen species* (ROS), disfungsi mitokondria, pembukaan *mitochondrial permeability transition pore* (mPTP), aktivasi inflammasom, serta induksi berbagai mekanisme kematian sel terprogram, termasuk apoptosis dan pyroptosis (Liu et al., 2022). Rangkaian proses tersebut menyebabkan kerusakan membran sel dan degradasi protein kontraktil yang berujung pada pelepasan troponin ke dalam sirkulasi.

Meskipun peningkatan troponin hampir selalu ditemukan setelah henti jantung, sebagian besar penelitian masih berfokus pada nilai prognostiknya, sedangkan sintesis mengenai mekanisme seluler dan molekuler yang menghubungkan iskemia global, cedera reperfusi, dan pelepasan troponin masih terbatas. Keterbatasan pemahaman tersebut menyebabkan interpretasi peningkatan troponin pasca-resusitasi sering kali sulit dibedakan dari cedera akibat sindrom koroner akut, sehingga berpotensi memengaruhi pengambilan keputusan klinis. Oleh karena itu, artikel ini bertujuan meninjau secara komprehensif mekanisme seluler dan molekuler yang mendasari cedera miokard tipe 2 serta pelepasan troponin setelah henti jantung, dengan fokus pada jalur iskemia-reperfusi, disfungsi mitokondria, stres oksidatif, inflamasi, dan kematian sel terprogram, serta implikasinya terhadap interpretasi biomarker dan tata laksana pasien pasca-resusitasi.

2. METODE PENELITIAN

Artikel ini disusun menggunakan pendekatan tinjauan literatur naratif (*narrative literature review*) untuk mensintesis bukti ilmiah mengenai mekanisme seluler dan molekuler yang mendasari cedera miokard tipe 2 serta pelepasan troponin pasca henti jantung. Kajian difokuskan pada proses iskemia–reperfusi, disfungsi mitokondria, stres oksidatif, disregulasi homeostasis ion, respons inflamasi, serta mekanisme kematian sel terprogram yang berkontribusi terhadap cedera kardiomyosit.

Penelusuran literatur dilakukan melalui basis data PubMed sebagai sumber utama dan Google Scholar sebagai sumber pelengkap. Pencarian menggunakan kombinasi kata kunci berbahasa Inggris, yaitu "*cardiac arrest*", "*post-cardiac arrest syndrome*", "*myocardial injury*", "*type 2 myocardial infarction*", "*troponin*", "*troponin elevation*", "*ischemia-reperfusion injury*", "*oxidative stress*", "*mitochondrial dysfunction*", "*inflammation*", dan "*pyroptosis*" dengan operator Boolean AND dan OR sesuai kebutuhan.

Literatur yang dipilih merupakan artikel berbahasa Inggris maupun Indonesia yang diterbitkan pada periode 2015–2026, tersedia dalam bentuk teks lengkap, serta meliputi penelitian asli, artikel tinjauan, dan pedoman praktik klinis yang membahas mekanisme cedera miokard pasca henti jantung atau pelepasan troponin akibat ketidakseimbangan antara suplai dan kebutuhan oksigen miokard. Artikel yang secara eksklusif membahas infark miokard tipe 1, tidak relevan dengan tujuan kajian, atau tidak memuat informasi mengenai mekanisme patofisiologis dieksklusi.

Seluruh artikel yang memenuhi kriteria kemudian ditelaah secara kritis dan disintesis secara naratif dengan mengelompokkan temuan ke dalam empat tema utama, yaitu: (1) kerangka patofisiologi cedera miokard tipe 2, (2) disfungsi seluler dan mitokondria pada cedera iskemia–reperfusi, (3) jalur molekuler inflamasi dan kematian kardiomyosit, serta (4) mekanisme pelepasan troponin dan implikasi klinisnya. Sintesis tematik ini digunakan untuk memberikan gambaran yang terintegrasi mengenai hubungan antara perubahan molekuler, cedera miokard, dan pelepasan troponin pada pasien pasca henti jantung.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil telaah terhadap literatur yang memenuhi kriteria, diperoleh empat tema utama yang menjelaskan mekanisme seluler dan molekuler cedera miokard tipe 2 serta pelepasan troponin pasca henti jantung. Tema-tema tersebut mencakup kerangka patofisiologi cedera miokard tipe 2, disfungsi seluler dan mitokondria pada cedera iskemia–reperfusi, jalur molekuler inflamasi dan kematian kardiomyosit, serta mekanisme pelepasan troponin dan implikasi klinisnya. Sintesis temuan pada masing-masing tema disajikan dalam Tabel 1 dan menjadi dasar pembahasan pada bagian berikutnya.

Tabel 1. Sintesis Temuan Literatur mengenai Mekanisme Seluler dan Molekuler Cedera Miokard Tipe 2 serta Pelepasan Troponin Pasca Henti Jantung.

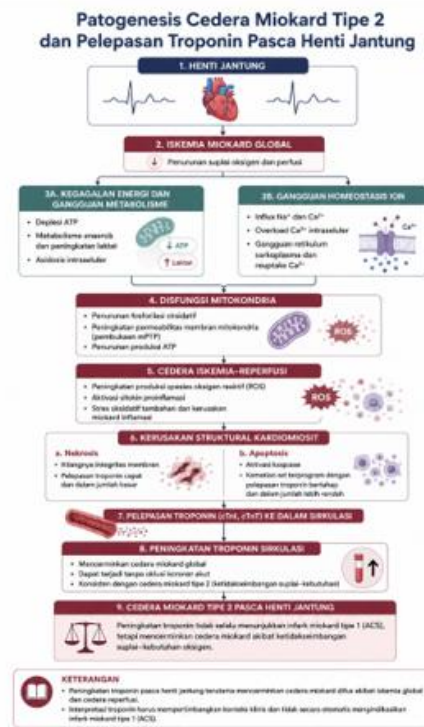
Tema	Temuan Utama	Implikasi Klinis	Sumber
Kerangka Patofisiologi Cedera	Cedera miokard tipe 2 pasca henti jantung terjadi akibat ketidakseimbangan antara suplai	Peningkatan troponin mencerminkan cedera miokard sekunder akibat hipoperfusi	Domienik-Karłowicz et al., 2021; Yang, 2018;

Miokard Tipe 2	dan kebutuhan oksigen miokard tanpa oklusi koroner akut. Hipoperfusi global dan hipoksia memicu disfungsi metabolik sel yang diperberat oleh cedera iskemia-reperfusi melalui deplesi ATP, disregulasi homeostasis ion, overload Ca^{2+} , dan pembentukan <i>reactive oxygen species</i> (ROS), sehingga menyebabkan kerusakan kardiomyosit dan pelepasan troponin.	sistemik, sehingga interpretasinya harus mempertimbangkan konteks klinis dan tidak secara otomatis dianggap sebagai infark miokard tipe 1.	Ojha & Dhamoon, 2023; Buja, 2023; Byrne et al., 2023; Chapman et al., 2025; Nestelberger et al., 2025
Disfungsi Seluler dan Mitokondria pada Cedera Iskemia-Reperfusi	Iskemia menyebabkan deplesi ATP yang mengganggu fungsi pompa Na^+/K^+ -ATPase dan Ca^{2+} -ATPase, mengakibatkan overload Ca^{2+} , instabilitas membran, dan gangguan homeostasis seluler. Reperfusi memperberat cedera melalui peningkatan ROS, disfungsi mitokondria, pembukaan <i>mitochondrial permeability transition pore</i> (mPTP), serta gangguan <i>mitochondrial quality control</i> .	Disfungsi mitokondria dan disregulasi kalsium merupakan mekanisme sentral dalam cedera miokard dan berpotensi menjadi target strategi kardioprotektif pada pasien pasca henti jantung.	Qiao et al., 2017; Laksono & Fiyani, 2022; Chang et al., 2023; Bertero et al., 2024; Zhong et al., 2025
Jalur Molekuler Inflamasi dan Kematian Kardiomyosit	Cedera reperfusi mengaktifasi inflammasom, terutama NLRP3, yang memicu pelepasan sitokin proinflamasi (IL-1 β , IL-18, TNF- α , dan IL-6) serta menginduksi pyroptosis melalui aktivasi caspase-1 dan gasdermin D. Selain pyroptosis, apoptosis dan bentuk <i>regulated cell death</i> lainnya turut berkontribusi terhadap kerusakan kardiomyosit dan amplifikasi respons inflamasi.	Inflamasi dan kematian sel terprogram berperan penting dalam progresivitas cedera miokard sehingga menjadi target potensial bagi pengembangan terapi berbasis molekuler.	Toldo et al., 2018; Liu et al., 2022; Liu et al., 2024; Xiang et al., 2024; Pratomo, 2025
Mekanisme Pelepasan Troponin dan Implikasi Klinis	Troponin dilepaskan melalui dua mekanisme utama, yaitu kebocoran dari <i>cytosolic pool</i> akibat peningkatan permeabilitas membran (reversibel) dan pelepasan akibat nekrosis kardiomyosit (ireversibel). Proses ini dipengaruhi oleh deplesi ATP, stres oksidatif, inflamasi, dan kematian sel. Peningkatan <i>high-sensitivity cardiac troponin</i> (hs-cTn) juga dapat terjadi pada berbagai kondisi non-koronari.	Peningkatan troponin merepresentasikan spektrum cedera miokard dari fase reversibel hingga kerusakan struktural ireversibel. Oleh karena itu, interpretasi hs-cTn harus dikombinasikan dengan evaluasi klinis, pemeriksaan serial biomarker, dan kondisi hemodinamik untuk menghindari overdiagnosis infark miokard tipe 1.	Kalogeris et al., 2017; Wu, 2017; Mair et al., 2018; Buja, 2023; Maayah et al., 2024; Jakubiak, 2024; Mair, 2025

Henti jantung memicu serangkaian proses patofisiologis yang kompleks dan saling berkaitan, diawali oleh iskemia global akibat terhentinya perfusi sistemik, kemudian diikuti oleh cedera reperfusi setelah tercapainya *return of spontaneous circulation* (ROSC). Ketidakseimbangan antara suplai dan kebutuhan oksigen miokard menyebabkan gangguan metabolisme seluler, deplesi adenosin trifosfat (ATP), disfungsi mitokondria, disregulasi homeostasis ion, serta aktivasi respons inflamasi sistemik. Kombinasi hipoksia, hipotensi, stres

oksidatif, dan cedera iskemia–reperfusion tersebut membentuk lingkungan biologis yang mendasari terjadinya cedera miokard tipe 2, yang selanjutnya memicu kerusakan kardiomyosit dan pelepasan troponin ke dalam sirkulasi. Rangkaian mekanisme seluler dan molekuler yang terlibat dalam proses tersebut disajikan secara skematis pada Gambar 1.

Gambar 1. Skema Patogenesis Cedera Miokard Tipe 2 dan Pelepasan Troponin Pasca Henti Jantung



Sebagaimana ditunjukkan pada Gambar 1, proses cedera miokard pasca henti jantung berlangsung secara berurutan, dimulai dari iskemia global yang menyebabkan kegagalan metabolisme energi dan gangguan homeostasis ion. Kondisi tersebut berkembang menjadi disfungsi mitokondria dan cedera iskemia–reperfusion yang ditandai oleh peningkatan produksi *reactive oxygen species* (ROS) serta aktivasi respons inflamasi. Kerusakan kardiomyosit yang terjadi melalui nekrosis maupun apoptosis selanjutnya memicu pelepasan troponin ke dalam sirkulasi. Oleh karena itu, peningkatan troponin pada pasien pasca henti jantung mencerminkan spektrum cedera miokard akibat ketidakseimbangan antara suplai dan kebutuhan oksigen, sehingga tidak selalu mengindikasikan infark miokard tipe 1 akibat oklusi koroner akut.

Kerangka Patofisiologi Cedera Miokard Tipe 2 Pasca Henti Jantung

Cedera miokard tipe 2 merupakan salah satu bentuk kerusakan miokard yang sering dijumpai pada pasien pasca henti jantung akibat ketidakseimbangan antara suplai dan kebutuhan oksigen miokard. Berbeda dengan infark miokard tipe 1 yang disebabkan oleh ruptur plak aterosklerotik dan trombosis koroner akut, cedera miokard tipe 2 berkembang

sebagai respons terhadap kondisi sistemik yang menyebabkan hipoperfusi, hipoksemia, atau stres hemodinamik berat. Menurut *Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction*, kondisi tersebut diklasifikasikan sebagai *type 2 myocardial infarction* (T2MI) apabila terdapat bukti iskemia miokard yang diakibatkan oleh ketidakseimbangan antara suplai dan kebutuhan oksigen tanpa adanya trombosis koroner akut (Karłowicz et al., 2021). Berbeda dengan infark miokard tipe 1 yang menjadi fokus utama dalam pedoman sindrom koroner akut terkini (Byrne et al., 2023), T2MI lebih mencerminkan konsekuensi dari gangguan perfusi sistemik dibandingkan penyakit aterosklerotik primer.

Pada henti jantung, penghentian sirkulasi menyebabkan hipoperfusi global dan hipoksia yang memicu iskemia miokard difus. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa gangguan suplai oksigen pada kondisi tersebut mengakibatkan disfungsi metabolik kardiomyosit yang menjadi dasar terjadinya kerusakan struktural serta pelepasan biomarker jantung. Oleh karena itu, peningkatan troponin pada pasien pasca henti jantung lebih mencerminkan stres miokard sekunder akibat hipoperfusi sistemik dibandingkan trombosis koroner primer, sehingga interpretasinya harus selalu mempertimbangkan konteks klinis dan mekanisme patofisiologis yang mendasarinya (Ojha & Dharmoon, 2023; Chapman et al., 2025).

Mekanisme patofisiologis tersebut berakar pada proses iskemia–reperfusion yang berlangsung sejak terhentinya sirkulasi hingga tercapainya *return of spontaneous circulation* (ROSC). Selama fase iskemia, berkurangnya suplai oksigen menyebabkan deplesi adenosin trifosfat (ATP), gangguan homeostasis ion, serta *overload* kalsium intraseluler yang mengganggu fungsi mitokondria dan metabolisme energi sel (Yang, 2018). Ketika perfusi kembali setelah ROSC, jaringan miokard mengalami cedera reperfusion yang ditandai oleh lonjakan pembentukan *reactive oxygen species* (ROS), peningkatan stres oksidatif, dan gangguan integritas membran sel. Selain itu, interaksi antara disfungsi mitokondria, stres oksidatif, dan respons inflamasi memperluas kerusakan jaringan miokard serta mengaktifkan berbagai jalur kematian sel terprogram, termasuk apoptosis dan inflamasi terprogram (*programmed inflammation*), yang semakin memperberat cedera kardiomyosit (Buja, 2023; Nestelberger et al., 2025).

Secara keseluruhan, cedera miokard tipe 2 pasca henti jantung merupakan manifestasi klinis dari rangkaian proses iskemia–reperfusion yang melibatkan gangguan metabolisme energi, disfungsi mitokondria, stres oksidatif, dan aktivasi respons inflamasi. Perubahan molekuler tersebut menyebabkan kerusakan kardiomyosit serta pelepasan troponin ke dalam sirkulasi. Oleh karena itu, peningkatan troponin pada pasien pasca henti jantung tidak selalu menunjukkan infark miokard tipe 1 akibat oklusi koroner akut, melainkan lebih mencerminkan

cedera miokard sekunder yang dipicu oleh ketidakseimbangan antara suplai dan kebutuhan oksigen. Pemahaman mengenai mekanisme ini menjadi dasar untuk menjelaskan perubahan seluler dan molekuler yang lebih spesifik pada cedera iskemia–reperfusion, sebagaimana dibahas pada bagian berikutnya.

Disfungsi Seluler dan Mitokondria pada Cedera Iskemia–Reperfusion

Cedera iskemia–reperfusion merupakan mekanisme utama yang mendasari kerusakan miokard pasca henti jantung pada tingkat seluler dan molekuler. Selama fase iskemia, terhentinya suplai oksigen menghambat fosforilasi oksidatif di mitokondria sehingga menyebabkan deplesi adenosin trifosfat (ATP). Penurunan produksi energi tersebut mengganggu fungsi pompa ion membran, terutama Na^+/K^+ -ATPase dan Ca^{2+} -ATPase, yang berakibat pada hilangnya homeostasis ion serta overload kalsium intraseluler. Akumulasi kalsium yang berlebihan menyebabkan instabilitas membran, gangguan kontraktilitas kardiomyosit, dan aktivasi berbagai jalur kerusakan seluler yang mempercepat cedera miokard (Bertero et al., 2024).

Mitokondria berperan sebagai pusat regulasi metabolisme energi sekaligus homeostasis kalsium selama cedera iskemia–reperfusion. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa peningkatan kadar kalsium intramitokondria memicu pembukaan *mitochondrial permeability transition pore* (mPTP), yang mengakibatkan hilangnya potensial membran mitokondria, gangguan fosforilasi oksidatif, serta kegagalan produksi ATP. Selain itu, disrupsi hubungan struktural antara mitokondria dan retikulum sarkoplasma (*sarcoplasmic reticulum*) memperburuk disregulasi kalsium sehingga mempercepat kerusakan kardiomyosit selama reperfusion (Qiao et al., 2017; Bertero et al., 2024). Perubahan tersebut menandai transisi dari gangguan metabolik yang masih bersifat reversibel menuju kerusakan struktural yang semakin progresif.

Setelah tercapainya *return of spontaneous circulation* (ROSC), reperfusion justru memperberat cedera melalui peningkatan pembentukan *reactive oxygen species* (ROS). Stres oksidatif yang dihasilkan menyebabkan kerusakan membran mitokondria, oksidasi protein, serta kerusakan DNA sel, yang selanjutnya memperburuk disfungsi mitokondria dan mengaktifkan jalur kematian sel. Selain itu, gangguan *mitochondrial quality control*, termasuk ketidakseimbangan proses fusi–fisi mitokondria dan mitofagi, berkontribusi terhadap akumulasi mitokondria yang mengalami disfungsi sehingga mempercepat terjadinya apoptosis maupun nekrosis kardiomyosit (Chang et al., 2023). Sebaliknya, peningkatan fusi mitokondria dilaporkan mampu memperbaiki homeostasis kalsium, mempertahankan fungsi mitokondria,

dan mengurangi luas kerusakan jaringan, sehingga berpotensi menjadi salah satu strategi kardioprotektif pada cedera iskemia reperfusi (Zhong et al., 2025).

Temuan tersebut menunjukkan bahwa disfungsi mitokondria tidak hanya merupakan konsekuensi dari iskemia, tetapi juga berperan sebagai penggerak utama progresivitas cedera miokard melalui gangguan metabolisme energi, disregulasi kalsium, dan peningkatan stres oksidatif. Peran sentral mitokondria sebagai pengatur homeostasis seluler juga telah dilaporkan pada berbagai kondisi penyakit kardiovaskular lainnya (Laksono & Fiyani, 2022). Oleh karena itu, preservasi fungsi mitokondria dan pemeliharaan homeostasis ion merupakan target terapeutik yang menjanjikan untuk membatasi kerusakan miokard serta meningkatkan luaran klinis pasien pasca henti jantung.

Jalur Molekuler Inflamasi dan Kematian Kardiomyosit

Cedera reperfusi setelah fase iskemia global mengaktifkan respons imun bawaan yang berperan penting dalam memperluas kerusakan miokard. Salah satu mekanisme utama yang terlibat adalah aktivasi inflammasom, terutama kompleks NOD-like receptor family pyrin domain-containing 3 (NLRP3). Aktivasi kompleks ini memicu caspase-1 yang berperan dalam pematangan sitokin proinflamasi interleukin (IL)-1 β dan IL-18, serta menginduksi pyroptosis melalui aktivasi protein gasdermin D. Pembentukan pori pada membran sel selama proses pyroptosis menyebabkan pelepasan mediator proinflamasi yang memperkuat respons inflamasi lokal dan mempercepat kerusakan jaringan miokard (Toldo et al., 2018). Selain itu, peningkatan kadar sitokin proinflamasi, seperti tumor necrosis factor- α (TNF- α) dan IL-6, menunjukkan bahwa inflamasi sistemik merupakan komponen penting dalam patogenesis cedera miokard sekunder akibat iskemia-reperfusi (Pratomo, 2025). Dengan demikian, inflamasi tidak hanya merupakan respons terhadap kerusakan jaringan, tetapi juga berperan sebagai mediator aktif yang memperburuk instabilitas seluler dan memperluas cedera miokard pasca reperfusi.

Selain apoptosis, pyroptosis kini diakui sebagai salah satu jalur regulated cell death yang berperan dominan dalam cedera miokard akibat iskemia-reperfusi. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa aktivasi inflammasom berkaitan erat dengan peningkatan stres oksidatif, disfungsi mitokondria, dan kerusakan membran kardiomyosit, sehingga mempercepat transisi dari cedera sel yang masih reversibel menuju nekrosis ireversibel (Liu et al., 2022; Liu et al., 2024). Interaksi antara ROS, gangguan fungsi mitokondria, dan aktivasi inflammasom membentuk suatu siklus patologis yang saling memperkuat sehingga memperberat kerusakan miokard selama fase reperfusi.

Selain mekanisme tersebut, komunikasi antarsel di lingkungan miokard juga berkontribusi terhadap regulasi respons inflamasi dan kematian sel. Eksosom yang dilepaskan oleh fibroblas jantung dilaporkan membawa mikroRNA yang mampu menghambat aktivasi jalur pyroptosis pada kardiomyosit, sehingga berpotensi memberikan efek kardioprotektif melalui modulasi respons inflamasi dan preservasi viabilitas sel (Liu et al., 2022). Temuan ini menunjukkan bahwa komunikasi antarsel tidak hanya berperan dalam mempertahankan homeostasis jaringan, tetapi juga menjadi target potensial dalam pengembangan terapi berbasis molekuler.

Secara keseluruhan, cedera miokard pasca henti jantung merupakan hasil interaksi kompleks berbagai jalur regulated cell death, termasuk apoptosis, pyroptosis, dan nekrosis terprogram, yang berlangsung secara simultan selama cedera iskemia–reperfusi. Integrasi berbagai mekanisme tersebut dipandang sebagai kerangka patofisiologis utama yang menentukan progresivitas kerusakan kardiomyosit serta derajat pelepasan biomarker jantung, termasuk troponin (Xiang et al., 2024). Oleh karena itu, modulasi respons inflamasi dan penghambatan jalur kematian sel terprogram menjadi salah satu pendekatan terapeutik yang menjanjikan untuk mengurangi kerusakan miokard pada pasien pasca henti jantung.

Mekanisme Pelepasan Troponin dan Implikasi Klinis

Pelepasan troponin setelah henti jantung merupakan konsekuensi dari cedera miokard akibat iskemia–reperfusi yang menyebabkan gangguan integritas membran dan kerusakan struktural kardiomyosit. Secara patofisiologis, troponin dilepaskan melalui dua mekanisme utama. Mekanisme pertama adalah kebocoran troponin dari *cytosolic pool* akibat peningkatan permeabilitas membran yang masih bersifat reversibel, sedangkan mekanisme kedua terjadi akibat disrupsi aparatus miofibril sebagai konsekuensi kerusakan struktural yang ireversibel. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa pelepasan troponin dapat terjadi bahkan tanpa nekrosis miokard yang luas, karena stres seluler dan cedera subletal telah cukup untuk meningkatkan permeabilitas membran kardiomyosit dan melepaskan sebagian troponin ke dalam sirkulasi (Wu, 2017; Mair, 2025). Selain itu, inflamasi, stres oksidatif, serta aktivasi jalur *regulated cell death*, termasuk pyroptosis, turut mempercepat kerusakan membran sel sehingga meningkatkan pelepasan troponin selama cedera iskemia–reperfusi (Toldo et al., 2018; Liu et al., 2024).

Pada fase awal cedera iskemia–reperfusi, peningkatan permeabilitas membran sel masih bersifat reversibel sehingga memungkinkan kebocoran troponin sitosolik tanpa disertai kematian kardiomyosit. Mekanisme ini dipicu oleh deplesi adenosin trifosfat (ATP), gangguan fungsi pompa ion, serta stres oksidatif yang menyebabkan perubahan sementara pada integritas

membran sel (Kalogeris et al., 201). Pada tahap ini, kardiomyosit masih memiliki potensi untuk pulih apabila homeostasis ion dan fungsi mitokondria dapat dipertahankan setelah reperfusi. Sebaliknya, apabila iskemia berlangsung lebih berat atau berkepanjangan, gangguan metabolisme energi, overload kalsium intraseluler, dan disfungsi mitokondria akan berkembang menjadi nekrosis kardiomyosit. Nekrosis ditandai oleh kerusakan permanen membran sel dan disintegrasi miofibril yang menyebabkan pelepasan troponin dalam jumlah lebih besar dan lebih persisten ke dalam sirkulasi (Kalogeris et al., 2017; Buja, 2023; Wu, 2017; Mair, 2025). Dengan demikian, peningkatan troponin mencerminkan suatu spektrum cedera miokard, mulai dari perubahan permeabilitas membran yang masih reversibel hingga kematian sel yang bersifat ireversibel.

Dalam konteks cedera miokard tipe 2 pasca henti jantung, peningkatan troponin umumnya merefleksikan cedera miokard difus akibat hipoperfusi sistemik dan ketidakseimbangan antara suplai dan kebutuhan oksigen, bukan akibat oklusi koroner akut seperti pada infark miokard tipe 1. Penggunaan *high-sensitivity cardiac troponin* (hs-cTn) telah meningkatkan sensitivitas deteksi cedera miokard, tetapi juga memperluas spektrum kondisi non-koronari yang dapat menunjukkan hasil positif. Oleh karena itu, interpretasi hs-cTn harus mempertimbangkan dinamika perubahan kadar troponin melalui pemeriksaan serial, kondisi hemodinamik, serta gambaran klinis pasien untuk membedakan cedera miokard sekunder dari infark miokard akut (Mair et al., 2018; Maayah et al., 2024; Jakubiak, 2024).

Baik cardiac troponin I (cTnI) maupun cardiac troponin T (cTnT) merupakan biomarker yang sangat spesifik terhadap cedera miokard, namun keduanya memiliki karakteristik biologis yang berbeda. cTnI memiliki spesifisitas yang lebih tinggi terhadap jaringan miokard karena isoformnya hampir secara eksklusif diekspresikan pada kardiomyosit, sedangkan cTnT lebih sering mengalami peningkatan pada berbagai kondisi non-koronari, seperti penyakit ginjal kronis, sepsis, dan penyakit kritis lainnya, yang diduga berkaitan dengan perbedaan metabolisme dan klirens biomarker tersebut (Wu, 2017; Mair et al., 2018). Pada pasien pasca henti jantung, peningkatan kedua biomarker tersebut lebih sering mencerminkan cedera miokard sekunder akibat hipoperfusi sistemik dan cedera reperfusi daripada infark miokard tipe 1. Oleh karena itu, elevasi troponin pada pasien pasca-resusitasi harus diinterpretasikan secara komprehensif berdasarkan mekanisme patofisiologis, evaluasi klinis, pemeriksaan elektrokardiografi, pencitraan, dan dinamika biomarker, sehingga dapat menghindari overdiagnosis sindrom koroner akut maupun tindakan revaskularisasi yang tidak diperlukan.

4. KESIMPULAN DAN SARAN

Cedera miokard tipe 2 pasca henti jantung merupakan konsekuensi dari interaksi kompleks antara iskemia global dan cedera reperfusi yang melibatkan deplesi adenosin trifosfat (ATP), disregulasi homeostasis ion, disfungsi mitokondria, stres oksidatif, respons inflamasi, serta kematian sel terprogram. Rangkaian mekanisme tersebut menyebabkan kerusakan kardiomyosit dan pelepasan troponin ke dalam sirkulasi, sehingga peningkatan troponin pasca-resusitasi tidak selalu mencerminkan infark miokard tipe 1 akibat oklusi koroner akut, melainkan lebih sering menunjukkan cedera miokard sekunder akibat ketidakseimbangan antara suplai dan kebutuhan oksigen miokard. Oleh karena itu, interpretasi troponin harus mempertimbangkan mekanisme patofisiologis dan konteks klinis untuk mendukung diagnosis serta tata laksana pasien pasca henti jantung yang lebih tepat. Penelitian selanjutnya diharapkan dapat mengembangkan biomarker dan strategi terapi berbasis mekanisme molekuler, khususnya yang menargetkan disfungsi mitokondria, stres oksidatif, inflamasi, dan kematian sel terprogram, guna meningkatkan akurasi diagnosis dan luaran klinis pasien pasca henti jantung.

DAFTAR REFERENSI

- Adhayati, B., Prameswari, Y. N., Hermawati, L., Wulansari, E. R., Zulfa, H. A., & Putri, N. R. (2025). Skrining tekanan darah sebagai langkah preventif komplikasi hipertensi pada masyarakat Desa Kasemen, Provinsi Banten. *PengabdianMu: Jurnal Ilmiah Pengabdian kepada Masyarakat*, 10(12), 2662–2669. <https://doi.org/10.33084/pengabdianmu.v10i12.10337>
- Adrie, C., Laurent, I., Monchi, M., Cariou, A., Dhainaut, J.-F., & Spaulding, C. (2004). Postresuscitation disease after cardiac arrest: A sepsis-like syndrome? *Current Opinion in Critical Care*, 10(3), 208–212. <https://doi.org/10.1097/01.CCX.0000126090.06275.FE>
- Bertero, E., Popoiu, T. A., & Maack, C. (2024). Mitochondrial calcium in cardiac ischemia/reperfusion injury and cardioprotection. *Basic Research in Cardiology*, 119, 569–585. <https://doi.org/10.1007/s00395-024-01060-2>
- Buja, L. M. (2023). Pathobiology of myocardial ischemia and reperfusion injury: Models, modes, molecular mechanisms, modulation, and clinical applications. *Cardiology in Review*, 31(5), 252–264. <https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000440>
- Byrne, R. A., Rossello, X., Coughlan, J. J., Barbato, E., Berry, C., Chieffo, A., Claeys, M. J., Dan, G.-A., Dweck, M. R., Galbraith, M., Gilard, M., Hinterbuchner, L., Jankowska, E. A., Jüni, P., Kimura, T., Kunadian, V., Leosdottir, M., Lorusso, R., Pedretti, R. F. E., ... Ibanez, B. (2023). 2023 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the Task Force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 44(38), 3720–3826. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191>

- Chang, X., Liu, R., Li, R., Peng, Y., Zhu, P., & Zhou, H. (2023). Molecular mechanisms of mitochondrial quality control in ischemic cardiomyopathy. *International Journal of Biological Sciences*, 19(2), 426–448. <https://doi.org/10.7150/ijbs.76223>
- Chapman, A. R., Taggart, C., Boeddinghaus, J., Mills, N. L., & Fox, K. A. A. (2025). Type 2 myocardial infarction: Challenges in diagnosis and treatment. *European Heart Journal*, 46(6), 504–517. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae803>
- Domienik-Karłowicz, J., Kupczyńska, K., Michalski, B., Kapłon-Cieślicka, A., Darocha, S., Dobrowolski, P., Wybraniec, M., Wańha, W., & Jaguszewski, M. (2021). Fourth universal definition of myocardial infarction: Selected messages from the European Society of Cardiology document and lessons learned from the new guidelines on ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation-acute coronary syndrome. *Cardiology Journal*, 28(2), 195–201. <https://doi.org/10.5603/CJ.a2021.0036>
- Hermawati, L., Zulfa, H. A., Irawati, N. B. U., & Diana, W. A. (2025). Hyperuricemia and hypertension: Correlation, mechanisms, and clinical implications: A literature review. *MAJORITY*, 13(1), 1–9.
- Jakubiak, G. K. (2024). Cardiac troponin serum concentration measurement is useful not only in the diagnosis of acute cardiovascular events. *Journal of Personalized Medicine*, 14(3), 230. <https://doi.org/10.3390/jpm14030230>
- Kalogeris, T., Baines, C. P., Krenz, M., & Korthuis, R. J. (2017). Ischemia/reperfusion. *Comprehensive Physiology*, 7(1), 113–170. <https://doi.org/10.1002/cphy.c160006>
- Laksono, S., & Fiyani, N. (2022). Defisiensi mikronutrien pada gagal jantung: Disfungsi mitokondrial sebagai patofisiologi. *UMI Medical Journal*, 7(2), 141–151. <https://doi.org/10.33096/umj.v7i2.220>
- Liu, N., Xie, L., Xiao, P., Chen, X., Kong, W., Lou, Q., Chen, F., & Lu, X. (2022). Cardiac fibroblasts secrete exosome microRNA to suppress cardiomyocyte pyroptosis in myocardial ischemia/reperfusion injury. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 477(4), 1249–1260. <https://doi.org/10.1007/s11010-021-04343-7>
- Liu, Y., Li, X., Sun, T., Li, T., & Li, Q. (2024). Pyroptosis in myocardial ischemia/reperfusion and its therapeutic implications. *European Journal of Pharmacology*, 971, 176464. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2024.176464>
- Liu, Y., Zhang, J., Zhang, D., Yu, P., Zhang, J., & Yu, S. (2022). Research progress on the role of pyroptosis in myocardial ischemia–reperfusion injury. *Cells*, 11(20), 3271. <https://doi.org/10.3390/cells11203271>
- Mair, J. (2025). The pathophysiology of cardiac troponin release and the various circulating cardiac troponin forms: Potential clinical implications. *Journal of Clinical Medicine*, 14(12), 4241. <https://doi.org/10.3390/jcm14124241>
- Mair, J., Lindahl, B., Müller, C., Giannitsis, E., Huber, K., Möckel, M., Plebani, M., Thygesen, K., & Jaffe, A. S. (2018). What to do when you question cardiac troponin values. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*, 7(6), 577–586. <https://doi.org/10.1177/2048872617708973>

- Nestelberger, T., Boeddinghaus, J., Giménez, M. R., Lopez-Ayala, P., Ratmann, P. D., Badertscher, P., Wildi, K., Wussler, D., Koechlin, L., Arslani, K., Zimmermann, T., Freese, M., Rinderknecht, T., Miró, Ó., Martin-Sanchez, F. J., Kawecki, D., Geigy, N., Keller, D., Twerenbold, R., ... Müller, C. (2022). Direct comparison of high-sensitivity cardiac troponin T and I in the early differentiation of type 1 vs. type 2 myocardial infarction. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*, 11(1), 62–74. <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuab039>
- Nolan, J. P., Berg, R. A., Andersen, L. W., Bhanji, F., Chan, P. S., Donnino, M. W., Lim, S. H., Ma, M. H.-M., Nadkarni, V. M., Starks, M. A., Perkins, G. D., Morley, P. T., & Soar, J. (2019). Cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation outcome reports: Update of the Utstein resuscitation registry template for in-hospital cardiac arrest: A consensus report from a task force of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Resuscitation*, 144, 166–177. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.08.021>
- Ojha, N., & Dhamoon, A. S. (2025). Myocardial infarction. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537076/>
- Perkins, G. D., Jacobs, I. G., Nadkarni, V. M., Berg, R. A., Bhanji, F., Biarent, D., Bossaert, L. L., Brett, S. J., Chamberlain, D., de Caen, A. R., Deakin, C. D., Finn, J. C., Gräsner, J.-T., Hazinski, M. F., Iwami, T., Koster, R. W., Lim, S. H., Ma, M. H.-M., McNally, B. F., ... Nolan, J. P. (2015). Cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation outcome reports: Update of the Utstein resuscitation registry templates for out-of-hospital cardiac arrest: A statement for healthcare professionals from a task force of the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, European Resuscitation Council, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Southern Africa, Resuscitation Council of Asia); and the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee and the Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation. *Resuscitation*, 96, 328–340. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2014.11.002>
- Pratomo, B. Y. (2025). *Perbandingan penggunaan mesin pintasan jantung paru metode perfusi berbasis target individu (GDP) dengan metode konvensional pada operasi jantung terbuka: Kajian terhadap penanda hemolisis (fHb dan haptoglobin) dan penanda inflamasi (TNF- α dan IL-6)*.
- Qiao, X., Jia, S., Ye, J., Fang, X., Zhang, C., Cao, Y., & Zheng, M. (2017). PTPIP51 regulates mouse cardiac ischemia/reperfusion through mediating the mitochondria–SR junction. *Scientific Reports*, 7, 45379. <https://doi.org/10.1038/srep45379>
- Rahmaisyah, D., Diana, W. A., Dewi, L. F., Fathurrohman, F., Zulfa, H. A., Hermawati, L., & Irawati, N. B. U. (2025). High cholesterol and hypertension: Pathophysiological and clinical implications: A literature review. *MAJORITY*, 13(2), 63–72.
- Sandoval, Y., & Jaffe, A. S. (2019). Type 2 myocardial infarction: JACC review topic of the week. *Journal of the American College of Cardiology*, 73(14), 1846–1860. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.02.018>
- Thygesen, K., Alpert, J. S., Jaffe, A. S., Chaitman, B. R., Bax, J. J., Morrow, D. A., & White, H. D. (2018). Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Circulation*, 138(20), e618–e651. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000617>

- Toldo, S., Mauro, A. G., Cutter, Z., & Abbate, A. (2018). Inflammasome, pyroptosis, and cytokines in myocardial ischemia–reperfusion injury. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 315(6), H1553–H1568. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00158.2018>
- Wu, A. H. B. (2017). Release of cardiac troponin from healthy and damaged myocardium. *Frontiers in Laboratory Medicine*, 1(3), 144–150. <https://doi.org/10.1016/j.flm.2017.09.003>
- Xiang, Q., Yi, X., Zhu, X. H., Wei, X., & Jiang, D. S. (2024). Regulated cell death in myocardial ischemia–reperfusion injury. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 35(3), 219–234. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2023.10.010>
- Yang, C. F. (2018). Clinical manifestations and basic mechanisms of myocardial ischemia/reperfusion injury. *Tzu Chi Medical Journal*, 30(4), 209–215. <https://doi.org/10.4103/tcmj.tcmj.33.18>
- Zhong, Z., Hou, Y., Zhou, C., Wang, J., Gao, L., Wu, X., Zhou, G., Liu, S., Xu, Y., & Yang, W. (2025). FL3 mitigates cardiac ischemia–reperfusion injury by promoting mitochondrial fusion to restore calcium homeostasis. *Cell Death Discovery*, 11, 304. <https://doi.org/10.1038/s41420-025-02575-w>