

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Stroke iskemik

Otak merupakan jaringan atau organ tubuh yang sangat vital, keberadaan serta fungsinya dapat terganggu oleh suatu serangan yang datang secara tiba-tiba dan mendadak, serta tanpa peringatan terlebih dahulu yang disebut stroke akut. Stroke akut merupakan kedaruratan medis yang memerlukan penanganan segera, serta dapat menimbulkan kecacatan permanen atau kematian.¹³

Secara garis besar stroke umumnya dibagi menjadi 2 golongan, yaitu stroke perdarahan (hemoragik) dan stroke non perdarahan (iskemik). Berdasarkan perjalanan klinisnya stroke iskemik dikelompokkan menjadi^{13,14} :

1. TIA (*transient ischemic attack*) : defisit neurologis akan menghilang dalam waktu kurang dari 24 jam.
2. RIND (*reversible ischemic neurologik deficit*) : defisit neurologis akan menghilang dalam waktu lebih dari 24 jam tapi kurang dari 21 hari.
3. *Progressing stroke* atau *stroke in evolution* : defisit neurologis berlangsung secara bertahap dari yang ringan sampai menjadi berat.
4. *Completed stroke* atau stroke komplit : kelainan neurologis sudah menetap, dan tidak berkembang lagi.

Stroke iskemik mempunyai faktor risiko yang dapat dikelompokkan menjadi :

a. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi :

1. Usia
2. Jenis kelamin.
3. Faktor genetik atau keturunan
4. Ras atau etnik.

b. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi.

1. Hipertensi
2. Diabetes melitus
3. Dislipidemia
4. Alkohol
5. Kelainan anatomis
6. Penyakit jantung
7. *Transient ischemic attack* (TIA)
8. Merokok
9. Kurangnya aktivitas fisik
10. Pola diet
11. Kontrasepsi oral
12. Obesitas
13. Stress fisik dan mental
14. Fibrinogen

c. Beberapa faktor risiko tambahan.

1. Lipoprotein (a) / Lp (a)
2. LDL yang teroksidasi
3. Inflamasi dan infeksi.
4. Hiperhomosisteinemi.

Stroke iskemik akan berisiko terjadi stroke ulang bila faktor risikonya tidak dikendalikan, misalnya pada dislipidemia, hasil penelitian yang dilakukan oleh *The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels* (SPARCL) tahun 2006, pada orang paska stroke iskemik atau TIA dengan dislipidemia (level kolesterol LDL 100 sampai 190 mg/dl), kalau tidak mendapat pengobatan akan mengalami kejadian stroke ulang sebesar 13,1 %.¹⁵

2.2. Apolipoprotein B

Lipid bersifat tidak larut dalam air (hidrofobik) maka agar dapat larut dalam plasma perlu membentuk kompleks lipid-protein atau lipoprotein. Terdapat berbagai jenis lipoprotein bergantung pada kandungan lipid dan jenis apoproteinnya.^{16,17}

Tabel 2. Jenis Apolipoprotein, Lipoprotein, dan Tempat sintesis.

Apolipoprotein	Lipoprotein	Tempat Sintesis
A-I	Kilomikron, HDL	Hepar, Usus halus
A-II	HDL	Hepar
B-48	Kilomikron	Usus halus
B-100	VLDL, IDL, LDL	Hepar
C-1	Kilomikron, VLDL, HDL	Hepar, Paru, Kulit, Testis, Limpa
C-II	Kilomikron, VLDL, HDL	Hepar, Usus halus
C-III	Kilomikron, VLDL, HDL	Hepar, Usus halus
E	Kilomikron, VLDL, HDL	Hepar, Otak, Kulit, Testis, Limpa
(a)	Lipoprotein (a)	Hepar

Sumber : Davis PG, Wagganer JD.¹⁷

Ada dua keluarga apolipoprotein B yaitu apo B48 dan apo B100. Apo B 48 di sintesis di usus kecil dan penting untuk penyerapan lipid di dalam usus. Apo B 48 ini ada dalam kilomikron dan kilomikron remnan, terdiri dari kira-kira setengah dari daerah N-terminal apo B100 dan merupakan hasil pengeditan *mRNA posttranscriptional* dengan memberhentikan kodon di dalam usus halus. Apolipoprotein B100 adalah ligan fisiologis utama untuk reseptor LDL. Apo B100 adalah protein monomer yang besar, mengandung 4536 asam amino, disintesis dalam hati dan diperlukan untuk pembentukan VLDL. Apo B100 juga ditemukan dalam IDL dan LDL setelah penghapusan apo A, E dan C. Jadi apolipoprotein B100 terdiri dari VLDL, *intermediate-density lipoprotein* (IDL), LDL. VLDL adalah partikel lipoprotein yang kaya trigliserida yang disekresikan oleh hati. Masing-masing mengandung satu molekul apo B100.^{6, 18}

Apolipoprotein B100 adalah protein sekretori, agar dapat disekresikan, protein tersebut harus digabungkan ke dalam VLDL. VLDL ini terdiri dari inti berupa lipid netral (trigliserida dan ester kolesterol) dikelilingi oleh satu lapis struktur amphipatik (fosfolipid, kolesterol tanpa esterifikasi) dimana apo B-100 terikat. VLDL ini dibentuk dalam dua langkah, yang pertama terjadi selama translasi dan translokasi dari apo B-100 ke dalam lumen retikulum endoplasma (ER). Pada langkah kedua, yang terjadi di luar retikulum endoplasma, apo B-100 berhubungan dengan lipid, membentuk VLDL.

Langkah pertama terjadi selama biosintesis apo B-100 dan translokasi melalui translokon ke dalam lumen ER. Selama proses ini, apo B100 yang merupakan bagian dari lipid, membentuk lipoprotein primordial, sebuah pra-VLDL. Lipoprotein ini diisolasi dari retikulum endoplasma. Partikel primordial dengan apo B100 masih dipertahankan dalam sel, sedangkan apo B48 meninggalkan sel untuk disekresikan. Retensi ini tergantung pada struktur antara asam amino 3266 dan 4082 di apo B100. Pra VLDL berisi trigliserida dan fosfolipid dan terkait erat dengan membran endoplasma retikulum. Translasi apo B100 dikatalisis oleh protein transfer yang disebut sebagai transfer protein mikrosoma trigliserida (*MTP: microsomal triglyceride transfer protein*). Pentingnya MTP untuk pembentukan VLDL diilustrasikan dengan pengamatan bahwa MTP adalah gen untuk abeta-lipoproteinaemia, yaitu, ketidakmampuan untuk membentuk apo B. Struktur MTP mengandung kantong hidrofobik yang terlibat dalam transfer lipid. MTP ini berinteraksi dengan apo B, dan membantu menerjemahkan lipid dari apo B100, juga membentuk kantong

pengikat lipid yang melibatkan struktur *amphipathic β -sheet* di apo B100. Kantung-kantung pengikat lipid, mendapatkan lipid dari transfer protein.

Langkah kedua dalam pembentukan VLDL pertama kali diperoleh dari mikroskop immunoelektron, di mana kehadiran bentuk non VLDL dari apo B di retikulum endoplasma kasar dan kehadiran apo B yang bebas tetesan lipid dalam retikulum endoplasma halus telah ditunjukkan. Apo B yang mengandung VLDL muncul pada gabungan antara retikulum endoplasma kasar dan halus.

Penelitian terbaru menunjukkan bahwa langkah kedua dapat dibagi dalam dua langkah alternatif, yang pertama untuk VLDL 2 dan lainnya untuk VLDL 1. Pembentukan VLDL 2 dari pra VLDL adalah tergantung pada ukuran lipid. Berdasarkan pengamatan ini, disimpulkan bahwa kepadatan partikel apo B 48 analog untuk VLDL 2 daripada apo B 100 pra VLDL. Hal ini menjelaskan mengapa partikel apoB 48 bisa disekresikan. VLDL 1 dibentuk dari VLDL 2 dengan penambahan lipid. Apo B 48 memiliki keuntungan bahwa sepenuhnya tergantung pada asam oleat untuk membentuk VLDL1 dalam sel hepatoma tikus. Jadi, dalam ketiadaan asam oleat, protein hanya membentuk analog VLDL2, sementara setelah inkubasi pendek (15 menit) dengan asam oleat, sel mulai untuk menghasilkan apo B 48 VLDL 1.¹⁹

2.2.1. Metabolisme apolipoprotein B.

Lipid plasma utama terdiri atas kolesterol, trigliserida, fosfolipid dan *free fatty acid*. Namun karena lipid ini bersifat tidak larut dalam air (hidrofobik) maka agar dapat larut dalam plasma perlu membentuk kompleks lipid-protein atau

lipoprotein. Plasma lipoprotein sendiri, berdasarkan densitasnya, terdiri atas: kilomikron, *VLDL*, *LDL* dan *HDL*.^{3,17}

Metabolisme apolipoprotein B pada dasarnya terbagi atas:^{3,17}

1. Sistem transpor eksogen.

Kolesterol dan *free fatty acid* yang masuk kedalam tubuh lewat asupan akan diserap di intestinal mikrovili dimana mereka akan dirubah menjadi kolesterol ester dan trigliserida. Kedua zat ini kemudian dikemas dalam bentuk kilomikron (mempunyai apo B 48) dan disekresi kedalam sistem limfatik, selanjutnya memasuki sirkulasi sistemik. Meskipun mereka memainkan peran yang lebih kecil dalam struktur dan metabolisme kilomikron, apo AI dan A-IV juga termasuk dalam lipoprotein yang dilepaskan dari usus, sementara apo CI, C-II, C-III, dan E yang tergabung dalam lipoprotein dalam peredaran darah sebagai hasil transfer dari HDL. Penggabungan apo C-II dalam partikel kilomikron sangat penting bagi katabolisme trigliserida, apolipoprotein ini berfungsi sebagai kofaktor untuk enzim lipoprotein lipase (LPL). LPL, yang melekat pada permukaan lumen sel endotel kapiler melalui *heparin sulfat-proteoglikan*, menghidrolisis asam lemak trigliserida. Sebagian besar apo A dan apo C dipindahkan ke HDL dan sisanya untuk katabolisme oleh hati. Hal ini dapat terjadi melalui reseptor LDL atau melalui *LDL receptor related protein* (LRP). Apo E berfungsi sebagai ligan untuk reseptor kedua. Tiga alel utama untuk apo E selalu ada, dengan $\epsilon 3$ yang paling banyak. Protein yang diekspresikan oleh alel $\epsilon 2$ tidak mengikat reseptor LDL dan hasilnya

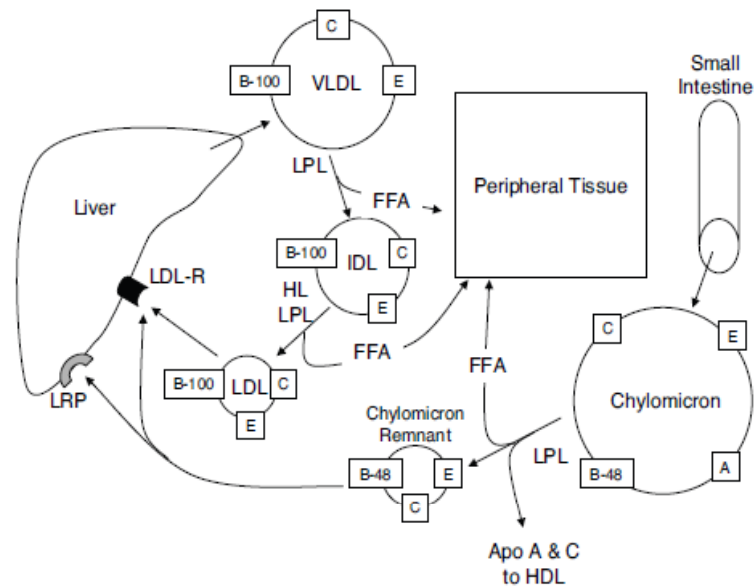
terjadi peningkatan konsentrasi kolesterol VLDL. Sebaliknya, $\epsilon 4$ menghasilkan protein yang mengikat reseptor LDL dengan tidak normal. Pengikatan berkepanjangan menghambat apo E lainnya, sehingga meningkatkan konsentrasi kolesterol LDL. Selain itu, apo CI menghambat penyerapan apo E baik oleh reseptor LDL maupun LRP. Apo B-48 tidak dikenali oleh reseptor hati. Namun, reseptor spesifik apo B-48 telah ditemukan diekspresikan oleh makrofag, menunjukkan mekanisme yang memungkinkan hiperapolipoprotein B menyebabkan terjadinya aterosklerosis. Hampir semua kilomikron tidak ditemukan di peredaran darah dalam waktu 12 jam setelah makan lemak.

2. Sistem transpor endogen.

Transportasi kolesterol dan trigliserida yang disintesis oleh hati (jalur endogen) terjadi melalui pelepasan VLDL, yang mengandung apo B-100 dan apo CI, C-II, C-III, dan E. Apo C-II berfungsi sebagai kofaktor untuk LPL, yang menghidrolisis banyak trigliserida dalam VLDL. Hasil hidrolisis ini adalah partikel IDL. Selanjutnya hidrolisis oleh LPL dan lipase hati (HL) mengakibatkan hilangnya sebagian besar trigliserida, serta sebagian apo E, meninggalkan partikel LDL, yang berisi ester kolesterol yang merupakan komponen utama lipid dan apo B-100 sebagai apolipoprotein utama. Apo B-100 dikenali oleh reseptor LDL pada hati dan jaringan lainnya, yang terdapat dalam lipoprotein, membuat kolesterol tersedia untuk struktur membran sel dan sintesis hormon steroid. Mengenai metabolisme kilomikron dan VLDL, hanya apo C-II sebagai

kofaktor untuk LPL, sedang apo C-III menghambat LPL dan aktivitas HL. Oleh karena itu, rasio apo C-II dan apo C-III adalah penting dalam mengatur konsentrasi plasma trigliserida, serta VLDL dan LDL.

Ketika reseptor LDL yang disintesis jumlahnya terbatas atau reseptor tidak memiliki afinitas yang tepat untuk apo B (misalnya pada kelainan genetik pada keluarga hiperkolesterolemia), atau ketika asupan makanan lemak tinggi (yang menyebabkan down-regulasi dari sintesis reseptor LDL), akan meningkatkan konsentrasi kolesterol plasma yang tidak normal. Akibat kelebihan kolesterol yang mengandung apo B, terutama LDL, dapat masuk dalam makrofag dan sel busa dalam tunika intima pembuluh darah melalui reseptor *scavenger* (CD36, SR-A), yang tidak memerlukan ligan apolipoprotein yang spesifik. Reseptor *scavenger* ini memiliki afinitas yang lebih tinggi untuk LDL dalam bentuk teroksidasi. LDL teroksidasi juga berkontribusi pada peradangan pembuluh darah dan menghambat *nitric oxide* (NO), sebuah vasodilator yang potensial.



Gambar 1. Transpor lipid.

Sumber : Davis PG, Wagganer JD.¹⁷

2.2.2. Apolipoprotein B sebagai faktor risiko aterosklerosis

Seperti telah disebutkan diatas ada dua apolipoprotein B, yaitu apo B48 dan apo B100. Apo B48 membawa trigliserida dan kolesterol dari usus ke dalam sirkulasi sistemik, menyimpan sebagian besar trigliserida dalam jaringan adiposa dan otot dengan membersihkan hampir semua kolesterol sebagai partikel kilomikron remnan di hati. Ada dua langkah proses yang mengubah *very large triglyceride* yang kaya partikel kilomikron, yang terlalu besar untuk menembus endotel arteri, menjadi partikel remnan yang dapat dan sangat mungkin untuk mempengaruhi aterogenesis dalam dinding arteri. Namun, kecuali dalam beberapa keadaan tertentu seperti keluarga dengan disbetalipoproteinaemia dan defisiensi lipase hati, kilomikron remnan dibersihkan begitu cepat dari plasma oleh hati sehingga konsentrasinya masih terlalu rendah untuk menimbulkan resiko

aterosklerosis. Namun partikel kilomikron sering menandai kelainan yang lebih serius, yaitu meningkatkan jumlah partikel *small dense LDL*.

Partikel lipoprotein apo B100 terdiri dari VLDL, *intermediate-density lipoprotein* (IDL), LDL. VLDL adalah partikel lipoprotein yang kaya trigliserida yang disekresikan oleh hati. Masing-masing mengandung satu molekul apo B100. VLDL membawa trigliserida dari hati ke jaringan adiposa dan otot, dan memainkan peran kunci dalam mempertahankan homeostasis kolesterol dalam hati. Setelah sebagian besar inti trigliserida dihapus, VLDL menjadi LDL, partikel lebih kecil yang diperkaya ester kolesterol daripada trigliserida. Sedangkan IDL mempunyai ukuran dan komposisi yang sedang antara VLDL dan LDL, dan untuk tujuan klinis, mereka dikelompokkan dengan LDL.

Setiap partikel lipoprotein berisi salah satu molekul apo B48 atau satu molekul apo B100 dan karena itu total apo B sama dengan jumlah apo B48 dan apo B100. Konsentrasi apo B plasma mencerminkan jumlah lipoprotein aterogenik yang beredar dalam sirkulasi. Risiko yang ditimbulkan dari partikel apolipoprotein B berhubungan dengan ukuran dan jumlah apo B dan lamanya apo B dibersihkan dari plasma. Kilomikron dibersihkan sangat cepat, dalam waktu 5-10 menit, VLDL lebih lambat antara 2-4 jam, dan LDL dikeluarkan setelah 3-5 hari. Kilomikron dan VLDL remnan dapat menembus dinding arteri, oleh karena itu, berkontribusi penting untuk risiko aterosklerosis. Karena heterogenitas apo B yang berbeda dalam ukuran dan komposisi, maka apo B merupakan penanda lebih akurat risiko aterosklerosis daripada kolesterol.⁶

2.2.3. Keunggulan apolipoprotein B sebagai faktor risiko aterosklerosis

Konsentrasi trigliserida kilomikron *postprandial* yang tinggi, ada terlalu sedikit partikel apo B 48 untuk mengubah kadar apo B plasma secara bermakna. Ini berarti bahwa sampel tidak diperlukan puasa untuk mengukur apo B plasma, lebih praktis dari mengukur LDL.⁶

Penelitian *Framingham Offspring*, apo B adalah lebih baik dari kolesterol total dan LDL sebagai faktor risiko aterosklerosis. Apo B diidentifikasi lebih akurat yang bertanggung jawab dalam proses aterosklerosis, yaitu masuknya partikel apo B dalam dinding pembuluh darah arteri adalah kunci dalam patofisiologi aterosklerosis. Penentu utamanya adalah konsentrasi partikel apo B dalam plasma. Masuknya partikel apo B dalam endotel menyebabkan *oksidative stress*, disfungsi endotel, vasokonstriksi dan inflamasi yang menyebabkan penyerapan dan penghacuran partikel-partikel ini ke dalam makrofag dalam dinding pembuluh darah. Sebagian agen inflamasi ini menyebabkan penyembuhan dari dinding pembuluh darah yang cedera, sementara sebagian lain mengakibatkan kerusakan lebih lanjut dari dinding pembuluh darah. Bukan hanya kolesterol yang sebagai ‘*racun*’, fosfolipid, trigliserida dan apo B semua bisa mengalami oksidasi dan berkontribusi dalam cedera dinding pembuluh darah ini.⁶

Apo B adalah petanda terbaik dari kecukupan terapi penurunan LDL: *The American Diabetes Association* dan *American College of Cardiology* telah menerbitkan sebuah konsensus bersama untuk manajemen lipoprotein pada pasien dengan risiko kardiometabolik. Mereka telah merekomendasikan bahwa apo B digunakan dalam praktek klinis rutin sebagai tes terbaik untuk kecukupan terapi

penurunan LDL. Mereka juga merekomendasikan bahwa ketika kolesterol target telah tercapai, apo B harus diukur untuk memastikan bahwa terapi penurunan LDL telah dicapai secara maksimal.⁶

Tabel 3. Target terapi berdasarkan konsensus *The American Diabetes Association dan American College of Cardiology*.

	Target Terapi		
	LDL(mg/dl)	Non HDL (mg/dl)	Apo B (mg/dl)
Pasien risiko paling tinggi: -Cerebrovascular diseases (CVD) atau - DM dan satu/ lebih risiko mayor CVD.	< 70	< 100	< 80
Pasien risiko tinggi: - Tidak DM atau CVD tapi punya 2/ lebih risiko mayor CVD atau - DM tapi tidak ada risiko CVD mayor	< 100	< 130	< 90

Faktor risiko mayor selain dislipoproteinemia : merokok, hipertensi, riwayat keluarga *coronary arteri disease* (CAD).
Sumber : Sniderman AD.⁶

Perbandingan secara langsung LDL-C, non-HDL-C dan apo B sebagai target terapi, nilai mutlak harus dinyatakan dalam bentuk simpangan dari angka normal. Masing-masing dinyatakan dalam bentuk persen dari populasi. Nilai 50% dari populasi berarti bahwa 50% penduduk memiliki nilai yang lebih rendah dari ini, sementara 50% lainnya memiliki nilai yang lebih tinggi. Daftar nilai absolut sebagai target dari LDL, non-HDL dan apo B tercantum dalam Tabel 3 di atas.⁶

Penangkapan dari partikel apo B dalam dinding arteri adalah peristiwa utama yang memulai dan menghantarkan proses aterosklerotik dalam dinding arteri. Menurunkan jumlah partikel apo B dalam plasma adalah satu-satunya terapi yang ampuh untuk mengurangi cedera pada dinding pembuluh darah dan mengurangi jumlah kejadian klinis. Mengingat bahwa penyakit aterosklerosis, terutama penyakit koroner adalah penyebab kematian paling umum di seluruh dunia, mengingat bahwa apo B dapat diukur secara akurat dan murah pada sampel non puasa, dan mengingat bahwa superioritas apo B telah diakui oleh *the American College of Cardiology*, *the American Diabetes Association* dan *the American Association of Clinical Chemistry*, sekarang saatnya untuk memperkenalkan apo B ke dalam praktek rutin penanganan stroke iskemik.⁶

2.2.4. Faktor-faktor yang mempengaruhi kadar apolipoprotein B

Pemeriksaan kadar apolipoprotein B, biasanya dilakukan bersama-sama dengan tes lipid yang lain untuk membantu menentukan seseorang terhadap risiko aterosklerosis, misalnya penyakit kardiovaskuler.

Peningkatan kadar apolipoprotein B dapat disebabkan oleh keadaan-keadaan dibawah ini :

1. Diabetes melitus
2. Hipotiroid
3. Sindroma nefrotik
4. Hamil.

Penurunan kadar apolipoprotein B dipengaruhi oleh kondisi-kondisi yang mempengaruhi produksi atau sintesisnya di dalam hati, yaitu keadaan-keadaan dibawah ini :

1. Hipertiroid
2. Gizi buruk
3. Penurunan berat badan
4. Sirosis hepatis.²⁰

2.2.5. Genetika apolipoprotein B

Gen apolipoprotein B telah berhasil dipetakan, yaitu terletak pada lengan pendek kromosom 2 (2p24) dengan perkiraan panjang 43 kilobases dan 29 ekson. Diturunkan secara autosomal dominan.

Beberapa kelainan genetik adalah penyebab langsung (primer) dari kadar apolipoprotein B yang abnormal. Sebagai contoh, *familial combined hiperlipidemia* merupakan kelainan bawaan yang menyebabkan tingginya kadar apolipoprotein B, kolesterol dan trigliserida. *Abetalipoproteinemia*, disebut juga defisiensi apolipoprotein B atau *Sindroma Bassen-Kornzweig*, adalah kondisi genetik yang sangat langka yang dapat menyebabkan rendahnya kadar apolipoprotein B. Penelitian yang dilakukan oleh Huang et al (1989) di negara Arab menunjukkan bahwa *abetalipoproteinemia* atau *hypobetalipoproteinemia* yang ditandai dengan kadar apolipoprotein B plasma yang rendah dihasilkan dari perkawinan antar kerabat, pada keadaan ini terjadi penghapusan seluruh gen apolipoprotein B ekson 21 (kode untuk asam amino 1014-1084).^{20, 21}

2.3. Aterosklerosis arteri karotis interna

Patogenesis aterosklerosis melibatkan peran beberapa faktor yaitu :

2.3.1. Stres oksidatif

Oksida Nitrit (*Nitric Oxide* = NO) mempunyai peran pada beberapa fungsi fisiologis antara lain neurotransmisi pada sistem saraf sentral dan perifer, pertahanan imunitas terhadap infeksi mikroorganisme, dan modulasi irama vaskuler. Modulasi irama vaskuler dilaksanakan oleh endotel melalui sintesis dan pelepasan NO. Oksida nitrit yang dihasilkan oleh endotel, disintesis dari L-arginin dengan bantuan enzim NO Sintetase (NOS). Pada sintesis ini L-arginin mula-mula akan dihidrolisis menjadi hasil antara N-hidroksil-L-arginin, dan kemudian akan teroksidasi dan menghasilkan NO dan sitrulin. NO akan mengaktivasi guanilat siklase, dan mengakibatkan terbentuknya GMP siklik (cGMP) dan menyebabkan relaksasi sel otot polos dari dinding vaskuler.

Ada tiga macam isoform dari NOS yang terdapat di otak (*NOS neuronal*, nNOS atau NOS I), di makrofag (*NOS inducible*, iNOS atau NOS II), di sel endotel (*NOS endothelial*, eNOS atau NOS III). Semuanya mempunyai sekuen asam amino homolog 50-60% dan dikode dengan tiga macam gen (NOS 1, NOS2, dan NOS 3). Produksi NO di endotel terutama di pengaruhi oleh *shear stress* dari peredaran darah. Produksi NO oleh endotel bertanggung jawab terhadap dilatasi arteri. Produksi NO juga dapat distimulasi oleh aktivitas fisik, estradiol, asetilkolin, atau oleh ADP dan bradikinin , yang juga dilepaskan oleh endotel. Transkripsi NOS 3 juga akan meningkat sebagai respon terhadap lisofosfatidilkolin dan LDL-teroksidasi.²²

Oksida nitrik (NO) menghambat adhesi trombosit pada endotel dan juga agregasi trombosit. NO juga menurunkan adhesi monosit pada endotel dan ekspresi *molecule chemotactic Protein-1* (MCP-1), sehingga mengurangi rekrutmen monosit pada tahap awal aterosclerosis. NO juga menghambat migrasi dan proliferasi sel otot polos. Protease inhibitor dapat mencegah ekspresi iNOS pada sel otot polos.²²

Aterosclerosis mengakibatkan relaksasi vaskuler yang dipengaruhi oleh endotel terganggu. Ada tiga macam mekanisme yang bertanggung jawab terhadap gangguan ini. Pertama, karena adanya defisiensi substrat (L-arginin) yang tersedia. Kedua, gangguan pada signal membran. Ketiga, adanya peningkatan degradasi NO dari endotel. Dapat juga hal ini terjadi karena penurunan ekspresi dan fungsi NOS. Gangguan ekspresi NOS dapat juga disebabkan oleh adanya kematian sel-sel dan nekrosis pada jaringan.²²

Metabolit oksidatif terlibat pada inaktivasi fungsional endotel dengan peningkatan permeabilitas, dan menyebabkan kematian sel endotel. NO yang dihasilkan endotel dapat berinteraksi dengan stress oksidatif, dengan demikian dapat bereperan sebagai molekul anti-aterogenik dan anti-inflamasi. Jadi peningkatan produksi NO akan mengurangi dampak stress oksidatif, dan mencegah kematian sel yang dirangsang oleh sitokin inflamasi TNF- α . Sebaliknya peningkatan stress oksidatif akan menurunkan ketersediaan biologis NO dan menyebabkan disfungsi endotel.²²

Biarpun hiperkolesterolemia dan aterosclerosis berkaitan dengan penurunan aktivitas NO, namun ekspresi eNOS maupun sintesis NO pada

vaskuler ini sebetulnya normal atau bahkan meningkat. Adanya disfungsi endotel ini lebih disebabkan oleh hilangnya NO sebelum mereka mencapai target fisiologis. Lisofosfatidilkolin yang terbentuk pada oksidasi LDL diduga mempunyai andil disini. Walaupun lisofosfolipid ini tidak dapat menangkap NO secara langsung, diduga lisofosfatidilkolin akan menstimulasi pembentukan radikal superoksida, dan superoksida ini akan bereaksi dengan NO.²²

Superoksida adalah radikal bebas yang terpacu pada stress oksidatif yang mengganggu berbagai enzim termasuk NO. NO dapat menekan oksidasi lipid pada dinding arteri yang normal. Disini NO berperan sebagai antioksidan yang memutuskan reaksi rantai peroksidasi lipid, melalui reaksinya dengan radikal peroksilipid (LOO°). Namun pada kondisi dimana pembentukan peroksinitrit (hasil reaksi NO dengan superoksida) meningkat, peroksi nitrit ini merupakan pro-oksidan yang kuat dan akan mengoksidasi protein dan lipid. Hiperkolesterolemia dan aterosklerosis menstimulasi pelepasan superoksida dari sel endotel, dengan demikian akan mengkonsumsi NO dan terbentuknya peroksinitrit. Jadi NO dapat melindungi LDL dari oksidasi, atau menstimulasinya tergantung pada kondisi pelepasannya. Penelitian akhir-akhir ini menunjukkan inhibisi sintesis NO akan meningkatkan aterosklerosis, sebaliknya suplementasi dengan L-arginin, atau donor NO akan menghambat proses aterogenesis. Pemberian antioksidan juga dapat menjaga fungsi NO pada binatang dengan hiperkolesterolemia. Penelitian lain menunjukkan bahwa latihan olah raga aerobik secara teratur akan meningkatkan produksi NO.²²

NO merupakan faktor prinsip yang terlibat pada sifat anti aterogenik dari endotel. NO dapat menghambat proses kunci pada perkembangan aterosklerosis, seperti adesi monosit dan leukosit pada permukaan endotel, juga aktivasi dan agregasi trombosit. NO dapat menurunkan permeabilitas endotel dan irama vaskuler, sehingga mengurangi masuknya lipoprotein ke dalam dinding arteri. NO juga dapat menghambat migrasi dan proliferasi sel otot polos. Faktor risiko seperti hiperkolesterolemia, diabetes, hipertensi, dan merokok, berkaitan dengan gangguan aktivitas NO.²²

2.3.2. Endotel dan disfungsi endotel

Pembuluh darah bukan hanya sebuah pipa sebagai tempat aliran darah dari jantung ke organ dan jaringan tubuh, tetapi merupakan suatu organ metabolik yang dinamis. Peran metabolis yang dinamis ini dilakukan oleh endotel, selapis sel yang bersambung terus-menerus melapisi bagian dalam pembuluh darah besar, sedang sampai ke percabangan arteri paling kecil dan kapiler sistem vena. Selain itu endotel membatasi komponen darah dengan jaringan subendotelial.²³

Endotel yang melapisi pembuluh darah merupakan jaringan terbesar tubuh manusia. Endotel mempunyai beberapa fungsi²³ :

1. Mempertahankan tonus dan struktur pembuluh darah
2. Regulasi pertumbuhan sel vaskular
3. Regulasi trombosit dan fungsi fibrinolisis
4. Mediator mekanisme inflamasi dan imun
5. Regulasi leukosit dan adesi platelet pada permukaan
6. Modulasi oksidasi lipid (aktivitas metabolik)

7. Regulasi permeabilitas vaskular

Keadaan sel endotel dapat berubah karena pengaruh hemodinamik seperti *shear stress* dan tekanan pada pembuluh darah dan pengaruh hormonal (substansi vasoaktif dan mediator yang diproduksi secara lokal maupun dari sirkulasi, yang dilepaskan oleh sel darah dan platelet) dari pembuluh darah. Respon terhadap rangsangan ini yaitu dibentuknya dan dilepaskannya substansi biologi aktif.²³

Tabel 4. Substansi yang dilepaskan oleh endotel.

No	Substansi Vasoaktif	Mediator Pertumbuhan
1.	Vasodilator : - <i>Nitric Oxide (endothelium derived relaxing factor/ EDRF)</i> - <i>Endothelium derived hyperpolarizing factor/ EDHF</i> - Prostacyclin (PG12) - Bradykinin - Acetylcholine, serotonin, histamin, substansi P.	Growth promotor : - <i>Platelet derived growth factors (PDGF)</i> - <i>Basic fibroblast growth factor</i> - <i>Insulin like growth factor</i> - Interleukin 1 - Endothelin, angiotensin II
2.	Vasokonstriktor : - <i>Endothelium derived contracting factors (EDCF).</i> - Angiotensin I - ThromboxanA2, arachidonic acid, Prostaglandin H2, thrombin, nicotin	Growth inhibitors: - Heparin sulfate - <i>Transforming growth factor</i> - NO, prostacyclin, bradykinin
3.	<i>Inflammatory modulators/ mediators adhesion molekul:</i> - <i>Endothelial leucyte adhesion molecule (ELAM)</i> - <i>Intracellular adhesion molecule (ICAM)</i> - <i>Vascular cell adhesion molecule (VCAM)</i>	<i>Hemostasis and trombolytic factors:</i> - Tissue plasminogen activator (t-PA) - <i>Plasminogen activator inhibitor (PAI-1)</i> - Thrombomodulin
4.	Antigens : <i>Major histocompatibility complex II (MHC-II).</i>	

Sumber : Sargowo D.²³

Substansi-substansi di atas memodulasi struktur dan tonus vaskular. Endotel juga memodulasi fungsi yang lain, termasuk remodelling vaskular (melalui produksi substansi promotor dan inhibisi pertumbuhan), hemostasis, dan trombosis (melalui antipalletelet, antikoagulasi, dan fungsi fibrinolitik) dan inflamasi (melalui pengeluaran kemotaksis dan adhesi molekul pada membran sel).²³

Gangguan pada sel endotel dapat mengakibatkan ketidakseimbangan pada pengaturan fungsi endotel vaskuler. Disfungsi endotel menyebabkan berbagai abnormalitas pada sistem serebrovaskuler yang menyebabkan lingkaran/ siklus penyakit.²²

Keadaan normal, sel-sel endotel dapat mencegah masuknya lipoprotein dan monosit ke dalam dinding arteri, menjaga irama vaskuler, dan mencegah koagulasi dan trombosis. Fungsi-fungsi endotel yang sangat penting seperti tersebut diatas ini sangat sensitif terhadap berbagai macam bentuk luka, seperti shear stress hemodinamik, stress oksidatif dan pemaparan terhadap sitokin inflamasi maupun kolesterol dan homosistein. Suatu karakteristik yang unik dari sel endotel adalah biarpun mempunyai fungsi dan morfologi yang sama, endotel pada pembuluh darah yang lebih besar berbeda dengan pembuluh darah yang lebih kecil.²⁴

Disfungsi endotel, berkaitan dengan peningkatan permeabilitas, peningkatan adhesi dan infiltrasi monosit, peningkatan sekresi molekul vasoaktif dan inflamasi, peningkatan adhesi dan agregasi trombosit, peningkatan aktivitas prokoagulan dan gangguan fibrinolisis. Hal ini menyebabkan terjadinya

aterosklerosis dengan manifestasi klinik berupa stroke dan penyakit jantung koroner.²²

Tabel 5. Parameter biokimiawi untuk disfungsi endotel.

No.	Parameter biokimiawi
1.	von Willebrand Factor (vWF)
2.	Trombomodulin
3.	E-selektin
4.	ICAM-1
5.	VCAM-1
6.	NO
7.	Mikroalbuminuria
8.	PAI-1

Sumber : Wijaya A.²²

Tahap awal proses aterogenesis adalah rekrutmen monosit pada daerah inflamasi dan luka endotel dengan cepat. Kadar VCAM-1 (*vascular cell adhesion molekul-1*) akan meningkat pada stroke dan penyakit jantung iskemik, dan polimorfisme dari gen E-selektin berkaitan dengan peningkatan aterosklerosis pada usia muda (< 40 tahun), hal ini menunjukkan inflamasi berperan pada aterosklerosis. Penimbunan kolesterol dalam makrofag akan merangsang ekspresi IL-8, hal ini menunjukkan adanya hubungan antara pembentukan sel busa dengan adhesi leukosit yang tergantung pada β 2-integrin. Peningkatan interaksi trombosit dengan endotel yang distimulasi hiperkolesterolemia melalui faktor *von Willibrand* (Vwf) sebagai mediator. Sedangkan adesi trombosit pada matriks subendotel melalui fibulin-fibrinogen kompleks. Aktivasi trombosit dapat meningkatkan oksidasi LDL dan menjadi sumber lipid untuk pembentukan sel

busa, juga meningkatkan proliferasi otot polos. Semua aspek krusial yang menunjukkan adanya inflamasi, dari pelepasan kemotraktan terhadap leukosit sampai ekspresi aktivitas molekul adesi dari bermacam-macam kelas, dan dari induksi aktivitas protrombik pada permukaan sel endotel sampai migrasi dan proliferasi sel otot polos, semuanya ditentukan oleh respon metabolik dari sel endotel terhadap signal inflamasi.²²

Sel endotel pembuluh darah mengatur irama vaskuler melalui modulasi konsentrasi vasoaktif lokal (seperti nukleotida adenin, amin biogenik dan bradikinin), dan melalui sintesis dan pelepasan NO, EDHF (*endothelium derived hyperpolarizing factor*) dan prostasiklin (PGI_2). *Shear stress* yang dihasilkan dari hemodinamika aliran darah merupakan stimulus untuk produksi NO basal secara berkesinambungan, yang akan mencegah kontraksi neurogenik dan mitogenik. Pelepasan NO yang tergantung pada *shear stress* ini mewakili sistem parakrin yang sangat efektif untuk menjaga aliran darah yang cukup. Pada tingkat transkripsi, NO yang dihasilkan endotel ini akan menurunkan pengaturan ekspresi beberapa macam gen (MCP-1, P-selektin, dan VCAM-1), dan akan menghambat adesi leukosit dan trombosit. Karena NO dapat mengurangi produksi EDHF, yang menyebabkan hiperpolarisasi dan relaksasi sel otot polos, EDHF dapat ikut mengatur irama vaskuler, terutama pada situasi pengurangan produksi NO yang berkaitan dengan disfungsi endotel.²²

Hiperkolesterolemia menyebabkan disfungsi endotel, ditandai dengan hilangnya NO yang dihasilkan oleh endotel, peningkatan bergulirnya dan adhesi leukosit, dan peningkatan ekspresi molekul adesi seperti P-selektin dan VCAM-1.

Pemberian infus dengan CAS1609, suatu donor NO, akan memperbaiki perubahan ini secara bermakna. Fakta ini menunjukkan bahwa, NO mempunyai peran penting untuk mencegah disfungsi endotel pada tahap awal hiperkolesterolemia. LDL-teroksidasi dan lisofosfatidilkolin dapat menghambat relaksasi vaskuler, tidak saja menghambat produksi NO, tetapi juga menghambat sekresi EDHF. LDL-teroksidasi menurunkan kemampuan anti-agregasi dari endotel, karena bereaksi dengan NO, dan bukan menghambat sintesisnya.²²

Prostasiklin dapat menghambat interaksi monosit dengan endotel, menghambat adhesi dan agregasi trombosit, merangsang relaksasi sel otot polos dan menurunkan akumulasi lipid. Hipoksia, luka reperfusi, dan *advanced glycosylation end-products* (AGE) dapat menghambat sintesis PGI₂, sedangkan estrogen dapat menstimulasi sintesis PGI₂. HDL dapat menstabilkan PGI₂, dan penurunan kapasitas HDL untuk menghambat hiperaktivitas trombosit pada diabetes, disebabkan karena penurunan kapasitas HDL untuk menstabilkan PGI₂. Ekspresi faktor stimulasi PGI₂ endotel dan sel otot polos menurun juga pada penderita diabetes dan penurunan faktor ini juga terdapat pada arteri yang mengalami aterosklerosis.²²

Luka iskemik, berkaitan dengan peningkatan produksi radikal bebas pada stress oksidatif, bukan saja akan mengaktivasi sintesis prostaglandin pada endotel melalui jalur siklooksigenase, tetapi juga akan meningkatkan sintesis F2-isoprostan (jalur non-siklooksigenase), yang merupakan vasokonstriktor kuat dan inducer dari agregasi trombosit. NO dan antioksidan BHT (*butylated hydroxytoluene*) dapat menghambat produksi F2-isoprostan ini. Trombosit yang

teraktivasi dapat menghasilkan aldehida, yang akan meningkatkan modifikasi LDL dan memasuki intima pada lesi aterosklerotik. Luka endotel juga berkaitan dengan peningkatan pelepasan vWF, yang merupakan mediator untuk adesi dan agregasi trombosit pada endotel yang rusak.

Makrofag dan sel busa merupakan sumber PAF (*platelet activating factor*) pada daerah inflamasi di arteri, dan mediator fosfolipid ini mempunyai efek proaterogenik dan protrombik yang potensial. Trombosit yang teraktivasi akan menstimulasi ekspresi reseptor trombin pada sel otot polos sehingga dapat meningkatkan kerja mitogenik dan vasokonstriktor dari trombin. Asetilhidrolase PAF yang menempel pada LDL kecil padat pada pelepasan monosit yang teradesi, hidrolase PAF dan bentuk rantai pendek dari fosfatidilkolin yang teroksidasi akan mengubah mereka menjadi liso-PAF dan lisofosfatidilkolin. Lisofosfatidilkolin ini akan merangsang ekspresi P-selektin pada trombosit melalui mekanisme yang melibatkan aktivasi protein kinase C. Ekspresi P-selektin ini dapat dikurangi dengan pemberian inhibitor protein kinase dan donor NO. LDL-teroksidasi akan menurunkan ekspresi NOS dan pengambilan L-arginin oleh trombosit, dengan demikian akan merangsang aktivasi trombosit. Trombosit yang diaktivasi oleh trombin akan meningkatkan sekresi IL-8 dan MCP-1 oleh monosit sehingga dapat meningkatkan adesinya.

Luka endotel juga berkaitan dengan peningkatan aktivitas prokoagulan, terutama yang disebabkan oleh interaksi antara faktor jaringan (TF) dan faktor VIIa. TF merupakan kofaktor untuk VIIa, untuk mengaktivasi faktor IX dan X yang menghasilkan trombin. Peningkatan TF ditemukan pada lesi aterosklerotik,

dan dapat merangsang migrasi sel otot polos, dapat dibandingkan dengan kerja PDGF (*platelet derived growth factor*) dan FGF (*fibroblast growth factor*). Jadi TF mempunyai peran penting pada aterogenesis seperti juga hemostasis dan trombosis. LDL teroksidasi dapat meningkatkan aktivitas prokoagulan bukan saja melalui stimulasi terhadap aktivitas TF, tetapi juga pencegahan inhibisi trombin melalui penurunan aktivitas protein C, kemungkinan melalui endositosis trombomodulin oleh TNF- α .²²

Beberapa kontributor disfungsi endotel seperti telah disebutkan di atas, antara lain : dislipidemia, hipertensi, diabetes melitus, obesitas, merokok, dan usia. Akibat disfungsi endotel terbanyak adalah terjadinya atherosklerosis yang pada keadaan lebih lanjut akan makin merusak fungsi endotel.

Disfungsi endotel mengakibatkan ketidakseimbangan berbagai faktor yang menyebabkan penyakit-penyakit pembuluh darah. Sel endotel normal bekerja mempertahankan tonus vaskuler, mencegah adhesi platelet dan leukosit dan inhibisi perkembangan otot polos dan memblok akumulasi LDL di dinding pembuluh darah. Adanya faktor resiko akan mengganggu keseimbangan vasokonstriksi diikuti hipertensi, adhesi sel dan trombosis, perkembangan otot polos dan akumulasi lipid. Perubahan terjadi bersama pada disfungsi endotel yang berperan pada perkembangan plak aterosklerosis.

Faktor resiko disfungsi endotel adalah mediator yang berperan pada stress oksidasi. Berbagai mekanisme faktor resiko yang mengakibatkan disfungsi endotel terbanyak akibat *stress oksidatif*.²²

2.3.3. Pembentukan *fatty streak*

Garis lemak/ *fatty streak* merupakan awal dari lesi aterosklerosis yang pertama kali ditemukan pada saat terjadinya kerusakan sel endotel di daerah percabangan arterial karena stres regangan (*shear stress*). *Fatty streak* terdiri dari makrofag dan sel otot polos yang mengandung lemak sehingga akan memberikan gambaran seperti busa (*foam cells*). Sel endotel yang dilapisi oleh *fatty streak* akan memberi gambaran histologis dan fungsi yang abnormal. *Fatty streak* sudah ditemukan pada anak-anak sejak umur 1 tahun, tetapi tidak semua *fatty streak* ini akan berkembang menjadi lesi fibrotik. *Fatty streak* biasanya berkembang pada lokasi dimana terjadi sel endotel yang luka, sehingga menyebabkan molekul-molekul besar seperti LDL, dapat masuk ke dalam jaringan subendotel. Jika LDL berada di dalam jaringan subendotel, hal ini disebabkan karena terikatnya LDL dengan glikoamynoglikan. LDL yang terjebak ini lama kelamaan akan mengalami modifikasi karena adanya radikal oksigen bebas di sel endotel. Modifikasi LDL ini akan mengalami tiga proses penting yaitu pertama mereka akan dimakan oleh monosit menjadi makrofag, kedua makrofag ini akan tetap di dalam jaringan subendotel, dan ketiga modifikasi LDL ini akan membantu sel mengambil lipid dalam jumlah yang besar.^{24, 25, 26, 27}

2.3.4. Pembentukan lesi fibrotik

Tahap selanjutnya dari perkembangan lesi aterosklerotik adalah konversi dari *fatty streak* ke lesi fibrotik, yang ditandai dengan adanya tutup fibrotik (*fibrotic cap*). Tutup fibrotik ini berisi sel otot polos jaringan subendotel dan tunika media. Sel otot polos dari tutup fibrotik akan berlekatan dengan jaringan

penyambung yang berisi sedikit lemak. Lapisan sel lain yang mengisi tutup fibrotik adalah sel endotel yang telah mengalami disfungsi lumen dari tutup fibrotik, makrofag, sel limfosit T. Di bawah tutup fibrotik terdapat sel busa (*foam cell*) dari makrofag dan sel otot polos. Pada lesi fibrotik yang lebih lanjut, lapisan dalam akan mengalami nekrotik karena adanya penimbunan lipid yang toksik, pengeluaran radikal bebas, dan atau iskemia yang disebabkan karena jaringan yang regang sehingga terjadi difusi antara darah dengan jaringan. Kalsium hidroksiapatit ditemukan pada lapisan dalam dari plak, biasanya karena kristalisasi kalsium dalam kristal lemak atau karena proses aktivitas osteogenik sel pada lesi.

Salah satu penyebab terjadinya perubahan dari *fatty streak* ke lesi fibrotik adalah adanya lesi fokal yaitu hilangnya jaringan endotel yang melapisi *fatty streak*. Hilangnya lapisan sel ini disebabkan oleh adanya peregangan dari sel-sel yang mengalami gangguan fungsi pada deformasi dinding arteri atau karena toksin (radikal bebas akibat hasil dari oksidasi lipid) oleh sel busa. Pada lokasi sel yang hilang ini, platelet akan melekat dan akan terjadi pengeluaran faktor-faktor yang akan menyebabkan perkembangan dari lesi. Heparinase, merupakan salah satu enzim yang memecah heparin sulfat (sebuah polisakarida pada matriks ekstraselular) yang menghambat migrasi dan proliferasi dari sel otot polos. Kombinasi dari penurunan kadar heparin dan kurangnya PGI₂ dan EDRF-NO karena sel endotel yang luka menyebabkan sel otot polos berubah dari sel yang dapat berkontraksi menjadi sel yang tidak dapat berkontraksi lagi sehingga terjadi pengeluaran sekresi enzim-enzim pada matriks ekstraselular, yang membuat

mereka dapat bermigrasi ke dalam intima dan berproliferasi. Migrasi sel otot polos ke dalam intima dibantu oleh PDGF yang mengalami mitosis.^{25,26, 27}

2.3.5. Lesi formasi lanjut

Tahap akhir dari pembentukan lesi aterosklerotik adalah konversi lesi fibrotik menjadi lesi lanjut, dimana akan terjadinya trombus, ulserasi plak, atau perdarahan dalam plak. Faktor-faktor yang menyebabkan pecahnya plak adalah adanya aliran turbulensi atau mekanisme stress peregangan, perdarahan intraplak karena rupturnya vasa vasorum, peningkatan stress pada dinding sirkumferensial dinding arteri pada penutup fibrotik karena adanya penimbunan lipid, dan adanya pengeluaran enzim-enzim yang dikeluarkan oleh makrofag untuk memecah matrik. Sejalan dengan pecahnya plak maka proses lainnya seperti trombosis, adhesi platelet, agregasi platelet dan koagulasi akan terjadi. Koagulasi akan dimulai oleh karena bercampurnya darah dengan kolagen di dalam plak dan faktor jaringan (jaringan tromboplastin) yang diproduksi oleh sel endotel dan makrofag faktor X, yang akan mengkatalisa konversi dari protrombin menjadi trombin. Trombin akan membantu katalisasi fibrinogen menjadi trombin, yang akhirnya mengalami polimerisasi untuk menstabilkan trombus. Trombin akan menstimulasi terjadinya proliferasi selular pada lesi dengan mengeluarkan deposisi platelet tambahan dan pengeluaran PDGF dan menstimulasi sel-sel lain untuk mengeluarkan PDGF. Trombosis dapat terjadi karena adanya lipoprotein (a) yang menghambat trombolisis dengan menghambat konversi dari plasminogen menjadi plasmin.

Keseimbangan antara trombotik dan proses trombolitik bila terganggu, trombus dapat mengalami beberapa kejadian yang berbeda. Trombus dapat mengalami disolusi (hilang) sehingga pasien tidak mengalami gejala atau dapat menempel pada proses aterosklerosis sehingga penyumbatan lumen arteri bertambah besar dan menyebabkan gejala klinik. Pecahnya plak juga akan menyebabkan gejala klinik, karena pecahan plak akan berjalan bersama aliran darah dan menyumbat pembuluh darah distal yang ukurannya lebih kecil. Jika pecahnya sangat besar maka akan memungkinkan untuk menyumbat pembuluh darah besar.^{25,26, 27}

2.3.6. Peran apolipoprotein B dalam patogenesis aterosklerosis

Lemak yang berasal dari makanan akan masuk ke dalam pembuluh darah setelah bergabung dengan protein dan membentuk suatu partikel yang dinamakan lipoprotein. Ada beberapa jenis lipoprotein diantaranya VLDL, IDL, LDL, dan HDL. Semua partikel lipoprotein tersebut, kecuali HDL termasuk dalam kategori partikel aterogenik (dapat menyebabkan aterosklerosis). Komponen protein yang menyusun lipoprotein disebut sebagai apolipoprotein yang jenisnya juga beragam, salah satunya dikenal sebagai Apolipoprotein B atau Apo B. Apo B merupakan komponen penyusun berbagai partikel aterogenik yang berbahaya bila jumlahnya berlebih. Partikel LDL memiliki sifat mudah menempel di dinding pembuluh darah. Hal ini diperparah oleh adanya komponen apo B yang membuat partikel LDL tertahan lebih lama di lapisan dalam dinding pembuluh darah yang dikenal dengan lapisan intima. Apo B diidentifikasi lebih akurat yang bertanggung jawab dalam proses aterosklerosis dibanding LDL, yaitu menjebak partikel apo B dalam

dinding pembuluh darah arteri adalah kunci dalam patofisiologi aterosklerosis. Penentu utamanya adalah kadar atau konsentrasi partikel apo B dalam plasma. Terjebaknya partikel apo B dalam dinding endotel menyebabkan terjadinya *oxidative stress*, peristiwa *oxidative stress* menyebabkan terjadinya disfungsi endotel. Disfungsi endotel ini menyebabkan terjadinya vasokonstriksi dan pelepasan agen-agen inflamasi dalam dinding pembuluh darah, sebagian agen inflamasi ini menyebabkan penyembuhan dari dinding pembuluh darah yang cedera, sementara sebagian lain mengakibatkan kerusakan lebih lanjut dari dinding pembuluh darah. Apolipoprotein B kemudian di makan oleh makrofag sehingga terbentuk sel busa, hingga akhirnya terjadi aterosklerosis dalam dinding endotel pembuluh darah. Bukan hanya kolesterol yang sebagai '*racun*', fosfolipid, trigliserida dan apo B semua bisa mengalami oksidasi dan berkontribusi dalam cedera dinding pembuluh darah ini.⁶

Semakin banyak partikel yang mengandung apo B di daerah tersebut, artinya semakin banyak pula penumpukan partikel yang berpotensi mengakibatkan terjadinya aterosklerosis pembuluh darah. Akibat terjadinya aterosklerosis akan mengakibatkan aliran darah menjadi tidak lancar bahkan terhenti. Hal inilah yang banyak terjadi pada kejadian stroke dan serangan jantung.

Jumlah apo B menggambarkan jumlah partikel lipoprotein yang bersifat aterogenik, maka pemeriksaan kadar apo B dapat digunakan untuk memprediksi risiko terjadinya aterosklerosis.^{6,18}

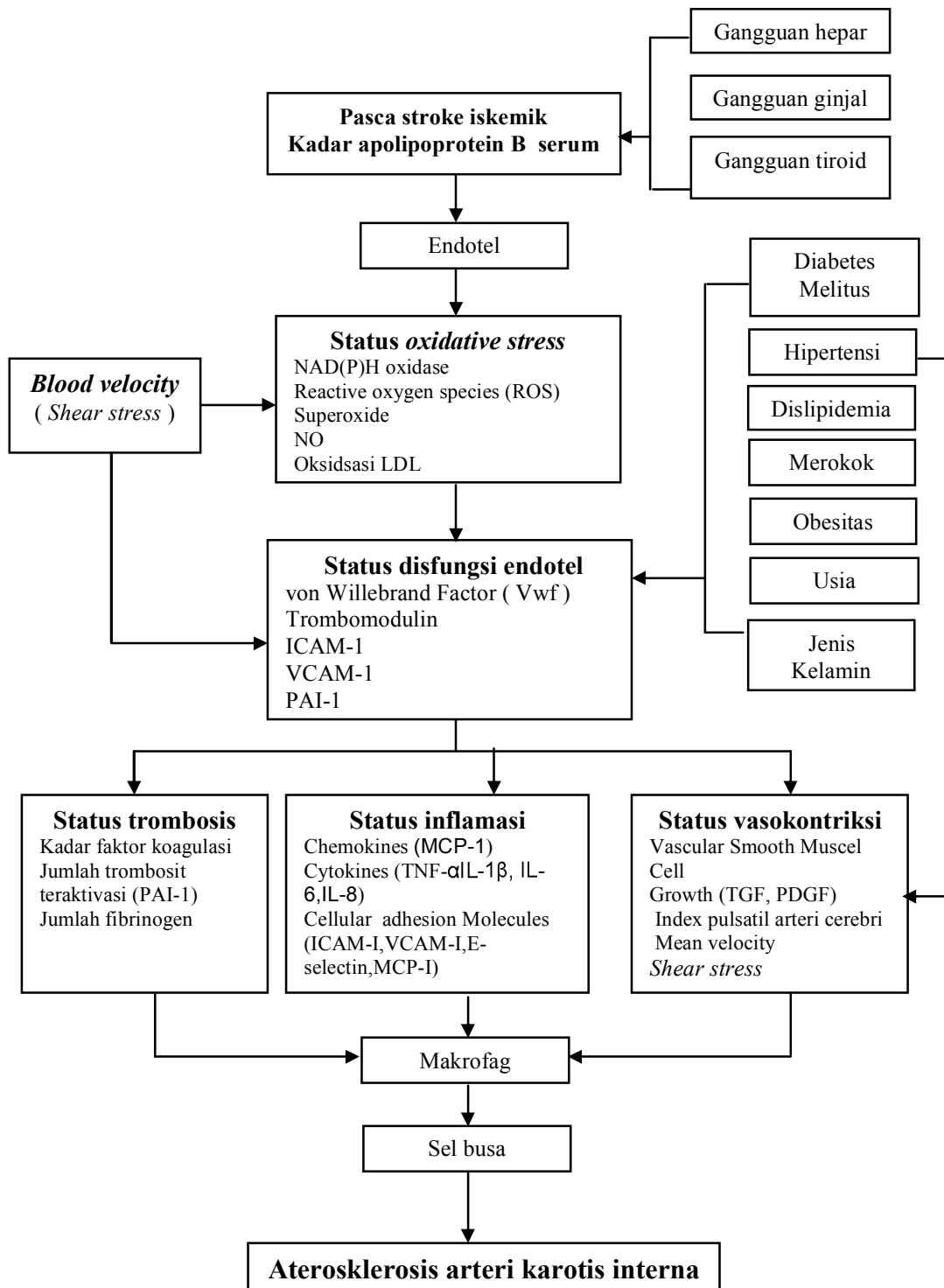
2.3.7. Aterosklerosis arteri karotis interna

Marker dari aterosklerosis di arteri adalah ketebalan tunika intima-media (*intima-media thickness*-IMT) di arteri tersebut dan ketebalan tunika intima media arteri karotis merupakan marker untuk terjadinya aterosklerosis awal dan merupakan refleksi aterosklerosis secara umum.²⁸ Penelitian terdahulu menunjukkan peningkatan ketebalan tunika intima media arteri karotis berhubungan dengan kejadian infark miokard dan stroke pada usia tua dan dewasa.

Beberapa penelitian menunjukkan hubungan antara ketebalan tunika intima media arteri karotis interna dengan faktor risiko stroke seperti diabetes melitus, hipertensi, merokok, obesitas, dislipidemia, usia dan jenis kelamin, secara umum IMT lebih tebal pada laki-laki dibanding perempuan.^{8,29}

Peningkatan ketebalan tunika intima-media pada arteri karotis komunis, rata-rata sekitar 0,04-0,05 mm per tahun.⁸ Suatu studi kardiovaskuler, mengatakan peningkatan ketebalan tunika intima-media (IMT) pada arteri karotis dihubungkan dengan peningkatan risiko infark miokard dan stroke pada dewasa tanpa didahului riwayat penyakit kardiovaskuler. IMT arteri karotis komunis > 0,87 mm dan IMT arteri karotis interna > 0,90 mm akan meningkatkan risiko gangguan vaskuler. Setiap peningkatan 0,2 mm pada IMT arteri karotis komunis, terjadi peningkatan risiko penyakit vaskuler sebesar 27 %, sedangkan setiap peningkatan 0,55 mm pada IMT arteri karotis interna, terjadi peningkatan risiko penyakit vaskuler sebesar 30%. IMT arteri karotis komunis di atas 1,81 mm dan arteri karotis interna diatas 1,81 mm dihubungkan dengan suatu kejadian vaskuler setelah lebih dari 6 tahun.³⁰

2.4. Kerangka teori



Gambar 2. Kerangka teori.

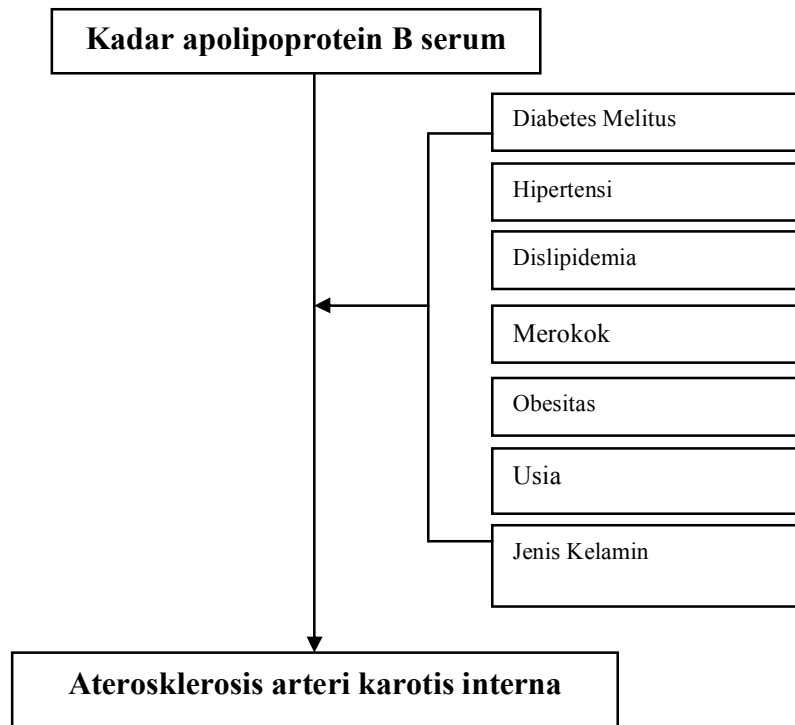
Keterangan kerangka teori

Kadar apolipoprotein B serum yang tergabung dalam LDL, bila konsentrasinya tinggi akan menempel dan masuk ke dalam dinding endotel, kemudian apo B dan LDL akan mengalami oksidasi sehingga menyebabkan terjadinya *oxidative stress*, *oxidative stress* ini menyebabkan terjadinya disfungsi endotel.

Beberapa faktor risiko pada pasien pasca stroke iskemik antara lain umur, jenis kelamin, diabetes melitus, hipertensi, merokok, obesitas, dan dislipidemia dapat memicu atau memperberat disfungsi endotel yang telah terjadi. Disfungsi endotel akan memicu terjadinya vasokonstriksi, inflamasi, dan trombosis pada vaskuler, yang menyebabkan terbentuknya sel busa dari makrofag dan pada akhirnya akan terjadi proses aterosklerosis.

Penelitian ini akan melihat hubungan antara kadar apolipoprotein B dalam sirkulasi dengan aterosklerosis arteri karotis interna, yang dilihat dari ketebalan tunika intima media arteri karotis interna. Faktor-faktor lain yang mempengaruhi perubahan jumlah kadar apolipoprotein B akan dikendalikan dengan metodologi (kriteria inklusi dan eksklusi). Faktor-faktor lain yang berhubungan dengan risiko aterosklerosis, yaitu umur, jenis kelamin, diabetes melitus, hipertensi, merokok, obesitas dan dislipidemia, akan dikendalikan dengan statistik.

2.5. Kerangka konsep



Gambar 3. Kerangka konsep.

Keterangan :

Faktor perancu antara kadar apolipoprotein B serum dengan aterosklerosis arteri karotis interna, yaitu diabetes melitus, hipertensi, dislipidemia, merokok, obesitas, usia dan jenis kelamin. Faktor-faktor perancu ini akan dikendalikan secara statistik.

2.6. Hipotesis

Berdasarkan uraian di atas, maka hipotesis pada penelitian ini adalah:

Terdapat hubungan antara kadar apolipoprotein B serum dengan kejadian aterosklerosis arteri karotis interna pada pasien pasca stroke iskemik.