

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Stroke Iskemik

Stroke menurut WHO adalah gangguan fungsi otak yang terjadi secara mendadak dengan tanda dan gejala klinis fokal maupun global yang berlangsung selama 24 jam atau lebih dan dapat menyebabkan kematian akibat gangguan peredaran darah.^{22,23}

Stroke dapat dibagi menjadi dua kategori utama yaitu stroke perdarahan yang mencakup perdarahan intraserebral dan perdarahan subarachnoid, dan stroke iskemik.²²⁻²⁴

2.1.1. Faktor Risiko Stroke Iskemik

Stroke iskemik dapat disebabkan oleh berbagai risiko baik yang dapat dimodifikasi maupun yang tidak dapat dimodifikasi, dapat berdiri sendiri maupun terjadi bersamaan.

Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi adalah usia, jenis kelamin, genetik, ras/etnik. Sedangkan riwayat stroke, hipertensi, penyakit jantung, diabetes melitus, transient ischemic attack (TIA), penyakit karotis, asimtomatis stenosis karotis, hiperkolesterol, penggunaan kontrasepsi oral, hiperhomosisteinemia, antibodi antifosfolipid, hiperurisemia, peninggian hematokrit, peninggian kadar fibrinogen merupakan faktor risiko yang dapat dimodifikasi.¹

2.1.1.1. Faktor risiko yang tidak dapat diubah

Semakin bertambah usia semakin tinggi kemungkinan mendapat stroke. Dalam statistik faktor ini menjadi 2 kali lipat setelah usia 55 tahun. Laki-laki lebih sering terserang stroke dibanding perempuan dengan perbandingan 1,3:1 kecuali umur 35–45 tahun dan diatas 85 tahun, lebih banyak diderita perempuan.²⁵ Penduduk Afrika- Amerika dan Hispanic- Amerika berpotensi stroke lebih tinggi dibanding Eropa- Amerika. Pada penelitian penyakit aterosklerosis penduduk kulit hitam mendapat serangan stroke 38 % lebih tinggi dibanding kulit putih.^{25,26} Adanya riwayat stroke pada orang tua menaikkan faktor risiko stroke. Jenis kasus stroke bawaan adalah *Cerebral Autosomal Dominant Aterophthay dengan infarak sub cortical dan Leukoensefalopati (CADASIL)* telah diketahui lokasi gennya pada kromosom 19q12.²⁷

2.1.1.2. Faktor risiko yang dapat diubah

Hipertensi dapat menyebabkan stroke iskemik maupun perdarahan. Studi observasional yang melibatkan lebih dari 1 juta orang menunjukkan kematian akibat stroke meningkat secara linear progresif pada tekanan darah sistolik 115 mmHg dan diastolik 75 mmHg ke atas. Setiap kenaikan tekanan darah sistolik 20 mmHg dan diastolik 10 mmHg didapatkan risiko kematian dua kali lipat.⁴ Dengan mengontrol hipertensi dapat menurunkan risiko terjadinya stroke pertama maupun stroke berulang.³⁻⁵

Diabetes melitus (DM) merupakan faktor risiko yang kuat untuk semua manifestasi klinik penyakit vaskuler. Pasien dengan DM mempunyai risiko infark 2-4 kali dibanding non DM.¹

Studi Framingham, didapatkan bahwa subyek dengan kadar kolesterol total >265 mg% mempunyai risiko mendapat PJK 5 x lebih besar daripada orang dengan kadar kolesterol total <220 mg% . Setiap kenaikan 38,7 mg% menaikkan angka stroke 25%, sedangkan kenaikan HDL 1 mmol (38,7 mg %) menurunkan terjadinya stroke setinggi 47%. Demikian juga kenaikan trigliserid menaikkan jumlah terjadinya stroke. Pemberian obat-obat anti kolesterol jenis statin sangat menurunkan terjadinya stroke.^{25,27}

Obesitas adalah suatu keadaan di mana *body mass index* (BMI) menunjukkan angka 30.0 atau lebih. Obesitas memberi risiko stroke dua kali lipat. Penderita obesitas sering disertai dengan hipertensi, intoleransi glukosa, dan serum lipid aterogenik. Diduga obesitas dapat menyebabkan stroke melalui salah satu atau kombinasi kelainan tersebut.^{1,27}

Kebiasaan merokok meningkatkan risiko terjadinya stroke. Perokok berisiko terkena stroke 2-3 kali dibanding bukan perokok dan baru hilang setelah berhenti merokok 5-10 tahun.¹

Penyempitan arteri karotis sampai lebih dari 70% akibat *plaque* aterosklerosis, menyebabkan seseorang berisiko tinggi terkena stroke. Hiperhomosisteinemia merupakan faktor risiko independen untuk terjadi Infark miokard, stroke dan penyakit vaskuler perifer. Homosistein meningkatkan risiko trombotik dengan cara menurunkan aktifitas AT-III, menurunkan kadar faktor V

dan VII, inhibisi aktivasi protein C, penurunan ikatan tPA. Homosistein juga diketahui dapat menurunkan sintesis NO.²⁹

2.1.2 Patofisiologi Stroke Iskemik

Mekanisme penyebab stroke iskemik adalah trombosis, emboli dan hipoperfusi atau kombinasinya. Stroke trombotik disebabkan obstruksi patologis vaskuler akibat aterosklerosis. Stroke emboli dapat terjadi akibat embolisasi arteri di pusat sirkulasi dengan berbagai penyebab. Cabang superfisial arteri serebral dan serebelaris merupakan tempat yang sering terjadi emboli.^{14,23}

Trombosis akut berawal dari fisur cap fibrosa plak aterosklerosis yang merusak permukaan endotel arteri. Pelepasan *tissue factor* menyebabkan berkembangnya bekuan darah plak. Hal ini dapat mengakibatkan sumbatan lokal maupun sumbatan dari arteri ke arteri. Aliran darah yang kuat dapat membawa sebagian trombus dari tempat trombosis ke cabang distal pembuluh darah. Ulserasi pada permukaan plak dapat menjadi sumber emboli kolesterol yang bermigrasi ke distal pembuluh darah. Sumbatan pada cabang distal ini akan menyebabkan infark otak. Penyakit jantung dan Atrial fibrilasi merupakan penyebab tersering oklusi di arteri serebri media. Aterosklerosis pada arteri karotis interna merupakan salah satu penyebab terjadinya emboli yang menyebabkan tersumbatnya arteri serebri media sehingga terjadi infark otak. Emboli dari arteri ke arteri ini seringkali menyebabkan defisit perfusi di daerah pembuluh darah yang tersumbat.¹⁴

Sumbatan pada cabang pembuluh darah yang terjadi oleh karena plak aterosklerosis pada arteri intrakranial dapat masuk ke cabang arteri perforans dan menyumbat lumen. Sumbatan ini berbeda dengan lipohyalinosis yang menyebabkan perubahan pada pembuluh darah kecil.

Lipohyalinosis atau nekrosis fibrinoid pada arteri kecil merupakan penyebab penting terjadinya infark subkortikal. Patologi dari sumbatan pada cabang pembuluh darah ini adalah *microdissection*, plak hemoragik dan platelet serta material platelet-fibrin. Sumbatan ateroma pada cabang ini menimbulkan infark kecil, pada salah satu atau beberapa cabang arteri perforans.

Plak aterosklerosis yang tumbuh pelan pada lumen pembuluh darah menyebabkan terganggunya aliran darah. Stenosis atau sumbatan yang berat dapat menyebabkan kegagalan perfusi pada satu atau lebih regio otak. Pada lumen yang menyempit terjadi turbulensi aliran darah akan mengakibatkan hipoperfusi bagian distal. Turbulensi dan *shear stress* pada endotelium menyebabkan terjadinya fisur pada plak, dan terjadi perubahan aktivitas platelet dan faktor pembekuan. Penelitian akhir-akhir ini menunjukkan adanya korelasi antara stroke iskemik berulang dengan sumbatan yang menyebabkan hipoperfusi. Hipoperfusi pada regio tertentu dari otak merupakan faktor penting dalam terjadinya infark, luasnya infark dipengaruhi oleh kondisi sirkulasi kolateral.^{14,28}

2.2. Hipertensi

The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure mendefinisikan hipertensi sebagai tekanan darah sistolik 140 mmHg atau lebih atau tekanan darah diastolik 90 mmHg atau lebih atau sedang dalam pengobatan anti hipertensi.⁴

Tabel 2: Klasifikasi hipertensi JNC VII.

<i>BP Classification</i>	<i>Systolic BP (mmHg)</i>		<i>Diastolic BP (mmHg)</i>
<i>Normal</i>	≤ 120	and	< 80
<i>Prehypertension</i>	120-139	or	80-89
<i>Stage 1 Hypertension</i>	140-159	or	90-99
<i>Stage 2 Hypertension</i>	≥ 160	or	≥ 100

Sumber : *The JNC Report 2003*⁴

Hipertensi sangat berpengaruh pada peredaran darah otak. Perubahan hemodinamik yang terjadi pada hipertensi berpengaruh pada regulasi struktur pembuluh darah dan berperan dalam perkembangan patologi vaskuler seperti aterosklerosis, aneurisma, dilatasi post stenosis dan *arteriovenous malformation*.²⁸

Patogenesis hipertensi adalah proses multifaktorial yang melibatkan interaksi antara faktor genetik dan lingkungan. Dalam berbagai tingkat, abnormalitas regulasi volume, vasokonstriksi dan remodeling dinding arteri yang mengakibatkan penurunan diameter lumen, serta peningkatan resistensi memberikan kontribusi berkembangnya hipertensi. Perubahan dalam metabolisme elektrolit mengakibatkan hipertrofi vaskular dan proliferasi sel otot polos.

Peningkatan pertumbuhan otot polos vaskular merupakan salah satu karakteristik aterosklerosis pada arteri besar.

Hipertensi kronis menstimulasi perubahan bertahap pembuluh darah otak, beradaptasi untuk menjaga *blood brain barrier*. Perubahan patologik yang terjadi pada hipertensi kronik pada pembuluh darah besar berbeda dengan pembuluh darah kecil. Perubahan pada pembuluh darah besar seperti a. karotis dan a. vertebrobasilaris berupa aterosklerosis. Perubahan pembuluh darah kecil, cabang-cabang arteri perforans yang menembus ke dalam jaringan otak berupa lipohialinosis. Pembuluh darah dengan lipohialinosis ini dapat menyumbat lumen dan menimbulkan infark lakunar atau mikro aneurisma yang dapat pecah dan menyebabkan perdarahan intraserebral.

Lipohyalinosis merupakan tahap pertengahan dari nekrosis fibrinoid akibat hipertensi berat dan mikroateroma akibat hipertensi yang lama. Proliferasi fibroblas subintima dengan akumulasi makrofag berisi lipid dan deposit kolesterol merupakan hasil dari hyalinisasi dan lipidosis pembuluh darah. Proses tersebut terjadi pada pembuluh darah kecil (diameter < 200 μ m) dan menjadi penyebab infark lakuner asimtomatis pada ganglia basalis dan thalamus.^{26.30}

Hipertensi seperti halnya hiperlipidemia, menginduksi stres oksidatif pada dinding arteri. *Superoxide anions* memicu perkembangan hipertensi dengan menonaktifkan *endothelium-derived nitric oxide* sehingga menghambat mekanisme vasodilatasi.

Percobaan dengan binatang menunjukkan hipertensi dengan atau tanpa adanya stres metabolisme hiperlipidemia, berhubungan dengan peningkatan sel-

sel mononuklear dinding arteri, adesi leukosit, akumulasi makrofag, migrasi dan proliferasi sel otot polos, serta penebalan intima. Salah satu alasan bahwa hipertensi memfasilitasi perkembangan dan progresivitas aterosklerosis adalah *oxidative stress* atau *endothelium injury* yang mengakibatkan aktivasi mekanisme redoks yang menarik leukosit mononuklear ke dalam dinding arteri.³¹

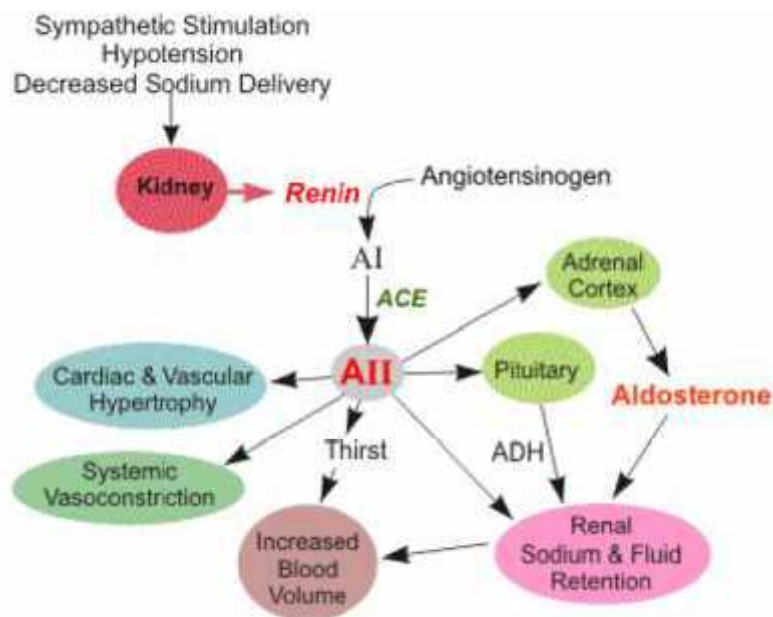
2.2.1. Renin Angiotensin Aldosteron System (RAAS)

Renin angiotensin aldosteron system memegang peran utama pada perubahan tekanan darah. Renin dilepaskan dari juxtaglomerular apparatus sebagai respon terhadap rendahnya *sodium intake*, perfusi renal yang rendah dan peningkatan sistim simpatis. Renin mengkonversi angiotensinogen menjadi angiotensin, suatu metabolit tidak aktif yang selanjutnya dikonversi menjadi angiotensin II dalam paru-paru oleh *angiotensin-converting enzyme (ACE)*. ACE ini 90 % ada di jaringan dan 10 % ada di plasma. ACE di plasma berespon terhadap tekanan darah. ACE yang di jaringan akan mengkonversi angiotensin menjadi angiotensin II yang berperan pada struktur pembuluh darah di sistem saraf pusat. Perubahan jangka panjang pada tonus vaskuler yang disebabkan oleh *renin angiotensin system* jaringan akan menyebabkan perubahan pada struktur dan fungsi vaskuler. Bila ACE jaringan berlebihan maka akan menyebabkan terjadinya mekanisme yang akan mempercepat aterosklerosis.^{5.32}

Angiotensin II adalah vasokonstriktor kuat yang memicu terjadinya peningkatan tekanan darah. Vasokonstriksi terjadi pada arteriol dan vena. Konstriksi pada arteriol akan meningkatkan tahanan perifer, akibatnya akan

meningkatkan tekanan arteri. Konstriksi ringan pada vena-vena juga akan meningkatkan aliran balik darah vena ke jantung, sehingga membantu pompa jantung untuk melawan kenaikan tekanan.

Disamping efek intrinsik sebagai vasokonstriktor, angiotensin II juga menyebabkan pelepasan aldosteron yang mengakibatkan retensi natrium dan air pada tubulus ginjal dan terjadi peningkatan tekanan darah. Angiotensin II menaikkan tekanan dengan cara vasokonstriksi arteriol, menurunkan aliran darah kapiler, termasuk kapiler ginjal. Angiotensin II merangsang tubulus proksimal nefron untuk menyerap kembali NaCl dan air. Hal tersebut juga akan mengurangi ekskresi garam dan air dalam urin dan selanjutnya terjadi peningkatan volume dan tekanan darah^{32,33}



Gambar 1. Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Sumber : Klabundle RE.³⁴

Angiotensin II di dalam tubuh akan berikatan dengan reseptor AT1, AT2 dan AT4, dimana ketiganya mempunyai afinitas yang tinggi pada jaringan yang spesifik dan reseptor penyakit yang spesifik. AT1 akan memperantarai sebagian besar aktivitas angiotensin II, sedangkan AT2 memperantarai fungsi apoptosis dari angiotensin II di sel endothelial dan *vascular smooth muscles cells* (VSMC). Reseptor AT1 terdapat di ginjal, jantung, sel otot polos, vaskular, otak, glandula adrenal, trombosit, adiposit dan plasenta. Reseptor AT2 pada orang dewasa dalam kadar rendah terdapat di uterus, adrenal, sistem saraf sentral, jantung dan ginjal. AT4 adalah reseptor spesifik endotelial yang penting untuk ekspresi molekul prokoagulan seperti plasminogen activating inhibitor-1.^{32,35}

Ikatan Angiotensin II dengan AT1 mendisosiasi subunit guanine-nucleotided-binding protein (Gq/11), kemudian mengaktifkan fosfolipase G menjadi diacyl glycerol dan inositol trifosfat. Inositol trifosfat akan melepaskan Ca⁺⁺ ke dalam sel melalui membran sel. Kalsium dan diacyl glycerol mengaktifkan enzim protein kinase C dan calcium calmodulin kinase yang mengkatalisasi protein fosforilase dan akan menyebabkan regulasi fungsi sel. Hal ini secara klinis akan menyebabkan vasokonstriksi, retensi natrium, retensi air, supresi renin (*negative feed back*), stimulasi formasi superanoksie, aktivasi sistem saraf simpatis, peningkatan sekresi endotelin dan proliferasi sel yang pada akhirnya menyebabkan penebalan dinding pembuluh darah. Melalui ikatan dengan AT1, angiotensin juga menstimulasi transkripsi protein seperti *Activator Protein 1* (AP-1) dan *nuclear factor kappa B* (NF-kB) yang terbentuk akibat stres oksidatif melepas oksigen radikal. Reaksi ini akan meningkatkan aktifitas *monocyte*

chemoattractant protein-1 (MCP1), TNF- α dan IL6 yang merupakan sitokin penyebab inflamasi.^{32,36}

Berlawanan dengan stimulasi yang disebabkan ikatan Angiotensin II dengan reseptor AT1, ikatan Angiotensin II dengan reseptor AT2 akan menyebabkan antiproliferasi atau menghambat pertumbuhan, diferensiasi sel, perbaikan jaringan, dan apoptosis. Stimulasi AT2 juga menyebabkan terbentuknya *nitic oxid* dan prostaglandin (PGE2) yang bersifat vasodilator.³⁶⁻³⁸

Tabel 3 : Efek Angiotensin II melalui stimulasi reseptor AT1 dan AT2

Stimulasi reseptor AT1	Stimulasi reseptor AT2
- Vasokonstriksi (koroner, renal, serebral)	- Menghambat proliferasi/pertumbuhan sel
- Retensi natrium (produksi angiotensin-aldosteron)	- Diferensiasi sel
- Retensi air (pelepasan vasopresin)	- Tissue repair
- Supresi renin (<i>negative feed back</i>)	- Apoptosis
- <i>Myocytes and smooth muscle-cell hypertrophy</i>	- Vasodilator
- Stimulasi vaskular dan myokardial fibrosis	- Pertumbuhan ginjal dan saluran kemih
- <i>Inotropic/contractile (cardiomyocyte)</i>	
- Stimulasi <i>plasminogen activator inhibitor-1</i>	
- Stimulasi <i>superanoxide formation</i>	
- Aktivasi <i>sympathetic nervous system</i>	
- Meningkatkan sekresi endotel	

Sumber : Djoenaidi W³⁸

2.2.2. Retinopati Hipertensi

Tekanan darah sistemik yang tinggi akan menimbulkan komplikasi atau kerusakan pada berbagai organ target seperti jantung, pembuluh darah otak, pembuluh darah perifer, ginjal dan retina.^{7,39} Kelainan retina yang terjadi pada pasien hipertensi dikenal sebagai retinopati hipertensi, pertama kali dijelaskan oleh Liebreich pada tahun 1859.⁴⁰

Retinopati hipertensi merupakan suatu keadaan yang ditandai dengan kelainan pada vaskuler retina pada penderita dengan hipertensi. *The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC)*, memasukkan retinopati sebagai salah satu dari beberapa penanda kerusakan target organ pada hipertensi.⁸

Beberapa penelitian melaporkan terdapat hubungan yang kuat antara tanda mikrovaskuler pada retina dengan tekanan darah. Beaver Dam Eye Study menunjukkan tanda-tanda mikrovaskuler retina secara signifikan lebih banyak dijumpai pada peserta hipertensi dibandingkan peserta normotensi, penderita hipertensi 50-70% lebih mungkin terjadi pendarahan retina dan mikroaneurisma, 30-40% lebih mungkin mengalami penyempitan arteriol fokal, dan 70-80% lebih mungkin terjadi *arteriovenous nicking* daripada orang dengan tekanan darah normal. Penelitian lebih lanjut menunjukkan bahwa peserta hipertensi yang tekanan darahnya tetap tinggi meskipun menggunakan obat anti hipertensi, memiliki risiko lebih tinggi

mengalami retinopati dibandingkan individu yang tekanan darahnya terkontrol dengan obat-obatan.

Beaver Dam Eye Study menunjukkan bahwa setelah disesuaikan usia, jenis kelamin, merokok diabetes, dan faktor risiko vaskular lain, setiap peningkatan 10 mmHg tekanan darah arteri dikaitkan dengan penyempitan diameter arteriol retina 6 μm atau 3%. Beberapa studi melaporkan penyempitan arteriol umum dan *arteriovenous nicking* secara independen terkait dengan tingginya tekanan darah di masa lalu, mencerminkan kerusakan arteriol persisten jangka panjang akibat hipertensi.¹⁰

Pembuluh darah retina pada keadaan hipertensi akan mengalami perubahan sebagai respon terhadap peningkatan tekanan darah. Terdapat teori bahwa pada kondisi akut terjadi spasme arterioles dan kerusakan endotelial, sedangkan pada kondisi kronis terjadi hyalinisasi pembuluh darah yang menyebabkan berkurangnya elastisitas pembuluh darah. Pemeriksaan funduskopi di tahap awal akan terlihat penyempitan arterioles retina secara menyeluruh oleh karena terjadinya vasokonstriksi menyeluruh pada pembuluh darah retina akibat peningkatan tonus arteriolus dari mekanisme autoregulasi yang seharusnya berperan sebagai fungsi proteksi.

Peningkatan tekanan darah secara persisten akan menyebabkan terjadinya penebalan intima pembuluh darah, hiperplasia dinding tunika media dan degenerasi hyalin. Pada tahap ini akan terjadi penyempitan arteriolar yang lebih berat dan perubahan pada persilangan arteri-vena yang

dikenal sebagai *arteriovenous nicking*. Meningkatnya ketebalan dinding dan berkurangnya lumen arterioli menyebabkan timbulnya campuran antara warna merah kolom darah dan warna kuning dari dinding pembuluh yang sklerotik (dinding pembuluh darah sklerotik kurang tembus pandang), sehingga tampak warna merah coklat, yang dikenal dengan refleksi kawat tembaga (*copper wire reflex*). Bila proses arteriosklerosis berlanjut, dinding pembuluh bertambah tebal dan lumen bertambah kecil, yang akhirnya hampir tidak terlihat, sehingga pada tempat tersebut hanya terlihat garis putih, yang dikenal dengan refleksi kawat perak (*silver wire reflex*).⁴¹ Selanjutnya akan terjadi tahap pembentukan eksudat, yang akan menimbulkan kerusakan pada sawar darah-retina, nekrosis otot polos dan sel-sel endotel, eksudasi darah dan lipid, dan iskemik retina. Perubahan-perubahan ini bermanifestasi pada retina sebagai gambaran mikroaneurisma, hemoragik, hard exudate dan infark pada lapisan serat saraf yang dikenal sebagai *cotton-wool spot*. Edema diskus optikus dapat terlihat pada tahap ini, dan biasanya merupakan indikasi telah terjadi peningkatan tekanan darah yang sangat berat.

Pemeriksaan funduskopi memungkinkan melihat pembuluh darah retina secara langsung perubahan yang terjadi pada retina akibat hipertensi. Keadaan pembuluh darah retina ini dapat dipakai sebagai ukuran keadaan pembuluh darah didalam organ tubuh lain.^{8,40}

Perubahan refleksi pembuluh darah retina yang tampak pada funduskopi berupa *copper wire*, *silver wire* dan pada persilangan arterioli

vena terlihat *crossing phenomenon*, *Salus sign*, dan elevasi vena diatas arteriol ataupun stasis vena bagian distal. Walaupun tanda ini tidak menunjukkan beratnya hipertensi, tapi dengan adanya gambaran ini menunjukkan hipertensi telah berjalan beberapa tahun sebelumnya.³³

Berdasarkan pemeriksaan klinis, perubahan morfologis pada retina akibat hipertensi dibagi menjadi beberapa kelompok. Salah satu klasifikasi oleh Keith – Wagener – Barker pada tahun 1939 berdasarkan beratnya kondisi retina :

Stadium I : Belum ada kelainan yang nyata pada arteri, hanya didapatkan penyempitan lumen ringan.

Stadium II : Mulai terlihat penyempitan fokal yang nyata pada arteri dan vena seperti *copper wire* atau *silver wire*

Stadium III : Stadium II dan didapatkan perdarahan retina, eksudat dan cotton woll spots.

Stadium IV : stadium III berat dan disertai papil edema.^{40,41}

2.3. Aterosklerosis

Aterosklerosis adalah kelainan pada pembuluh darah yang ditandai dengan penebalan dan hilangnya elastisitas arteri. Aterosklerosis merupakan suatu proses multifaktorial yang melibatkan banyak faktor. Pada aterosklerosis terjadi inflamasi dinding pembuluh darah dan terbentuk deposit substansi lemak, kolesterol, produk sampah seluler, kalsium dan berbagai substansi lainnya dalam lapisan pembuluh darah. Pertumbuhan ini disebut dengan plak. Pembentukan plak

dibawah tunika intima pembuluh darah akan menyebabkan penyempitan lumen, obstruksi luminal, kelainan aliran darah, pengurangan suplai oksigen pada organ atau bagian tubuh tertentu.^{24,35}

Banyak bukti mendukung bahwa ketebalan intima media arteri karotis komunis dapat dianggap sebagai penanda awal aterosklerosis. Peningkatan ketebalan ini telah dikaitkan dengan faktor risiko kardiovaskular, aterosklerosis di tempat lain dan peningkatan risiko infark miokard dan stroke. Ketebalan tunika intima media karotis telah dikaitkan dengan insiden penyakit serebrovaskular dan kardiovaskular pada orang yang sebelumnya sehat. Studi lain telah mengidentifikasi sebagai prediktor independen penyakit jantung berulang pada pasien yang telah menjalani *bypass* arteri koroner atau penyakit jantung kronik. Peningkatan intima media arteri karotis komunis berhubungan dengan risiko lebih tinggi kekambuhan stroke jangka panjang. Setiap kenaikan 0,1 mm tunika intima karotis komunis kemungkinan mengalami stroke berulang meningkat menjadi 18,0%.¹⁹ *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (MESA) meunjukkan bahwa etnis berpengaruh terhadap kejadian aterosklerosis koroner. Kulit putih lebih banyak dari Cina selanjutnya diikuti Hispanic dan kulit hitam.⁴²

2.3.1. Patogenesis Aterosklerosis

Disfungsi endotel merupakan teori penyebab aterosklerosis yang paling populer saat ini. *Injury* atau cedera endotel oleh berbagai mekanisme menyebabkan lepasnya endotel, adesi platelet pada sub endotel, kemotaksis faktor pada monosit dan limfosit sel-T, pelepasan *platelet-derived* dan *monocyte-derived*

growth factor yang memicu migrasi sel otot polos dari tunika media ke tunika intima vaskuler, diikuti replikasi sintesa jaringan ikat dan proteoglikan serta pembentukan *Fibrous plaque*. Sel lainnya seperti makrofag, sel endotel, sel otot polos arteri, juga menghasilkan *Growth factor* yang berperan pada proliferasi sel otot polos dan produksi matrik ekstraseluler.^{27,43}

Teori “response-to-injury” dari Ross menghasilkan hipotesis aterosklerosis adalah efek dari interaksi yang rumit antara monosit, lipoprotein, platelet, limfosit, dan sel otot polos di tunika intima.²⁷ Tahapan pembentukan plak aterosklerosis dibagi menjadi empat tahapan dimulai dari disfungsi endotel sampai tahapan akhir berupa aterotrombosis.^{35,44}

Tahap 1: disfungsi endotel.

Disfungsi endotel mengawali terbentuknya lesi aterosklerosis. Terjadi peningkatan permeabilitas terhadap lipoprotein dan unsur-unsur plasma lain yang diperantarai NO, prostasiklin, *platelet-derived growth factor (PDGF)*, *angiotensinII* dan *endotelin*. Meningkatnya *leukocyte adhesion molecules* seperti *L-selectin*, *integrin* dan *platelet-endothelial-cell adhesion molecule* serta *endothelial adhesion molecules*, yang meliputi *E-selectin*, *P-selectin*, *intercellular adhesion molecule I (ICAM-I)* dan *vaskuler-cell adhesion molecule I (VCAM-I)* disertai migrasi leukosit pada dinding arteri yang diperantarai oleh *oxidized low-density lipoprotein (ox LDL-C)*, *monocyte chemoattractant protein 1 (MCP1)*, *interleukin-8 (IL-8)*, *platelet-derived factor (PDGF)* dan *macrophage colony stimulating factor (M-CSF)*.²⁷

Tahap 2: Pembentukan *fatty streak*

Fatty streak diawali dengan adanya monosit yang berisi penuh lipid dan makrofag (foam cells) bersama dengan sel limposit T, selanjutnya mereka bergabung dengan sejumlah sel otot polos. Proses ini meliputi migrasi sel otot polos yang dirangsang oleh *platelet derived growth factor (PDGF)* *fibroblast growth factor 2 (FGF2)* dan *Transforming growth factor β (TGF β)* aktivasi dari sel limfosit T diperantarai oleh *Tumor necrosis factor α (TNF α)*, *interleukin 2 (IL2)* dan *Granulocyte macrofag-stimulating factor*.

Pembentukan *foam cell* diperantarai oleh *oxidezed low-density lipoprotein (oxLDL-c)*, *Macrofag colony stimulating factor*, *TNF α* dan *interleukin-1*. Sedangkan perlekatan dan agragasi platelet dirangsang oleh integrin. *P selectin*, *Fibrin*, *tromboxan A2*, *tissue factor* dan faktor lainnya yang bertanggung jawab atas perlekatan dan migrasi leukosit.

Shear stress pada hipertensi memicu terbentuknya faktor transkripsi yang mendorong ekspresi endothelial vascular cell adhesion molecule (VCAM), faktor penting dalam ikatan monosit pada sel endotel. Monosit masuk diantara celah sel endotel ke dalam ruang subendotel. Aktivasi dari mekanisme imun dalam bentuk limfosit T baik pada *fatty lesion* maupun *fibrous lesion* membantu migrasi monosit ke sel busa²⁷

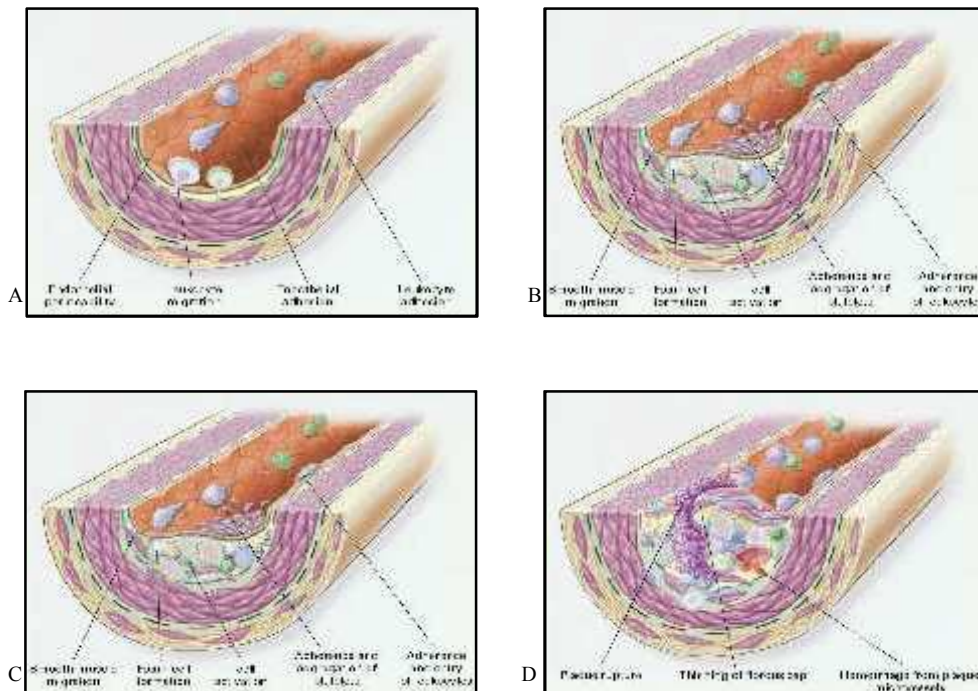
Tahap 3: Pembentukan aterosklerosis lanjut

Fatty Streak yang berkembang menjadi lesi lebih lanjut, cenderung akan terbentuk *fibrous cap* yang membatasi lesi dengan lumen arteri. *Fibrous cap*

menutupi campuran leukosit, lipid dan debris, yang mungkin membentuk *necrotic core*. Lesi tersebut berkembang sampai dengan tujuan adesi leukosit berlanjut. Faktor yang paling penting sehubungan dengan akumulasi makrofag meliputi *macrophag colony stimulating factor* (MCS1), *monocyte chemotactic protein* (MCP1) dan *Oxidized low-density lipoprotein* (oxLDL-C). *Fibrous cap* sendiri terbentuk akibat meningkatnya aktivitas PDGF, *Transforming growth factor β* (*TGF β*), *Tumor necrosis factor α* (*TNF α*), *interleukin 1* (*IL1*), dan derivat jaringan ikat.²⁷

Tahap 4: *Fibrous Plaques* yang tidak stabil

Mekanisme ini tidak sepenuhnya dipahami. Fisur plak mungkin disebabkan hilangnya kolagen pendukung cap dari plak sehingga rentan terhadap shear stress. Infiltrasi sel busa pada cap fibrous menyebabkan jaringan rentan atau secara aktif terjadi perusakan matrik protein jaringan ikat oleh mekanisme lisis. Robekan atau ulserasi pada *fibrous cap* cepat menyebabkan trombosis. Penipisan *fibrous cap* akibat dari berlangsungnya influks dan aktivasi makrofag yang melepas enzim *metalloproteinase* dan enzim proteolitik lainnya. Enzim ini menyebabkan degradasi matrik yang dapat mengakibatkan perdarahan dari vasa vasorum atau dari lumen arteri yang dapat menyebabkan pembentukan trombus dan penyumbatan arteri. Gangguan plak aterosklerosis yang rapuh akibat pemaparan hemodinamik dapat memicu trombosis yang selanjutnya akan terakumulasi dan menyebabkan oklusi arteri.²⁷



Gambar 2: progression of atherosclerosis

(A) Endothel dysfunction, (B) Fatty Streak formation, (C) formation of advanced complicated lesion, (D) unstable fibrous plaques

Sumber : Russel R²⁷

2.3.2. Pengaruh hipertensi pada aterosklerosis

Shear stress memegang peranan penting dalam mengatur fenotip endotel pada cabang arteri. *Shear stress* yang tinggi menyebabkan penurunan ekspresi vasokonstriktor, *growth factor*, mediator inflamasi, molekul adhesi dan oksidan serta peningkatan produksi faktor vasodilator, inhibitor pertumbuhan, fibrinolitik, faktor antitrombosit, antioksidan. Bukti *in vitro* juga menunjukkan *shear stress* yang tinggi secara langsung merusak endotel pembuluh darah dan berperan terhadap rupturnya plak. Sedangkan *shear stress* rendah secara langsung mempengaruhi ekspresi genetik pada jaringan endotelial. Memicu ekspresi gen yang meningkatkan aterogenesis seperti *vascular cell adhesion molecule-1*

(VCAM-1) and *platelet-derived growth factor-A* (PDGF-A), *monocyte adhesion* dan selanjutnya diapedesis ke endotelium. Gangguan hemodinamik ditemukan lokal di daerah terbentuknya ateroma, memicu infiltrasi lipid dalam pembuluh darah dan menghambat pelepasan zat aterogenik dari dinding pembuluh darah ke dalam aliran darah.^{28,46,47}

Endotel vaskuler merupakan barier antara darah dan pembuluh darah, mempunyai peran penting dalam homeostasis vaskuler, mengatur tonus vaskuler, transpot nutrisi dan pembuangan, inflamasi, trombosis dan koagulasi. Dalam regulasi endotel diproduksi mediator *paracrine* dan *autocrin*, Nitric oxide (NO), prostaglandin, *endothelium derived hyperpolarizing factor*, endotelin dan angiotensin II, yang mengatur keseimbangan vasokonstriksi dan vasodilatasi, trombosis, antikoagulasi, dan inflamasi.⁴⁰

Peningkatan tekanan darah mengawali aterogenesis yang dimodulasi oleh stimulus biomekanikal dari pulsasi aliran darah, seperti peningkatan tekanan hidrostatik atau cyclic strain yang kemudian dapat mempengaruhi ekspresi dan fungsi gen sel endotel. Cyclic strain dapat meningkatkan ekspresi ICAM-1 yang menyebabkan adesi monosit semakin besar terhadap sel endotel. Peningkatan *cyclic strain* juga mengatur ekspresi mRNA dan sekresi MCP-1. MCP-1 berperan dalam pengambilan monosit dan proses inflamasi pada aterosklerosis. Stimulus angiotensin II menghasilkan aktivasi inflamatori yang akan meningkatkan ekspresi dan pelepasan IL-6. dan stimulus pengikatan ICAM-1.

Faktor vasokonstriksi endoperoksidase diproduksi melalui stimulus enzim siklooksigenase (COX-1). Bersama radikal bebas superoksid yang terbentuk

akibat hipertensi berkepanjangan, peroksidase derivat COX-1.³⁶ Angiotensin II yang terdapat pada monosit berpotensi menstimulasi NAD(P)H oksidase yang kemudian akan menstimulasi *superoxide*. *Superoxide* dan *Reactive Oxygen Species* (ROS) lain dapat menginaktivkan *Nitric Oxide* (NO), vasodilator yang diproduksi oleh *endotelial NO synthase* (eNOS) sehingga bioviabilitasnya turun. Hal ini menyebabkan terjadi disfungsi endotel.^{36,37}

Ikatan angiotensin II dengan reseptor AT1 yang banyak terdapat pada *vascular smooth muscles cells* (VSMCs). akan meningkatkan aktivasi *signal transduction pathway* akibat hiperglikemi dan mengaktifkan produksi ROS, NFkB selanjutnya menstimulasi sintesa matriks ekstraseluler dan inflamasi melalui perubahan ekspresi gen.

Peningkatan Angiotensin II bersama dengan peningkatan shear stress menyebabkan terjadinya remodeling pembuluh darah yang mengawali lesi aterosklerosis melalui jalur : peningkatan regulasi *cytokines*, *growth factor* dan *adhesion molecules*, perubahan metabolisme lipid, peningkatan produksi ROS. Meningkatnya stres oksidatif karena stimulasi NAD(P)H oksidase, yang mengoksidasi LDL di pembuluh darah yang terluka. Angiotensin II mengurangi produksi NO endotelial dan menghambat pertumbuhan seluler, meningkatkan *endotelial trombogenicity* dan adesi sel proinflamasi, MMP2 pada SMC yang menyebabkan progresi plak, dan menjadi ruptur.

Aktifasi NF-kB oleh Angiotensin II menyebabkan meningkatnya adesi molekul seperti ICAM-1, VCAM-1 dan E-selectin dan MCP-1 yang terlibat pada adesi dan inflamasi sel. Angiotensin II juga *memproduksi autocrine growth*

factor seperti TGF dan PDGF, *stimulating cellular hypertrophy*. TGF, PDGF dan *stimulating cellular hypertrophy* akan menyebabkan peningkatan ketebalan dinding otot polos melalui sintesis, proliferasi, migrasi otot polos sehingga memperberat aterosklerosis.^{39,45}

Stres oksidatif pada hipertensi akan memacu oksidasi LDL-C yang kemudian akan ditangkap sel busa membentuk inti plak. Hal ini juga akan memfasilitasi adesi monosit ke endotel. LDL-C akan mengalami glikosilasi yang kemudian akan berperan pada terbentuknya sel busa. Formasi ini bersifat imunogenik dan memacu agregasi platelet.

LDL-C yang teroksidasi tidak dikenal oleh reseptor sehingga ditangkap oleh makrofag. Makrofag menjadi besar sekali kemudian migrasi ke endotel menjadi inti lipid dari plak. Inti lipid ini sangat toksik terhadap endotel dan merusak, menyebabkan meningkatnya ekspresi *endotel derive adhesion* sehingga endotel menjadi merah dan lengket. Hal ini memfasilitasi migrasi monosit ke tunika intima pada proses aterogenesis.^{44,45}

2.4. Ketebalan Tunika Intima Media

Peningkatan ketebalan tunika intima media (IMT) arteri karotis dihubungkan dengan peningkatan risiko infark miokard dan stroke pada orang dewasa tanpa adanya riwayat penyakit kardiovaskuler. IMT arteri karotis komunis dan arteri karotis interna diatas 1,18 mm dan 1,81 mm dihubungkan dengan suatu kejadian vaskuler setelah lebih dari 6 tahun. IMT arteri karotis komunis > 0,87 mm dan IMT arteri karotis interna > 0,9 mm akan meningkatkan

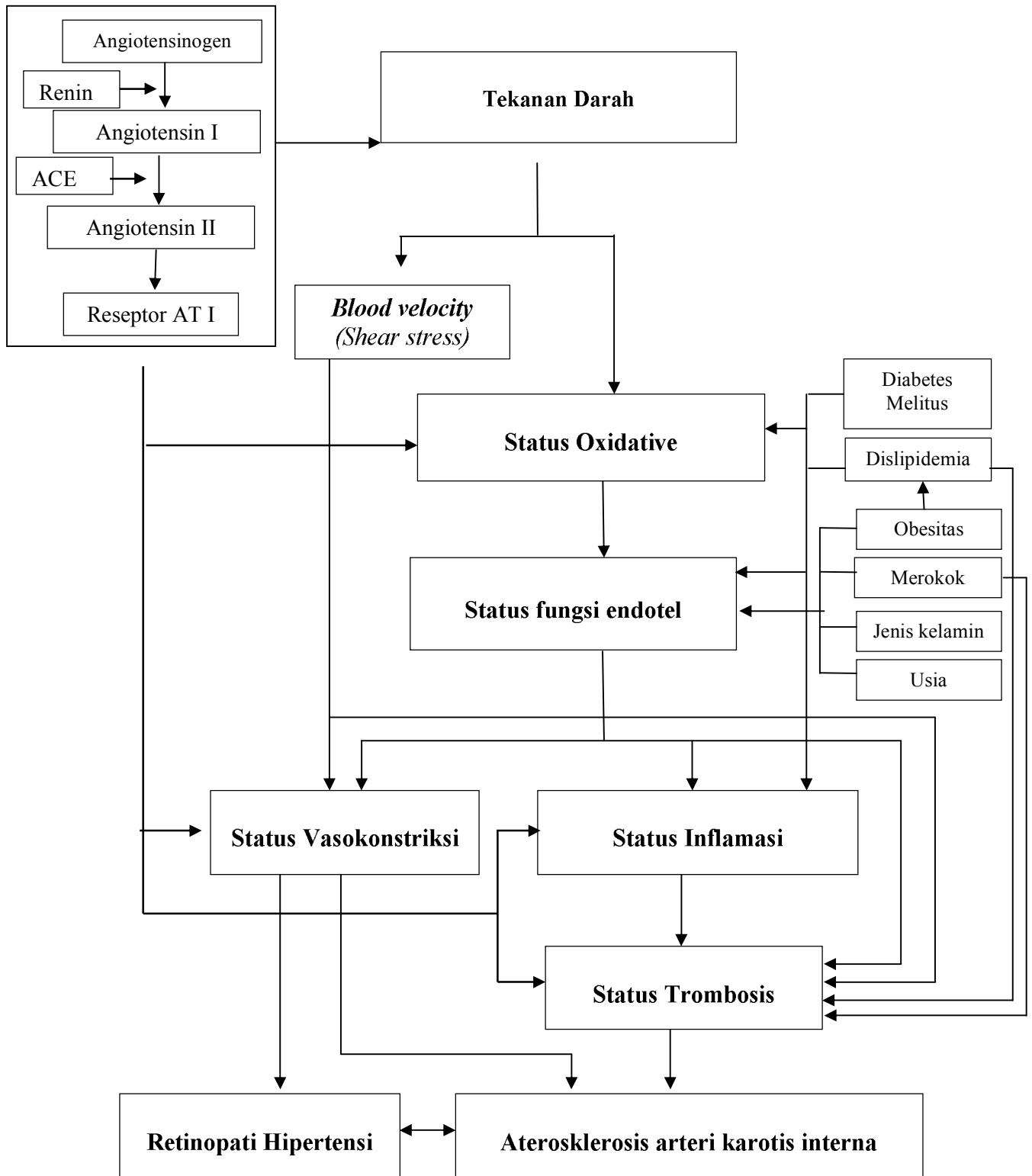
risiko gangguan vaskuler dinyatakan dalam studi kardiovaskuler. Risiko terjadinya penyakit vaskuler meningkat 27% untuk setiap peningkatan 0,2 mm pada IMT arteri karotis komunis. Risiko ini meningkat 30% untuk setiap peningkatan 0,55 mm.⁴⁹

IMT pada orang dewasa antara 0,5-1,0 mm, meningkat dengan bertambahnya usia, secara umum IMT lebih tebal pada laki-laki. Peningkatan ketebalan tunika intima-media pada arteri karotis komunis, rata-rata sekitar 0,04-0,05 mm per tahun.³⁹ Ketebalan tunika intima-media pada arteri karotis komunis berhubungan dengan faktor risiko pada stroke. Ketebalan tunika intima media pada bifurkasio dan adanya plak berhubungan langsung dengan penyakit jantung koroner. Ketebalan tunika intima media kurang dari 1 mm masih dapat dianggap normal.⁵⁰

Ultrasonografi Karotis Duplex adalah alat diagnostik yang dapat digunakan untuk mengukur ketebalan tunika intima media arteri karotis, dapat dipercaya dengan teknik sesuai, tidak mempunyai risiko radiasi, dan mempunyai risiko yang lebih sedikit dibanding angiografi konvensional. Dengan alat ini dapat dilihat adanya stenosis, vasospasme, kelainan pembuluh darah, pembuluh darah ekstrakranial (arteri karotis).⁴⁹

Pengukuran ketebalan tunika intima media (*intima media thickness*-IMT) dihubungkan dengan suatu risiko stroke.⁴³ Penelitian yang berbeda menunjukkan hubungan antara peningkatan IMT dengan merokok, hiperkolesterolemia, hipertensi dan peningkatan usia.⁵¹

2.5. Kerangka Teori



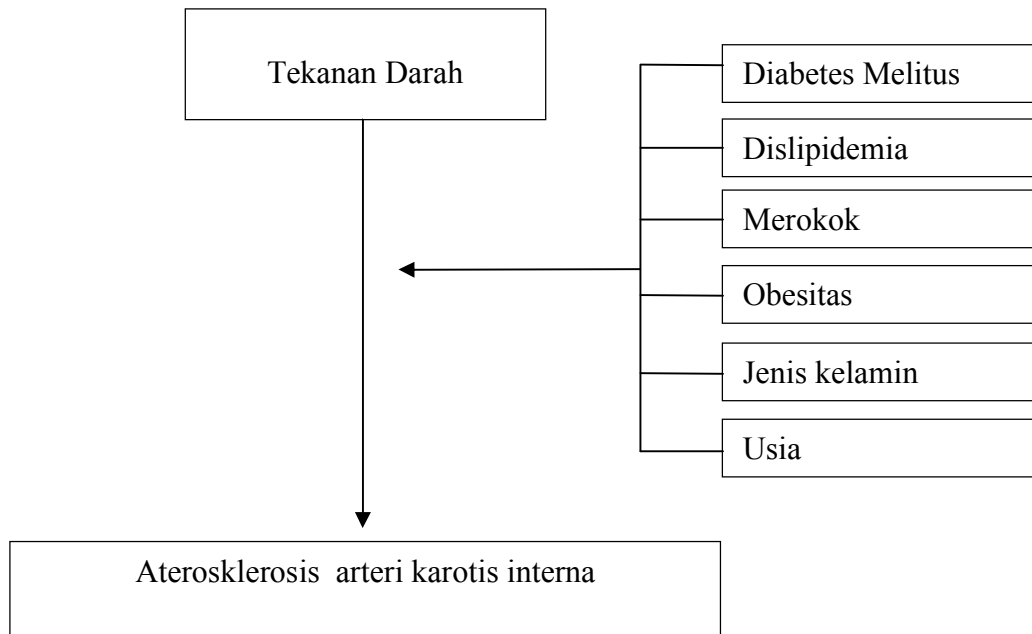
Gambar 3. Kerangka teori

Keterangan kerangka teori

Faktor risiko pada pasien pasca stroke iskemik antara lain tekanan darah tinggi, umur, jenis kelamin, diabetes melitus, merokok, obesitas, dislipidemia dapat memicu atau memperberat disfungsi endotel yang telah terjadi. Disfungsi endotel akan memicu terjadinya vasokonstriksi, inflamasi dan trombosis pada vaskuler yang pada akhirnya menyebabkan terjadi aterosklerosis.

Penelitian ini akan melihat pengaruh hipertensi kronis terhadap terjadinya aterosklerosis diukur dari ketebalan tunika intima media arteri karotis interna. Faktor-faktor lain yang berhubungan dengan risiko aterosklerosis, yang dapat menjadi faktor perancu penelitian ini seperti diabetes melitus, dislipidemia, merokok, obesitas, jenis kelamin dan usia akan dikendalikan dengan statistik.

2.6. Kerangka Konsep



Gambar 4. Kerangka konsep

2.7. Hipotesis

Terdapat hubungan hipertensi kronis dengan kejadian aterosklerosis arteri karotis interna pada pasien pasca stroke iskemik.