

BAB II
TINJAUAN PUSTAKA, KERANGKA TEORI,
KERANGKA KONSEP, DAN HIPOTESIS

2.1 Aterosklerosis

2.1.1 Struktur Dinding Pembuluh Darah Arteri

Struktur dinding arteri terdiri dari tiga lapisan atau tunika, yaitu:

1) Tunika intima

Lapisan terdalam dari lumen sampai ke lamina elastika interna. Terdiri atas endotel dan lapisan subendotel. Endotel membatasi dan berkontak langsung dengan aliran darah. Sel endotel dilapisi oleh glikoprotein yang berfungsi mencegah terjadinya bekuan darah. Lapisan subendotel atau lamina basalis terdiri dari lamina rara yang tersusun atas glikoprotein laminin dan lamina densa yang tersusun oleh kolagen tipe IV. Lamina basalis berfungsi untuk regenerasi endotel, permeabilitas pembuluh darah, dan memperkuat dinding pembuluh darah.²⁵⁻²⁷

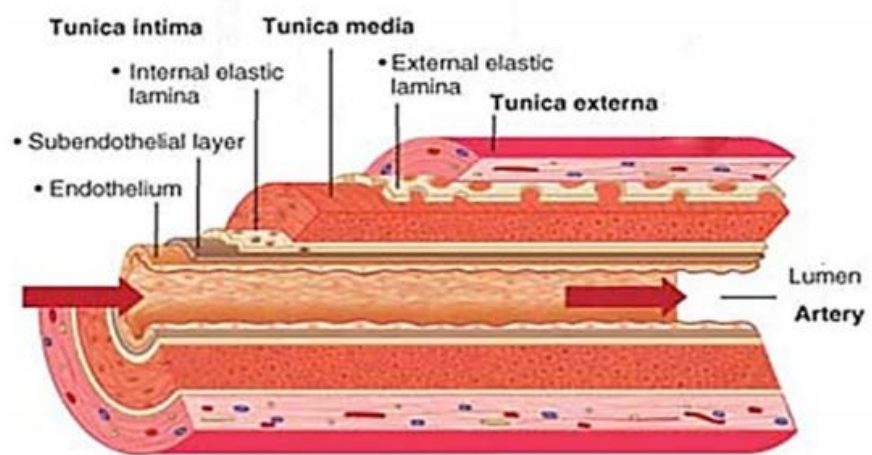
2) Tunika media

Lapisan tengah ini meluas dari lamina elastika interna sampai ke lamina elastika eksterna. Tunika media terdiri dari otot polos, serabut elastin, dan kolagen. Pada arteri besar (tipe elastis), tunika media didominasi oleh serabut elastin dan kolagen; sedangkan pada

arteri sedang (tipe muskuler), otot polos merupakan komponen utama pada tunika media.^{25, 26}

3) Tunika adventitia

Merupakan lapisan terluar dinding pembuluh darah, dimulai dari lamina elastika eksterna dan berbatasan langsung dengan jaringan ikat perivaskular. Pada pembuluh darah besar terdapat vasa vasorum yang memberikan nutrisi ke tunika adventitia dan media, serta saraf yang mengatur regulasi fungsi otot polos tunika media dan berperan dalam vasokonstriksi dan vasodilatasi pembuluh darah. Lapisan ini sebagian besar tersusun oleh jaringan ikat kolagen longgar.²⁵⁻²⁷



Gambar 1. Struktur Dinding Pembuluh Darah Arteri²⁶

2.1.2 Definisi Aterosklerosis

Aterosklerosis merupakan suatu proses inflamasi kronik yang diikuti oleh proses *remodelling* dari dinding arteri. Hal ini ditandai

dengan adanya disfungsi endotel, inflamasi vaskuler, dan akumulasi lipid, kolesterol, kalsium, fibrin, serta debris seluler pada tunika intima arteri. Penimbunan ini menyebabkan timbulnya plak sehingga terjadi obstruksi pembuluh darah dan penurunan suplai oksigen ke jaringan yang divaskularisasi oleh arteri tersebut. Aterosklerosis merupakan salah satu bentuk arteriosklerosis yang sering dijumpai. Arteriosklerosis adalah istilah umum dari penebalan dan hilangnya elastisitas dinding pembuluh darah arteri.³

2.1.3 Faktor Risiko Aterosklerosis

Etiologi proses aterosklerosis sendiri belum diketahui secara pasti, namun terdapat beberapa faktor risiko yang diduga berpengaruh terhadap timbulnya aterosklerosis. Faktor risiko aterosklerosis dapat dibagi menjadi faktor risiko yang dapat dimodifikasi dan faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi.^{28, 29}

Faktor risiko yang dapat dimodifikasi, antara lain adalah

1) Merokok

Rokok mengandung bahan berbahaya, seperti nikotin dan tar yang merupakan sumber stres oksidatif. Kedua bahan ini dapat menyebabkan kerusakan endotel, menurunkan kadar *High Density Lipoprotein* (HDL), dan meningkatkan kadar trigliserida, kolesterol total, *Low Density Lipoprotein* (LDL), viskositas darah, aktivitas trombosit, dan faktor pembekuan darah. Merokok juga dapat meningkatkan aktivitas saraf simpatis.³⁰

2) Hipertensi

Tekanan darah sistolik lebih prediktif untuk menentukan risiko pada individu dengan usia di atas 60 tahun, sedangkan tekanan darah diastolik lebih prediktif pada usia kurang dari 50 tahun. Pada usia 50-60 tahun, nilai prediksi risiko aterosklerosis keduanya cenderung sama. Hipertensi berhubungan dengan disfungsi endotel yang akan menurunkan kadar *nitric oxide* (NO), efeknya adalah peningkatan inflamasi dan koagulasi, serta penurunan respon vasodilatasi pembuluh darah.³¹

3) Diabetes Mellitus (DM)

Komplikasi utama DM berkaitan dengan penyakit vaskuler. Komplikasi mikrovaskuler berhubungan dengan keadaan hiperglikemia pada DM tipe 1; sedangkan komplikasi makrovaskuler, yaitu aterosklerosis berhubungan dengan keadaan hiperglikemia dan resistensi insulin pada DM tipe 2.³²

4) Dislipidemia

Aterosklerosis disebabkan oleh timbunan plak kolesterol sehingga dengan meningkatnya kadar kolesterol total darah, trigliserida, dan kolesterol non-HDL (LDL) akan meningkatkan terjadinya risiko aterosklerosis, sedangkan HDL memiliki efek protektif.³³

5) Obesitas

Kelebihan berat badan merupakan salah satu faktor predisposisi timbulnya hipertensi, DM, dan hiperlipidemia. Individu dengan indeks massa tubuh, lingkar pinggang, dan rasio lingkar pinggang-panggul yang tinggi lebih rentan mengalami aterosklerosis.²⁹

6) Kurang Aktivitas Fisik

Aktivitas fisik merupakan faktor risiko independen, hanya 60% efek menguntungkan dari olahraga yang berkontribusi terhadap perubahan dari faktor risiko lainnya (hipertensi, dislipidemia, obesitas, resistensi insulin, dan lain-lain).^{28, 29}

Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi, antara lain adalah

1) Usia

Untuk pria, peningkatan risiko aterosklerosis dimulai sejak usia 45 tahun ke atas, sedangkan untuk wanita pada usia di atas 55 tahun atau setelah menopause.²⁹

2) Jenis Kelamin

Aterosklerosis lebih banyak diderita oleh pria dibandingkan wanita karena adanya pengaruh hormon estrogen. Namun setelah usia menopause, risiko pria dan wanita menjadi sama.²⁹

3) Genetik

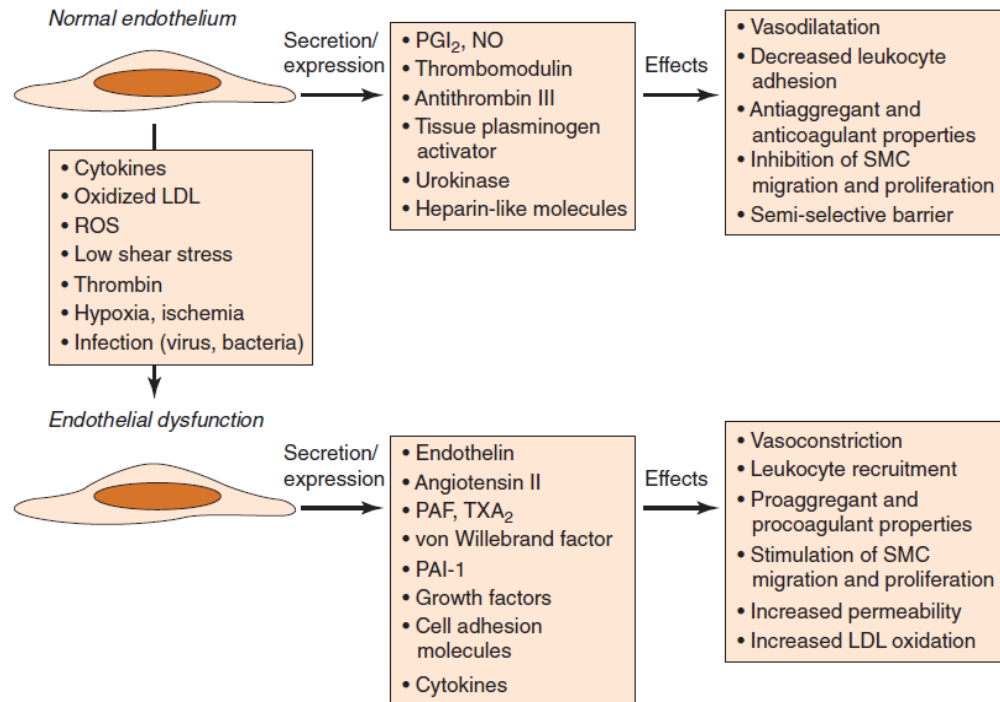
Individu yang memiliki riwayat keluarga menderita penyakit jantung dan pembuluh darah pada usia muda (untuk pria usia kurang dari 55 tahun, sedangkan untuk wanita pada usia kurang dari 65 tahun), maka individu tersebut tergolong risiko tinggi akan mengalami aterosklerosis.^{28, 29}

2.1.4 Patogenesis

Terdapat beberapa hipotesis yang menjelaskan patogenesis proses aterosklerosis, yaitu hipotesis lipid, hipotesis respon terhadap jejas, dan hipotesis monoklonal. Penjelasan mengenai aterosklerosis yang paling diterima adalah hipotesis respon terhadap jejas, namun saat ini aterosklerosis dianggap sebagai penyakit inflamasi kronis sehingga komponen dari sistem imun bawaan dan adaptif berpengaruh dalam progresivitas lesi aterosklerosis.^{34, 35}

Proses aterosklerosis diawali oleh adanya cedera endotel yang disebabkan oleh jejas, yang dapat berupa paparan dari bahan toksik, infeksi, sinyal inflamasi endogen, dan gangguan mekanik. Kerusakan sel endotel juga diakibatkan oleh peningkatan produksi lokal *Reactive Oxygen Species* (ROS) oleh makrofag dan sel-sel endotel sebagai mekanisme pertahanan. Radikal bebas juga mempercepat penguraian NO sehingga kemampuan vasodilatasi pembuluh darah akan terganggu, trombosit lebih mudah teragregasi, peningkatan adhesi

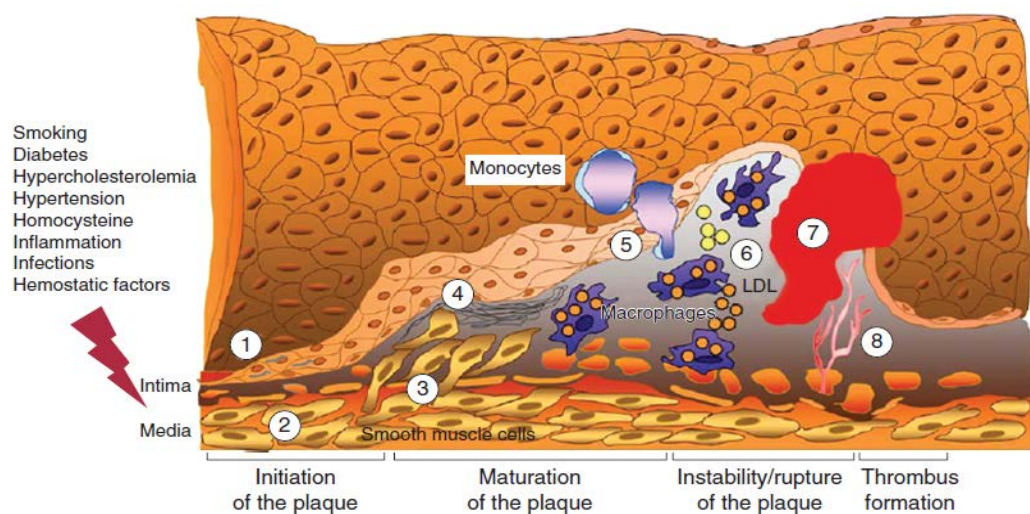
leukosit, memacu proliferasi sel otot polos, dan meningkatkan deposisi LDL.³⁴



Gambar 2. Perubahan Akibat Disfungsi Endotel²⁹

Disfungsi pada endotel ini memungkinkan masuk dan terjadinya retensi LDL di dalam lapisan subendotel dan LDL ini akan mengalami proses oksidasi. Setelah itu, proses aterosklerosis dilanjutkan oleh adhesi trombosit dan pelepasan granula alfa yang akan menyebabkan terjadinya hipertrofi sel otot polos dan merangsang migrasi sel otot polos dari tunika media ke tunika intima. Monosit akan bermigrasi masuk ke dalam lapisan subendotel dan berdiferensiasi menjadi makrofag. LDL yang teroksidasi tersebut akan difagositosis oleh makrofag melalui *scavenger receptor A* (SR-A), seperti CD36

sehingga terbentuk *foam cells* atau sel-sel busa. Setelah makrofag teraktivasi, akan meningkatkan ekspresi SR-A dan replikasi makrofag serta memproduksi sitokin inflamasi. LDL teroksidasi ini berbeda dengan LDL natif karena dapat bersifat kemotaktik ke monosit sehingga semakin meningkatkan jumlah monosit yang masuk ke lapisan subendotel dan akan segera difagosit oleh makrofag.^{34, 36}



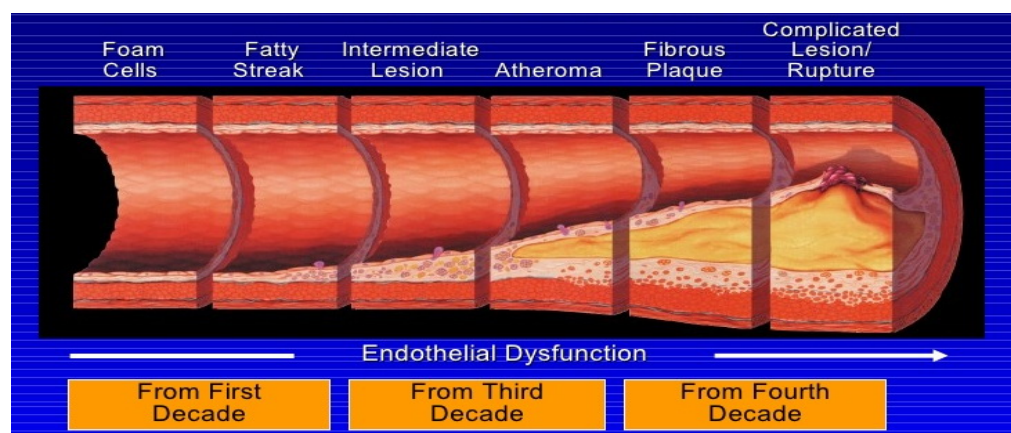
Gambar 3. Evolusi Perubahan Dinding Arteri dan Formasi Plak pada Hipotesis Respon terhadap Jejas²⁹

Tanda awal aterosklerosis adalah *fatty streak* atau garis lemak, sebagai hasil akumulasi fokal *foam cells* di dalam tunika intima dinding pembuluh darah. *Fatty streak* secara fisiologis ditemukan pada anak-anak sejak umur 1 tahun, namun tidak semua *fatty streak* berkembang menjadi lesi fibrotik. *Fatty streak* dapat berlanjut menjadi plak fibrous atau ateroma pada lokasi dimana terjadi jejas endotel. Plak fibrous merupakan penyebab terjadinya manifestasi klinis

aterosklerosis. Plak ini terdiri atas akumulasi monosit, makrofag, sel busa, limfosit T, jaringan ikat, debris, dan kristal kolesterol. Kadar kolesterol LDL yang tinggi menyebabkan semakin banyak LDL yang terakumulasi di dalam lapisan subendotel tunika intima arteri.³⁵

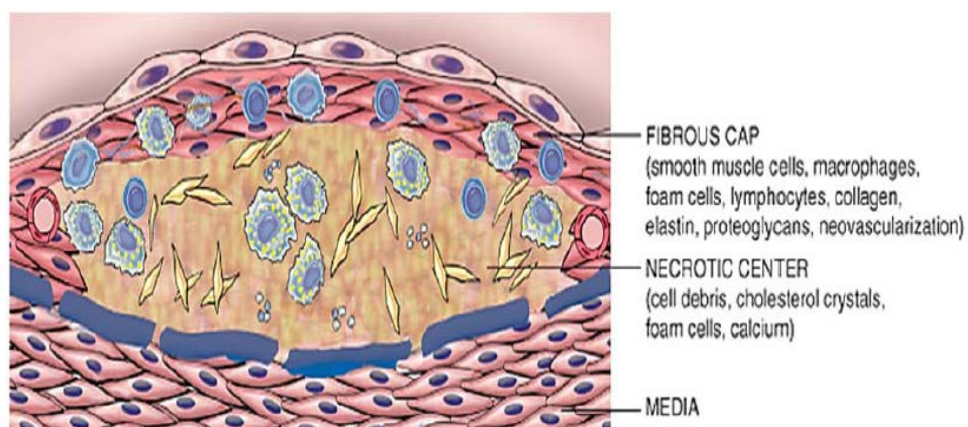
Sel endotel yang mengalami jejas juga akan menghasilkan *Vascular Cell Adhesion Molecule 1* (VCAM-1) yang akan mengikat monosit dan sel T. Oleh pengaruh kemokin lokal yang dihasilkan, sel-sel ini menempel pada endotel dan berpindah ke tunika intima.³⁴

Limfosit T berinteraksi dengan makrofag dan menimbulkan inflamasi kronik. Hal ini akan semakin menstimulasi makrofag, sel endotel dan sel otot polos untuk melepaskan *growth factors* yang menyebabkan proliferasi sel otot polos dan sintesis matriks ekstraseluler. Proliferasi sel otot polos dan deposisi matriks ekstraseluler mengubah *fatty streak* menjadi ateroma matur dan berkontribusi terhadap pertumbuhan lesi aterosklerosis yang progresif.³⁶



Gambar 4. Progresivitas Lesi Aterosklerosis²⁹

Plak aterosklerosis terdiri atas *fibrous cap* dan *necrotic core*. *Fibrous cap* berisi sel otot polos, makrofag, *foam cells*, kolagen, elastin, sel limfosit T, dan proteoglikan; sedangkan *necrotic core* mengandung kristal kolesterol, debris sel yang mati, *foam cells*, fibrin, dan kalsium.^{34, 37}



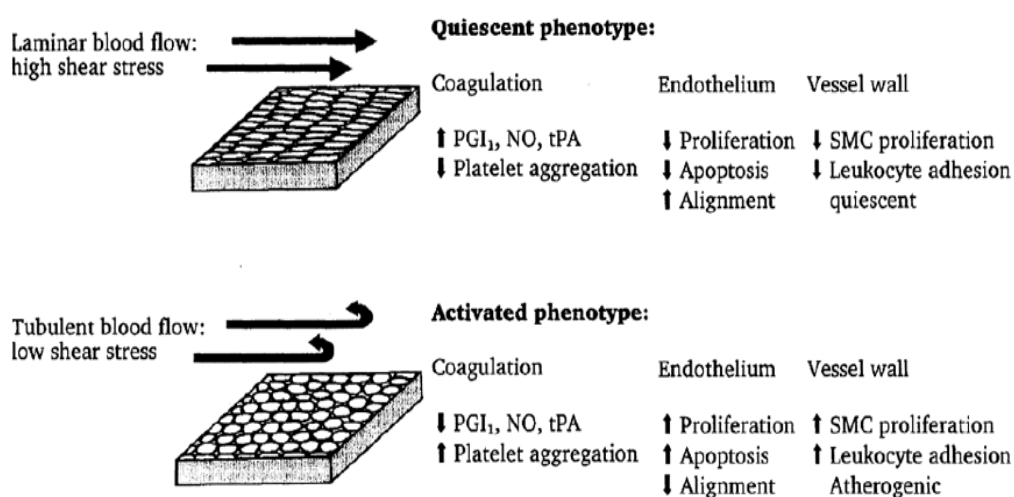
Gambar 5. Morfologi Plak Aterosklerosis³⁸

Letak lesi aterosklerosis bukan tanpa alasan. Faktor hemodinamik, yaitu *shear stress* ternyata berpengaruh terhadap lokasi terjadinya aterosklerosis. Area dengan aliran darah laminar (*high shear stress*) pada umumnya resisten terhadap pembentukan ateroma, sebaliknya area dengan aliran darah turbulen (*low shear stress*) lebih rentan terhadap aterosklerosis.^{34, 39}

Elemen respon terhadap *shear stress* terdapat pada regio promoter dari beberapa gen ateroprotektif, salah satunya adalah gen eNOS. *High shear stress* meningkatkan aktivitas eNOS dan produksi NO sehingga menyebabkan sel endotel lebih tromboresisten dan mengurangi migrasi sel otot polos. NO juga mereduksi ekspresi gen VCAM-1 melalui mekanisme

inhibisi *nuclear factor* κ B (NF- κ B). Area dengan *shear stress* yang lebih tinggi memiliki reaksi antiinflamasi dan antioksidan sehingga mengurangi adhesi leukosit karena adanya ekspresi enzim *superoxide dismutase* yang mampu mereduksi stres oksidatif melalui proses katabolisme superoksida anion O_2^- yang sangat reaktif.^{40, 41}

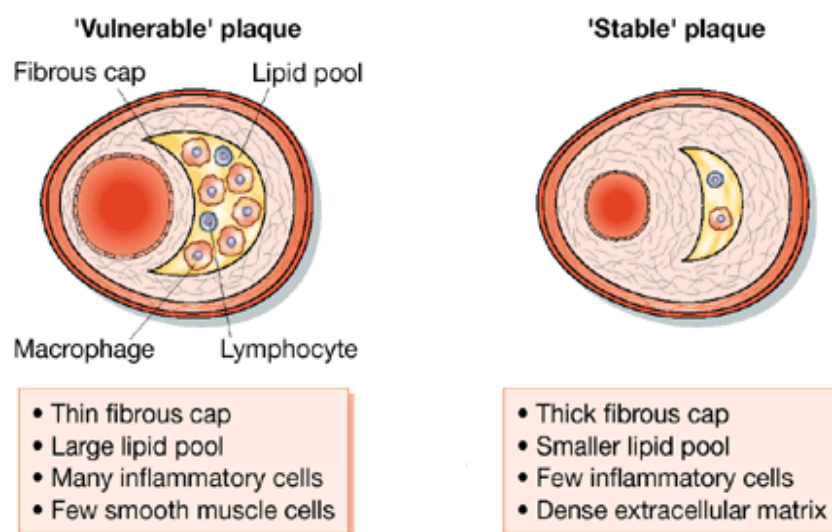
Area dengan *low shear stress* dan aliran darah turbulen lebih rentan terhadap aterosklerosis. Oleh karena itu, plak aterosklerosis khas terjadi pada daerah percabangan pembuluh darah, bifurkasio, pembuluh yang berkelok-kelok, daerah di mana terdapat perubahan kecepatan dan arah aliran darah yang tiba-tiba. Daerah ini memiliki ciri-ciri waktu kontak antara partikel dengan lumen pembuluh darah yang lebih lama sehingga dapat terjadi deposisi lipid. Pembuluh darah dengan karakteristik tersebut adalah arteri karotis, koronaria, cabang besar aorta thorakalis dan abdominalis, serta pembuluh darah besar ekstremitas bawah.³⁴



Gambar 6. Pengaruh *Shear Stress* terhadap Endotel Pembuluh Darah³⁴

2.1.5 Patofisiologi

Plak aterosklerosis dibagi menjadi 2 kategori, yaitu stabil dan tidak stabil. Plak aterosklerosis yang stabil memiliki *fibrous cap* yang tebal, kaya akan matriks ekstraseluler dan sel otot polos, serta *lipid core* yang kecil. Sementara itu, plak aterosklerosis yang tidak stabil memiliki *fibrous cap* yang tipis serta terdapat trombus, kaya akan makrofag, serta memiliki *lipid core* yang besar sehingga biasanya lemah dan mudah ruptur. Pertumbuhan plak aterosklerosis mengakibatkan *remodelling* vaskuler, penyempitan lumen yang progresif, dan aliran darah yang abnormal.⁴²



Gambar 7. Perbandingan Komposisi Plak Stabil dan Tidak Stabil³⁴

Fibrous cap tersebut memisahkan lesi dari lumen arteri. Mediator inflamasi dapat mempengaruhi integritas *fibrous cap*. Plak yang tidak stabil akan menjadi lebih mudah ruptur apabila terdapat banyak sel-sel

inflamasi dan matriks *metalloproteinase*. Interferon gamma yang dihasilkan sel T menghambat proliferasi sel otot polos dan sintesis kolagen, makrofag yang teraktivasi dapat memproduksi matriks *metalloproteinase* yang dapat menguraikan kolagen sehingga menyebabkan plak menjadi lebih mudah ruptur.⁴²

Ruptur dari *fibrous cap* menyebabkan material trombogenik, seperti kolagen, terpapar sirkulasi. Hal ini akan menginduksi pembentukan trombus dalam lumen. Seringnya trombus yang terbentuk akan lepas dan ikut aliran darah dan akan menyumbat pembuluh darah yang lebih kecil dan menyebabkan tromboembolisme. Apabila trombus tidak lepas, lesi aterosklerosis kronis yang meluas dapat menyebabkan penutupan total lumen pembuluh darah dan menyebabkan iskemia hingga infark jaringan yang didarahnya.^{34, 42}

Keberadaan plak aterosklerosis juga memacu pertumbuhan jaringan mikrovaskuler pada pembuluh darah yang dikenal sebagai vasa vasorum. Pembuluh darah mikro ini rentan pecah dan menyebabkan *intraplaque hemorrhage*. Hal ini semakin menambah progresivitas aterosklerosis, memperluas lesi, memperbesar plak, dan meningkatkan destabilisasi plak aterosklerosis.³⁴

2.1.6 Manifestasi Klinis

Aterosklerosis dapat mengenai seluruh arteri dalam sistem sirkulasi tubuh. Oleh karena itu, berdasarkan lokasi arteri yang mengalami aterosklerosis dapat menimbulkan manifestasi klinis yang berbeda-beda, contohnya:

- 1) Penyakit Jantung Koroner
- 2) Penyakit Arteri Perifer
- 3) Penyakit Arteri Karotis (penyakit serebrovaskuler)⁴

2.2 Penyakit Jantung Koroner

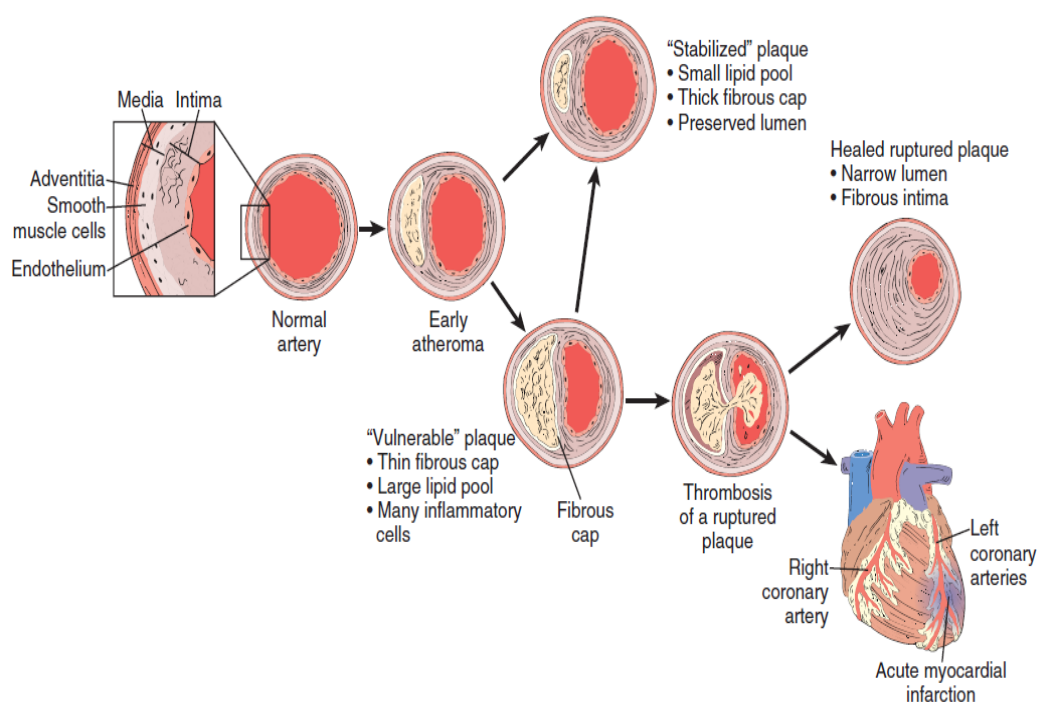
2.2.1 Definisi

PJK adalah penyakit yang ditandai oleh adanya plak aterosklerosis pada arteri koronaria yang mendarahi otot jantung. Hal ini mengakibatkan berkurangnya aliran darah ke otot jantung. Derajat keparahan sumbatan akan memengaruhi gejala yang timbul.⁴³

2.2.2 Etiologi dan Faktor Risiko

PJK disebabkan oleh proses aterosklerosis, tetapi dapat juga diakibatkan oleh adanya vasospasme dari arteri koronaria. PJK lebih sering disebabkan oleh proses aterosklerosis daripada vasospasme. Arteri koronaria merupakan salah satu lokasi rentan terjadinya aterosklerosis.⁴⁴

Faktor risiko PJK sama seperti faktor risiko aterosklerosis. Selain faktor risiko yang telah disebutkan sebelumnya, kadar *high sensitivity C-Reactive Protein* (hs-CRP), homosistein, fungsi koagulasi darah, dan viskositas darah juga mempengaruhi kejadian PJK. Adanya plak aterosklerosis akan mengurangi aliran darah ke otot jantung, plak aterosklerosis ini dapat ruptur dan memacu agregasi trombosit sehingga terbentuk bekuan darah yang dapat memperparah sumbatan lumen arteri bahkan sampai seluruh lumen dapat terblokade.^{34, 45}



Gambar 8. Perjalanan Penyakit Jantung Koroner³⁴

Karena aterosklerosis merupakan penyakit sistemik dan dapat mengenai beberapa lokasi arteri tertentu, individu dengan penyakit

arteri perifer dan penyakit serebrovaskuler (stroke) memiliki faktor risiko lebih tinggi dapat menderita PJK.^{4, 34, 46}

2.2.3 Klasifikasi

Penyakit jantung koroner dapat diklasifikasikan sebagai berikut:

- 1) Angina pectoris stabil
- 2) Sindroma Koroner Akut (SKA), terdiri dari:
 - Angina pectoris tidak stabil
 - *ST segment Elevation Myocardial Infarction* (STEMI)
 - *Non ST segment Elevation Myocardial Infarction* (NSTEMI)

Angina pectoris stabil terjadi apabila terdapat plak aterosklerosis pada arteri koronaria, gejala akan timbul apabila sumbatan telah mencapai sekitar 50-70% dari lumen arteri. Apabila plak tersebut ruptur dan terjadi pembentukan trombus, maka akan mengakibatkan timbulnya SKA. Untuk membedakan ketiganya perlu dilakukan pemeriksaan elektrokardiografi (EKG). Jika ditemukan elevasi segmen ST, maka disebut sebagai STEMI. Apabila tidak ditemukan elevasi segmen ST atau terdapat depresi segmen ST perlu dilakukan pemeriksaan enzim jantung, seperti troponin atau Creatine Kinase MB (CK-MB). Kadar enzim jantung yang meningkat merupakan tanda dari NSTEMI. Pada angina pectoris tidak stabil, kadar enzim jantungnya normal.^{45, 47}

Berdasarkan derajat sumbatan, dapat diklasifikasikan menjadi:

- 1) PJK signifikan : stenosis pada arteri koronaria $\geq 50\%$
- 2) PJK tidak signifikan : stenosis pada arteri koronaria $< 50\%$ ¹⁴

2.2.4 Gejala

Gejala yang timbul, yaitu adanya nyeri dada. Sifat nyerinya biasanya tumpul, seperti tertindih beban berat atau seperti terbakar. Lokasi nyeri biasa retrosternal dapat menjalar ke lengan kiri, leher, rahang, pundak, punggung, epigastrium serta tidak dipengaruhi posisi dan respirasi. Nyeri dada ini biasanya muncul setelah melakukan aktivitas dan menghilang dengan istirahat atau pemberian nitrat. Hal ini terjadi karena adanya ketidakseimbangan antara suplai dan kebutuhan oksigen dari otot jantung. Faktor-faktor yang dapat meningkatkan kebutuhan otot jantung adalah kenaikan detak jantung, peningkatan kontraktilitas, dan regangan dinding otot jantung. Menurunnya suplai ke otot jantung dipengaruhi oleh adanya sumbatan arteri koronaria, obstruksi mikrovaskuler, berkurangnya kadar hemoglobin, penurunan perfusi, dan penurunan PaO₂. Perlu diketahui bahwa suplai ke otot jantung tidak dapat ditingkatkan lagi sehingga pada saat beraktivitas, akan terjadi peningkatan kebutuhan oksigen dari sel otot jantung dibandingkan saat istirahat sehingga akan timbul nyeri dada.^{10, 48}

Pada angina pectoris stabil, nyeri dada biasanya khas, yaitu durasinya kurang dari 5 menit, dipengaruhi aktivitas, dan segera berkurang dengan istirahat atau pemberian nitrat. Jika sumbatan bertambah parah, nyeri dada akan meningkat durasinya dan dapat terjadi penurunan ambang batas (dahulu nyeri dada timbul apabila

menaiki tangga tiga lantai, sekarang baru menaiki tangga satu lantai sudah timbul nyeri dada). Pada SKA, nyeri dada biasanya durasinya lebih lama (20 menit), terjadi tiba-tiba, dan tidak membaik dengan istirahat atau pemberian nitrat.^{45, 47}

2.2.5 Epidemiologi

Di dunia, penyakit jantung dan pembuluh darah menyebabkan lebih dari 17 juta kematian setiap tahunnya (sekitar 30,8% dari seluruh kematian). 80% dari penyakit jantung dan pembuluh darah berasal dari negara berkembang. Diperkirakan pada tahun 2030, jumlahnya dapat mencapai 23,6 juta. Penyakit jantung dan pembuluh darah merupakan penyebab kematian tertinggi di dunia.^{6, 7}

Pada tahun 2012, 7 juta kematian di dunia disebabkan oleh PJK.^{8, 9} Pada tahun 2014, menurut AHA terdapat sekitar 15,4 juta orang berusia lebih dari 20 tahun yang menderita PJK.¹¹ Di Indonesia, pada tahun 2013 prevalensi PJK mencapai 1,5% atau sekitar 2.650.340 penduduk terkena PJK. Prevalensinya meningkat sejak usia 45 tahun pada pria dan setelah menopause pada wanita.¹²

2.3 Penyakit Arteri Perifer

2.3.1 Definisi

Penyakit Arteri Perifer secara luas didefinisikan sebagai penyempitan dan pengerasan arteri perifer yang mendarahi tungkai, lengan, kepala, dan organ intraabdomen yang akan mengakibatkan

penurunan aliran darah ke lokasi tersebut. Penyakit arteri perifer paling sering mengenai arteri pada ekstremitas bawah.⁴⁹

2.3.2 Etiologi dan Faktor Risiko

Penyakit arteri perifer paling sering disebabkan oleh adanya proses aterosklerosis, seperti pada PJK. Timbulnya plak yang terdiri dari timbunan lipid, kolesterol, debris seluler, kalsium, dan fibrin pada dinding arteri perifer. Plak tersebut dapat terus menumpuk sehingga dapat menyebabkan berkurangnya aliran darah secara signifikan. Apabila plak ini ruptur, akan menginisiasi terbentuknya bekuan darah yang akan semakin memperparah penyempitan arteri sampai terjadi blokade seluruh lumen pembuluh darah.⁴⁶

Faktor risiko penyakit arteri perifer sama seperti faktor risiko aterosklerosis. Merokok memiliki hubungan yang sangat erat dengan kejadian penyakit arteri perifer, bahkan merokok lebih berhubungan dengan kejadian penyakit arteri perifer daripada PJK. Merokok juga dapat memperparah tanda dan gejala penyakit ini. Selain itu, DM juga sangat erat kaitannya dengan penyakit arteri perifer. Faktor risiko lain yang dianggap berpengaruh adalah kadar homosistein.^{30, 32, 34}

Penyakit arteri perifer telah diketahui memiliki hubungan dengan penyakit jantung koroner karena keduanya didasari oleh adanya proses aterosklerosis sistemik.⁴ Oleh karena itu, adanya penyakit arteri perifer merupakan prediktor kuat adanya aterosklerosis di tempat lain, misalnya di arteri koronaria.¹⁵

2.3.3 Klasifikasi

Menurut Fontaine, terdapat 4 stadium klinis, yaitu:

- 1) Stadium I : asimptomatik
- 2) Stadium II : klaudikasio intermiten
 - Stadium II a : klaudikasio intermiten setelah berjalan lebih dari 200 meter tanpa nyeri (klaudikasio ringan)
 - Stadium II b : klaudikasio intermiten setelah berjalan kurang dari 200 meter tanpa nyeri (klaudikasio sedang-berat)
- 3) Stadium III : nyeri iskemia saat istirahat
- 4) Stadium IV : ulkus atau gangren

Menurut Rutherford, terdapat 7 kategori klinis, yaitu:

- 1) Kategori 0 : asimptomatik
- 2) Kategori 1 : klaudikasio ringan
- 3) Kategori 2 : klaudikasio sedang
- 4) Kategori 3 : klaudikasio berat
- 5) Kategori 4 : nyeri iskemia saat istirahat
- 6) Kategori 5 : ulkus tetapi tidak lebih dari jari kaki atau hilangnya jaringan lunak minor
- 7) Kategori 6 : ulkus, gangren berat atau hilangnya jaringan lunak mayor⁵⁰

2.3.4 Gejala

Keluhan yang paling sering timbul adalah nyeri otot pada ekstremitas bawah di distal lokasi sumbatan saat sedang berolahraga, berjalan, menaiki tangga (aktivitas fisik). Nyeri ini biasanya hilang dengan istirahat, namun membutuhkan waktu beberapa menit sampai nyerinya hilang. Hal ini dikarenakan pada saat melakukan aktivitas, otot memerlukan suplai aliran darah yang lebih tinggi daripada saat istirahat. Adanya plak aterosklerosis pada arteri akan mengurangi aliran darah ke ekstremitas bawah sehingga pemenuhan kebutuhan yang meningkat saat adanya aktivitas fisik gagal dicapai. Nyeri hilang timbul akibat adanya ketidakseimbangan kebutuhan dan suplai aliran darah ke otot disebut klaudikasio intermiten. Sensasi nyeri, terbakar, dan berat pada otot-otot ekstremitas bawah ini merupakan peringatan bagi otak bahwa bagian tubuh tersebut tidak mendapatkan suplai yang mencukupi. Pasien dengan klaudikasio intermiten memiliki aliran darah yang masih mampu memenuhi kebutuhan oksigen pada saat istirahat. Oleh karena itu, tidak timbul gejala nyeri atau sakit saat istirahat.⁴⁶

Penyakit ini dapat terus menjadi progresif, dalam tahap lanjut dapat terjadi *Critical Limb Ischemia* (CLI). Pasien dengan penyakit arteri perifer yang berat dapat mengalami klaudikasio setelah berjalan walaupun hanya dalam jarak yang pendek dan tidak menghilang dengan istirahat, atau mengalami nyeri hebat ketika istirahat dan berbaring di tempat tidur pada malam hari. Pada kasus yang parah, pasien juga dapat mengalami luka yang tidak sembuh-sembuh atau menyembuh dengan

lambat, ulkus atau gangren pada kaki atau jari kaki, serta penurunan suhu di lokasi yang sakit dibandingkan dengan bagian tubuh lainnya, perubahan warna menjadi pucat, kulit kering dan mudah mengelupas, hiperkeratosis pada plantar pedis, ujung jari atrofi, dan kuku menebal. Perlu diwaspadai juga timbulnya *Acute Limb Ischemia* (ALI).⁴⁶

2.3.5 Epidemiologi

Penyakit ini diderita oleh sekitar 12-14% dari seluruh populasi.⁵¹ Pada tahun 2010, diperkirakan sekitar 202 juta orang di dunia menderita penyakit arteri perifer.⁵² Prevalensinya meningkat seiring dengan bertambahnya usia, terjadi peningkatan prevalensi sekitar 10% pada usia 60-70 tahun dan peningkatan 20% pada usia di atas 75 tahun.⁵³ Sering disertai dengan PJK dan penyakit serebrovaskuler lainnya pada usia lanjut. Prevalensinya sekitar 20-30% lebih tinggi pada penderita DM. Risiko kejadian penyakit arteri perifer meningkat sampai dengan 50% pada individu perokok. Prevalensinya terbanyak pada orang kulit hitam ras non-Hispanik.⁴⁶

Individu yang menderita penyakit ini akan meningkatkan risiko menderita PJK dalam 10 tahun mendatang. Angka morbiditasnya cukup tinggi karena dapat mempengaruhi kualitas hidup penderitanya, namun kematian pada penderitanya lebih sering disebabkan oleh PJK daripada penyakit arteri perifer itu sendiri.^{46, 51}

2.4 Penyakit Arteri Karotis

2.4.1 Definisi

Penyakit arteri karotis adalah penyempitan lumen (stenosis) dan pengerasan dinding arteri karotis. Hal ini diakibatkan adanya plak aterosklerosis di dalam dinding arteri karotis. Sebelum terjadinya plak, terlebih dahulu ditandai adanya penebalan dinding. Terdapat dua arteri karotis komunis, masing-masing satu di sisi kiri dan kanan leher, yang akan bercabang menjadi arteri karotis eksterna dan interna. Arteri karotis eksterna mendarahi wajah, sedangkan arteri karotis interna mendarahi otak bagian depan yang mengatur fungsi bicara, berpikir, sensorik, dan motorik.⁵⁴

2.4.2 Etiologi dan Faktor Risiko

Penyakit arteri karotis disebabkan oleh proses aterosklerosis. Plak aterosklerosis memiliki kecenderungan untuk timbul pada percabangan arteri karotis eksterna dan interna. Lebih sering di proksimal arteri karotis interna, terutama di dinding posterior sinus atau bulbus karotikus menerus sampai ke bagian distal arteri karotis komunis. Hal ini dikarenakan adanya perubahan aliran laminer menjadi turbulen dan stagnansi aliran darah.⁵⁵

Faktor risikonya sama seperti faktor risiko aterosklerosis. Penyakit arteri karotis atau stenosis arteri karotis ekstrakranial dapat menyebabkan terjadinya stroke iskemia. Apabila seseorang menderita penyakit jantung koroner atau penyakit arteri perifer, risiko terjadinya

penyakit arteri karotis dan stroke akan meningkat. Stroke dapat terjadi karena sumbatan plak aterosklerosis menutup lumen arteri karotis sehingga otak tidak mendapat suplai darah (hipoperfusi), selain itu juga dapat terjadi akibat rupturnya plak aterosklerosis sehingga trombosit bergerombol dan membentuk bekuan darah yang menutup lumen arteri. Mekanisme lainnya adalah emboli.⁵⁶

2.4.3 Klasifikasi

Berdasarkan *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial* (NASCET), stenosis arteri karotis diklasifikasikan menjadi 3, yaitu:

- 1) Stenosis derajat ringan : < 50%
- 2) Stenosis derajat sedang (signifikan) : 50-69%
- 3) Stenosis derajat berat (dengan relevansi hemodinamik) : $\geq 70\%$ ⁵⁷

2.4.4 Gejala

Pada tahap awal sering asimtomatis. Penyakit arteri karotis dapat menimbulkan gejala apabila sudah mencapai derajat di mana penyempitan lumen sudah berat atau bahkan tersumbat seluruhnya sehingga terjadi gangguan aliran darah ke otak. Pada pemeriksaan auskultasi dapat terdengar *bruit*.⁵⁴ Gejala yang timbul dapat berupa *Transient Ischemic Attack* (TIA) dan stroke. TIA merupakan tanda peringatan akan terjadinya stroke di kemudian hari, namun stroke

dapat menjadi gejala pertama yang timbul karena hanya sekitar 15% yang diawali oleh TIA.⁵⁶

TIA adalah gangguan aliran darah ke bagian otak tertentu yang sementara, biasanya hanya beberapa menit dan gejala akan menghilang sempurna dalam 24 jam, sedangkan stroke iskemia adalah tersumbatnya aliran darah ke bagian otak tertentu secara permanen. Jaringan otak yang tidak mendapatkan suplai oksigen selama 3-4 menit akan mengalami kematian. Gejala TIA adalah kehilangan penglihatan sementara pada satu mata (*amaurosis fugax*), kesemutan, kelemahan, paralisis pada lengan atau kaki satu sisi, tidak dapat mengontrol gerakan tangan atau kaki, tidak dapat berbicara dengan jelas, dan tidak dapat memahami pembicaraan.^{54, 56}

2.4.5 Epidemiologi

Prevalensi penyakit arteri karotis signifikan 7% pada wanita dan 9% pada pria, sedangkan derajat berat sekitar 3,1% pada seluruh populasi.⁵⁸ Prevalensinya meningkat seiring bertambahnya usia, yaitu 10,5% pada pria dan 5,5% wanita usia di atas 60 tahun.⁵⁶

Menurut AHA, stroke menempati peringkat kedua sebagai penyebab kematian terbanyak di dunia, menyebabkan 11,13% dari seluruh kematian di dunia. Pada tahun 2010, prevalensi stroke sekitar 33 juta dan insidensinya 16,9 juta. Stroke merupakan penyebab utama disabilitas.⁷ Di Indonesia, pada tahun 2013 terdapat 2.137.941 penderita stroke dan prevalensinya sekitar 1,21%.¹²

Sekitar 80% dari seluruh kejadian stroke merupakan stroke iskemia, sedangkan 20% sisanya adalah stroke akibat perdarahan. Tiga perempat stroke iskemia melibatkan sirkulasi anterior, sisanya pada sirkulasi posterior dari arteri vertebrobasiler. 20-30% berhubungan dengan stenosis arteri karotis ekstrakranial dan 5-10% berhubungan dengan aterosklerosis intrakranial.⁵⁶

2.5 Diagnosis Penyakit Jantung Koroner

2.5.1 Angiografi Koroner

Angiografi koroner adalah tindakan memasukkan kateter melalui arteri femoralis atau arteri radialis atau brachialis menuju ke aorta ascendens lalu diarahkan ke ostium arteri koronaria, kemudian menginjeksikan zat kontras untuk memvisualisasikan arteri koronaria dan cabang-cabangnya yang difoto dengan mesin sinar-X khusus (*cardioangiograph*) yang dapat diubah-ubah posisinya. Selain untuk melihat anatomi arteri koronaria, dapat juga digunakan untuk mengukur tekanan dan kadar oksigen dalam ruang-ruang jantung. Pasien biasanya tetap sadar selama prosedur tersebut dilakukan karena hanya menggunakan anestesi lokal pada lokasi insersi kateter. Pemeriksaan ini biasa disebut juga kateterisasi jantung.⁵⁹

Kateterisasi jantung terdiri dari kateterisasi jantung kanan dan kateterisasi jantung kiri. Pemeriksaan angiografi koroner termasuk dalam kateterisasi jantung kiri.⁶⁰ Angiografi koroner merupakan

pemeriksaan baku emas untuk mendeteksi PJK.¹³ Metode diagnosis ini memiliki kelebihan dalam mendiagnosis PJK karena dapat menentukan lokasi, luas, dan derajat keparahan sumbatan arteri koronaria serta adanya sirkulasi kolateral. Kelebihan lainnya adalah prosedur ini dapat digunakan untuk diagnosis sekaligus terapi, yaitu Intervensi Koroner Perkutan (IKP) untuk pemasangan *stent*.⁶¹ Namun pemeriksaan ini memiliki beberapa kekurangan, yaitu bersifat invasif, cukup mahal, terdapat bahaya radiasi, dan biasanya diperlukan imobilisasi ekstremitas 6-8 jam pasca tindakan, serta tidak dapat mendeteksi proses awal aterosklerosis. Selain itu, karena menggunakan zat kontras terkadang tidak semua pasien dapat dilakukan pemeriksaan angiografi koroner.¹³

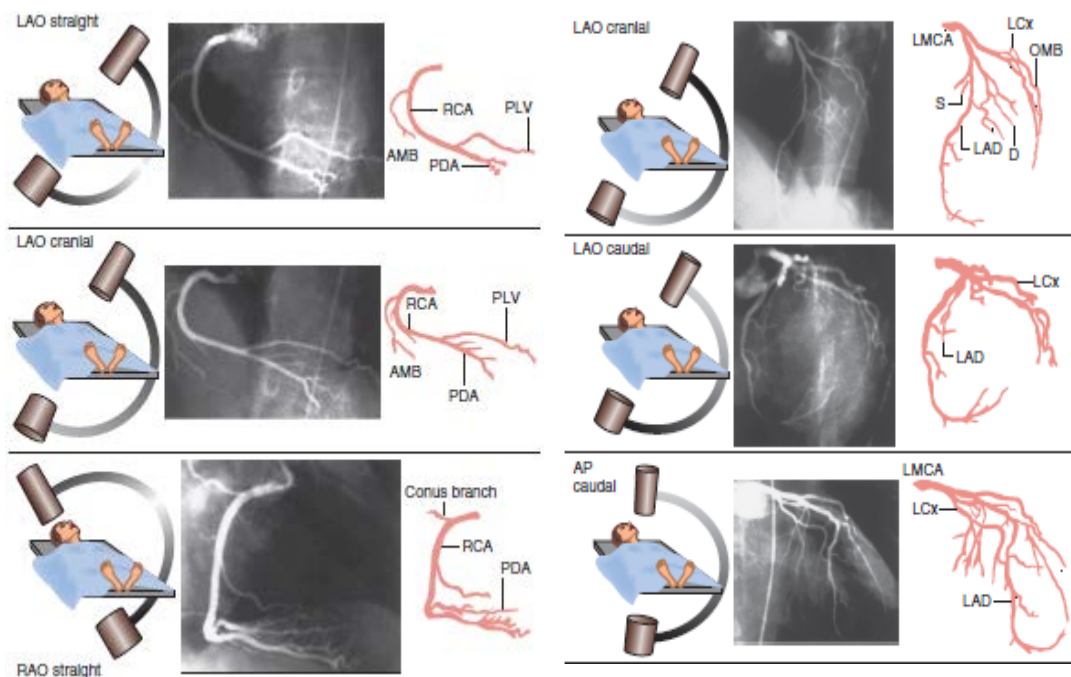
Indikasi kateterisasi jantung secara umum dilakukan untuk beberapa kondisi, yaitu:

- 1) Penyakit jantung koroner yang jelas
- 2) Angina pectoris yang belum jelas penyebabnya
- 3) Angina pectoris tidak stabil
- 4) Infark miokard (STEMI dan NSTEMI)
- 5) Gagal jantung kongestif
- 6) Gambaran EKG abnormal (iskemia dan infark), usia lebih dari 50 tahun, asimtomatik
- 7) *Treadmill test* positif
- 8) Evaluasi Bedah Pintas Arteri Koroner (BPAK)

- 9) Kelainan katup jantung
- 10) Kelainan jantung bawaan
- 11) Kelainan pembuluh darah perifer⁶²

Kontraindikasi pemeriksaan kateterisasi jantung tidak ada yang mutlak, hanya bergantung pada kondisi saat itu, yaitu ibu hamil dengan usia kehamilan kurang dari 3 bulan, infeksi, gagal jantung yang tidak terkontrol, dan alergi berat terhadap zat kontras (mungkin menjadi mutlak). Walaupun tidak terdapat kontraindikasi mutlak, namun terdapat beberapa faktor risiko yang dapat berakibat terjadinya komplikasi, yaitu usia tua, insufisiensi ginjal, DM tidak terkontrol, obesitas, gagal jantung dengan fraksi ejeksi rendah, stroke, infark miokard, dan gangguan koagulasi darah.¹³

Komplikasi yang timbul dapat bervariasi, mulai dari komplikasi minor dengan efek jangka pendek sampai kondisi ireversibel yang mengancam jiwa, antara lain adalah alergi terhadap zat kontras, infeksi dan iskemia pada daerah tempat kateter dimasukkan, nyeri berkepanjangan pada lokasi penusukan, *contrast induced nephropathy*, emboli kolesterol, hematoma, perdarahan retroperitoneal, perdarahan hebat pada ekstremitas, pseudoaneurisma, fistula arteriovena, gangguan irama jantung, hipotensi, infark miokard baru, tamponade jantung, dan lain-lain.¹³



Gambar 9. Pemeriksaan Angiografi Koroner⁶¹

2.5.2 *Multislice Computed Tomography (MSCT)*

Computed Tomography Coronary Angiography (CTCA) adalah pemeriksaan non-invasif yang menggunakan sinar-X untuk melihat keadaan jantung. Cara kerjanya mirip *CT Scan* pada umumnya, namun berbeda dalam hal kecepatan dan kualitas gambar yang dihasilkan. CTCA bekerja dengan sangat cepat dan detail karena memiliki 64 atau lebih detektor yang dapat menghasilkan gambar dengan lebih jelas sehingga disebut *Multidetector* atau *Multislice CTCA* karena dapat mengambil 256 potongan gambar dari jantung dalam satu kali denyutan jantung.^{63, 64}

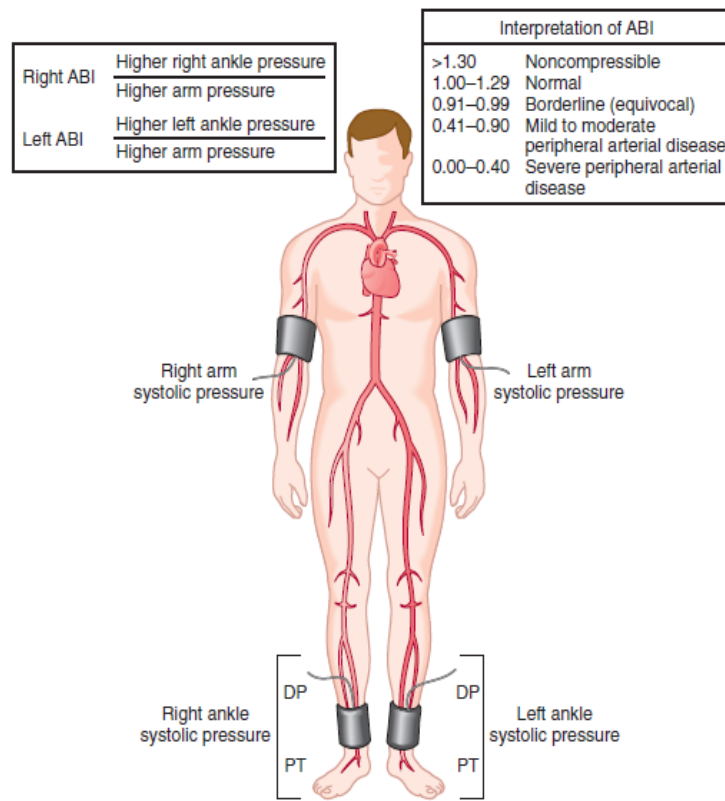
CTCA merupakan pemeriksaan yang cukup menjanjikan untuk mendeteksi sumbatan pada arteri koronaria. Pemeriksaan ini dapat

dilakukan dengan menggunakan kontras untuk melihat hasil BPAK, fungsi ventrikel jantung, dan kelainan jantung kongenital. Apabila tanpa menggunakan kontras, dapat digunakan untuk mengukur kadar kalsium dalam arteri koronaria. Skor kalsium merupakan indikator adanya sumbatan yang belum bergejala dan dapat memprediksi risiko terjadinya serangan jantung.^{65, 66}

Pemeriksaan merupakan metode non-invasif terbaik dan cepat yang ada saat ini untuk mendeteksi PJK. Sensitivitasnya sekitar 90% dan spesifisitasnya 95%, namun memiliki beberapa kekurangan, yaitu adanya bahaya radiasi dan efek samping dari penggunaan bahan kontras, seperti reaksi alergi dan dapat memperburuk fungsi ginjal yang sudah mengalami kelainan sebelumnya.⁶⁷

2.5.3 *Ankle-Brachial Index (ABI)*

ABI adalah tes skrining vaskular non-invasif untuk mengidentifikasi penyakit arteri perifer. ABI dihitung dengan membandingkan tekanan darah sistolik pergelangan kaki (arteri dorsalis pedis atau tibialis posterior) kanan dan kiri dengan tekanan darah sistolik lengan (arteri brachialis). Nilai ABI kurang dari 0,9 menunjukkan adanya penyakit arteri perifer.⁶⁸ Abnormalitas nilai ABI juga berkaitan dengan kejadian PJK signifikan.¹⁶ Nilai ABI kurang dari 0,9 dan *non-compressible* (lebih dari 1,3) berkaitan dengan PJK.^{15, 69} Beberapa penelitian telah dilakukan untuk skrining PJK dengan menggunakan pemeriksaan ABI.^{22, 70, 71}



Gambar 10. *Ankle-Brachial Index*⁴⁶

ABI memiliki sensitivitas dan spesifitas yang tinggi untuk mendiagnosis penyakit arteri perifer signifikan (stenosis lebih dari 50%). Pemeriksaan ini aman, murah, sangat mudah dilakukan, dan tidak terdapat bahaya radiasi.⁷² Keterbatasan ABI antara lain:

- 1) Lokasi pasti dari stenosis atau oklusi tidak bisa ditentukan hanya dengan menggunakan ABI⁴⁶
- 2) ABI dapat meningkat (*non-compressible*) karena adanya kalsifikasi arteri pada pergelangan kaki pasien yang memiliki penyakit diabetes dan gagal ginjal⁶⁹

AHA dan *American Diabetes Association* (ADA) merekomendasikan pengukuran ABI sebaiknya dilakukan pada:

- 1) Individu yang diduga menderita gangguan arteri perifer karena adanya gejala *exertional leg* atau luka yang tidak sembuh
- 2) Usia ≥ 65 tahun
- 3) Usia ≥ 50 yang mempunyai riwayat DM atau merokok⁶⁸

Kontraindikasi untuk dilakukan pengukuran ABI adalah:

- 1) Apabila terdapat rasa sakit luar biasa pada tungkai bagian bawah atau kaki
- 2) Pada kondisi terdapat trombosis vena dalam, yang dapat menyebabkan lepasnya trombus, sebaiknya dirujuk untuk dilakukan tes *duplex ultrasound*
- 3) Nyeri berat terkait dengan luka pada ekstremitas bawah⁷³

ABI diukur dengan menggunakan manset dan *continuous-wave doppler device*. Penyakit arteri perifer signifikan di antara jantung dan lokasi pemasangan manset akan menyebabkan turunnya tekanan sistolik pada lokasi manset dipasang. Pemasangan manset diusahakan serendah mungkin pada tungkai bawah dekat maleolus, diinflasikan sampai melebihi tekanan sistolik, lalu diturunkan perlahan dan *probe Doppler* diletakkan pada arteri tibialis posterior atau arteri dorsalis pedis. Pemeriksaan ini membutuhkan waktu sekitar 20-30 menit.^{46, 74}

Selain menggunakan *doppler*, terdapat metode baru pemeriksaan ABI, yaitu dengan *plethysmography*. Keunggulannya adalah lebih mudah

karena bersifat otomatis, cepat (hanya memerlukan waktu sekitar 3 menit), dan tidak membutuhkan tenaga ahli khusus yang terlatih sehingga dapat lebih mudah digunakan untuk skrining penyakit arteri perifer. Metode ini memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang tidak jauh berbeda dibandingkan *doppler ultrasound*.^{18, 74, 75} Teknik oskilometri (salah satu contoh teknik *plethysmography*) ini mendeteksi oskilasi dari tekanan pada manset saat dikempiskan. Oskilasi pada manset ini disebabkan adanya perubahan volume pada ekstremitas akibat adanya influks darah pada setiap tekanan sistolik. Oskilasi dimulai saat tekanan manset di atas tekanan sistolik dan berlanjut sampai berada di bawah tekanan diastolik. Oskilasi maksimum terjadi pada *mean arterial pressure*.⁴⁶

2.5.4 Carotid Intima-Media Thickness (CIMT)

CIMT adalah pemeriksaan untuk mendeteksi proses aterosklerosis pada arteri karotis dengan cara mengukur ketebalan tunika intima-media dari arteri karotis dengan *B-mode ultrasound*. Penebalan tunika-intima media arteri karotis merupakan pertanda awal terjadinya aterosklerosis. Pemeriksaan ini bersifat non-invasif, bebas radiasi, dan dapat mendeteksi proses aterosklerosis lebih awal.⁷⁶ CIMT diperkirakan dapat mendeteksi proses aterosklerosis di lokasi yang jauh dari arteri karotis.²⁰ Keadaan dinding arteri karotis mencerminkan keadaan arteri koroner, sehingga plak pada arteri karotis dapat menjadi petunjuk adanya aterosklerosis pada pembuluh

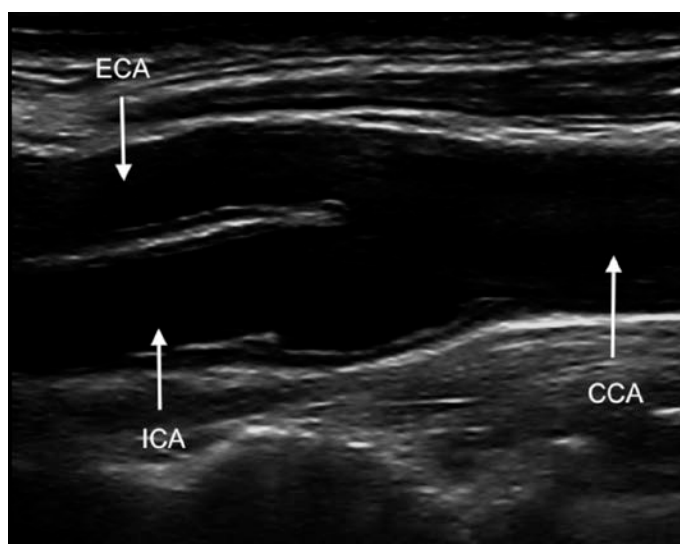
darah koronaria. Peningkatan nilai CIMT diketahui berhubungan dengan PJK.^{17, 21, 77}

American Society for Echocardiography (ASE) dan *Society for Vascular Medicine* (SVM) merekomendasikan pengukuran ketebalan intima-media arteri karotis pada penderita yang memiliki risiko sedang terkena penyakit kardiovaskuler. Menurut ASE, pemeriksaan ini sebaiknya dilakukan pada:

- 1) Seseorang dengan riwayat keluarga menderita penyakit jantung dan pembuluh darah pada usia muda (sebelum 55 tahun untuk pria, sedangkan untuk wanita sebelum usia 65 tahun)
- 2) Usia kurang dari 60 tahun dengan satu faktor risiko yang bukan kandidat dilakukan terapi
- 3) Wanita usia kurang dari 60 tahun dan memiliki paling sedikit 2 faktor risiko penyakit jantung dan pembuluh darah
- 4) Seseorang dengan TIA⁷⁸

Arteri karotis menjadi pilihan pengukuran dibanding arteri lainnya karena berukuran besar, letaknya superfisial, tidak terhalang struktur tulang ataupun bayangan udara, serta jauh dari struktur yang bergerak. Evaluasi arteri karotis ini menggunakan *B-mode ultrasound* resolusi tinggi dengan transduser linear yang berfrekuensi antara 7-10 MHz. Transduser frekuensi tinggi ini dapat memperlihatkan detail anatomi vaskuler termasuk tunika intima dan media dari arteri. Proyeksi longitudinal arteri karotis normal memperlihatkan lapisan dinding

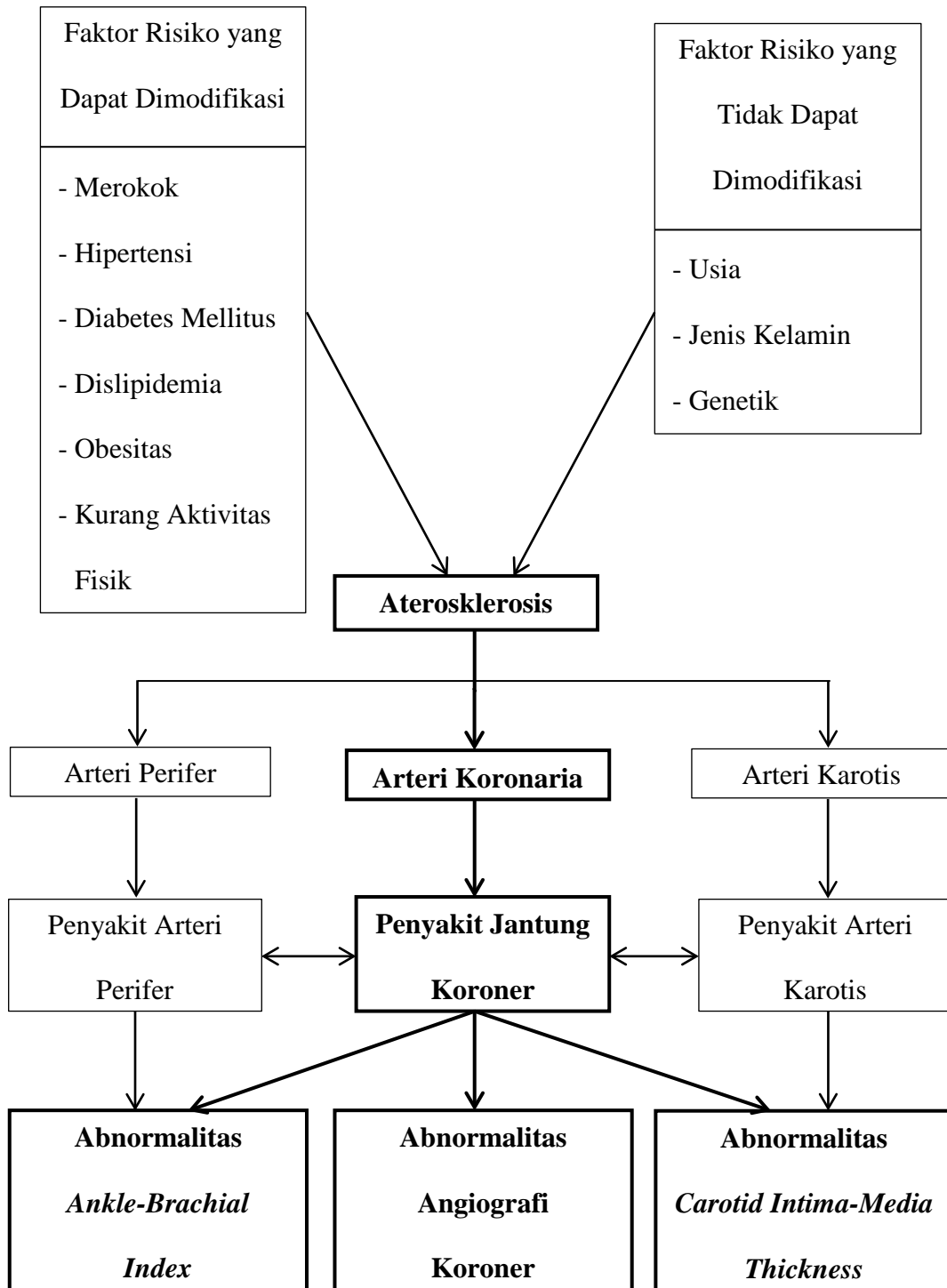
arteri karotis sebagai dua garis *echogenic* yang sejajar, dipisahkan oleh daerah *hipoechoic* atau *anechoic*. *Echo* pertama membatasi lumen pembuluh darah dengan tunika intima, *echo* kedua menggambarkan pertemuan tunika media dan adventitia. Tunika media adalah zona *anechoic* atau *hipoechoic* antara garis-garis *echoic*. Jarak antara dua garis *echoic* dan dipisahkan oleh daerah *hipoechoic* didefinisikan sebagai ketebalan tunika intima-media.⁷⁹



Gambar 11. Tampilan USG Karotis⁸⁰

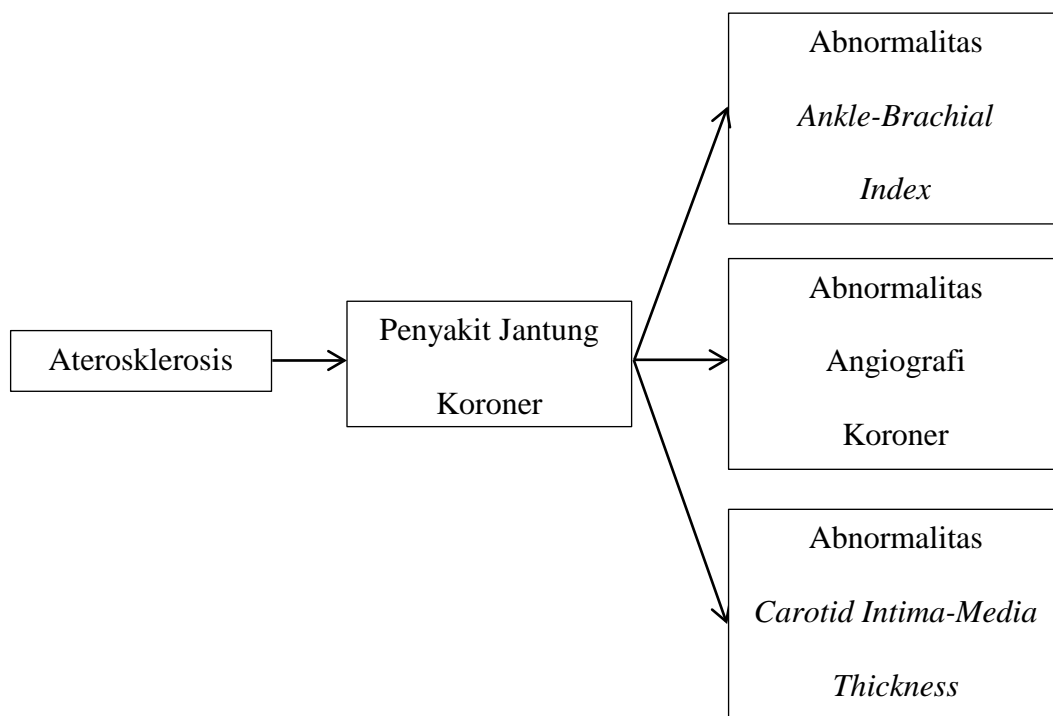
Meskipun belum ada nilai standart baku untuk CIMT, nilainya bervariasi sesuai jenis kelamin dan usia. Namun, sejumlah penelitian mengatakan nilai CIMT $\geq 0,9$ mm adalah abnormal.⁸¹ Perlu dibedakan definisi penebalan dan plak. Kriteria plak pada arteri karotis adalah CIMT $> 1,5$ mm atau adanya pelebaran fokal lebih dari 50% dari area sekitarnya.²⁴

2.6 Kerangka Teori



Gambar 12. Kerangka Teori

2.7 Kerangka Konsep



Gambar 13. Kerangka Konsep

2.8 Hipotesis

Sensitivitas dan spesifisitas ABI serta CIMT cukup baik dalam mendeteksi PJK signifikan bila dibandingkan dengan angiografi koroner.