

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Aterosklerosis

2.1.1. Struktur dinding arteri

Struktur dinding arteri terdiri atas tiga lapisan yang mengelilingi lumen dari arteri. Struktur ini tidak berbeda dari pembuluh darah lainnya.¹⁶ Lapisan tersebut adalah sebagai berikut:

1) Tunika intima

Tunika intima merupakan lapisan terdalam dari dinding pembuluh darah. Lapisan ini terdiri dari endotel yang merupakan epitel skuamus simplek. Endotel merupakan kelanjutan dari lapisan endokardium jantung, dan sel-sel ini membentuk permukaan licin yang meminimalkan gesekan ketika darah bergerak melalui lumen. Pada pembuluh darah dengan diameter lebih dari 1 mm, terdapat subendotel yang terdiri atas membrana basalis dan jaringan ikat longgar yang menyokong endotel.¹⁶ Pada pembuluh darah arteri besar dan sedang terdapat lamina elastika interna yang membatasi tunika intima dengan tunika media.¹⁷

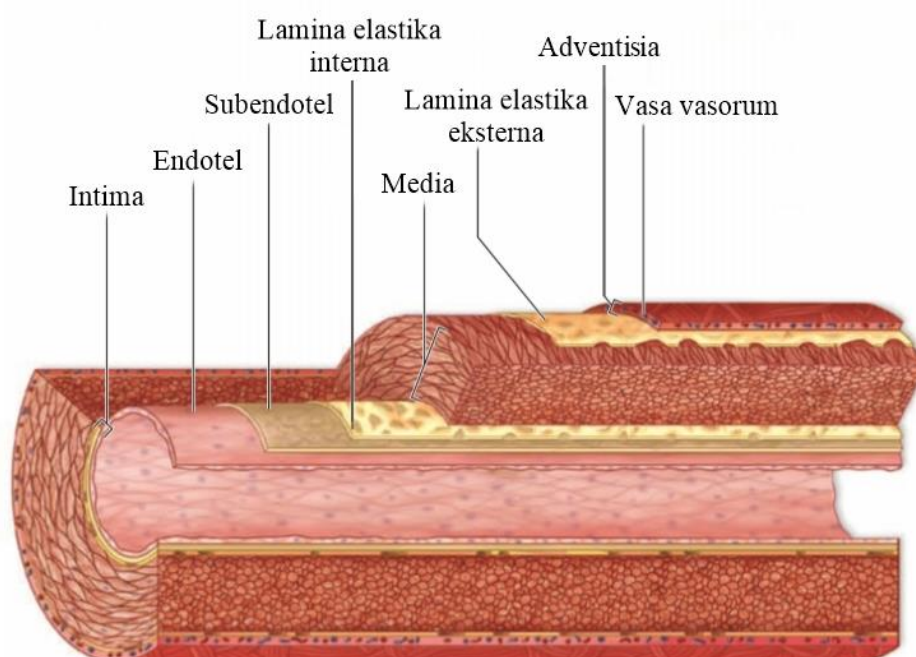
2) Tunika media

Lapisan ini terdiri dari sel-sel otot polos yang tersusun sirkuler. Sela di antara sel-sel otot polos tersebut terdapat serat elastis dan lamella elastis yang berjumlah variabel, serat retikuler, dan proteoglikan, yang semuanya

diproduksi oleh sel-sel otot polos.¹⁷ Otot polos berperan dalam proses vasokonstriksi dan vasodilatasi. Pada umumnya tunika media merupakan lapisan tertebal pada arteri yang memikul tanggung jawab utama untuk menjaga tekanan darah dan sirkulasi darah terus menerus.¹⁶

3) Tunika adventisia

Tunika adventisia merupakan lapisan terluar dinding pembuluh darah. Lapisan ini terdiri atas serat kolagen longgar dan diinfiltrasi oleh serabut saraf, dan pembuluh limfe. Lapisan ini melindungi dan menguatkan pembuluh darah serta memfiksasinya terhadap struktur sekitar. Pada vena besar terdapat serat elastis.¹⁶ Pada pembuluh darah besar lapisan ini juga terdapat vasa vasorum yang menutrisi jaringan yang lebih luar dari pembuluh darah sampai dengan tunika media.^{16,17} Lapisan yang lebih dalam mendapat nutrisi langsung dari darah di lumen.¹⁶



Gambar 1. Struktur dinding arteri.¹⁷

Berdasarkan gambaran histologinya, arteri dibedakan menjadi beberapa tipe, yaitu:

- 1) Arteri besar/arteri tipe elastis/arteri tipe kondusif.
- 2) Arteri sedang/ arteri tipe muskuler/ arteri tipe distribusi.
- 3) Arteri kecil.
- 4) Arteriol.¹⁷

Arteri karotis komunis termasuk arteri tipe elastis. Ciri yang menonjol dari arteri tipe elastis adalah tunika media yang tebal dengan banyak lamella elastis. Arteri tipe elastis mampu menghantarkan darah dari jantung dan dalam tekanan stabil dengan *elastic recoil*.¹⁷

2.1.2. Definisi arteriosklerosis, arteriolosklerosis, dan aterosklerosis

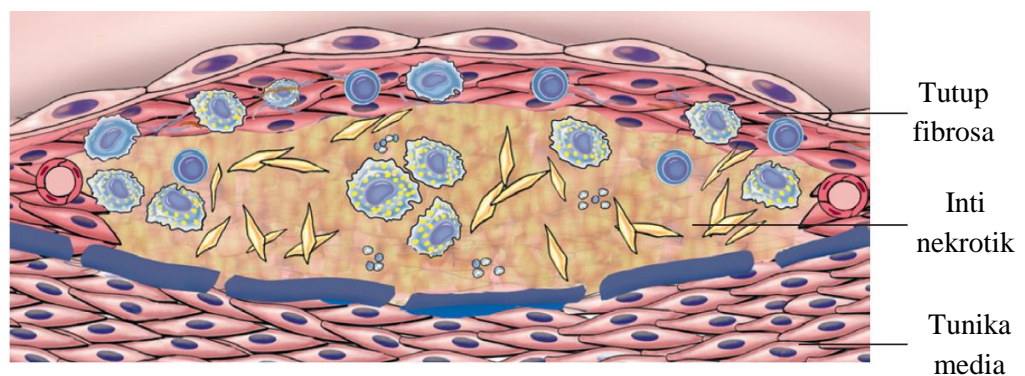
Arteriosklerosis secara harfiah berarti "pengerasan arteri". Ini merupakan istilah umum yang mencerminkan penebalan dinding dan hilangnya elastisitas arteri. Terdapat tiga jenis arteriosklerosis yang berbeda, masing-masing dengan dampak klinis dan patologis yang berbeda, yaitu:

- 1) Arteriolosklerosis mempengaruhi arteri kecil dan arteriol dan dapat menyebabkan cedera iskemik di hilir. Terdapat dua varian yaitu arteriolosklerosis hialin dan hiperplastik.
- 2) Sklerosis medialis Monckeberg ditandai dengan adanya deposit kalsifikasi di arteri sedang, biasanya pada orang yang berusia di atas 50 tahun. Lesi ini tidak mengganggu lumen pembuluh dan biasanya tidak signifikan secara klinis.

3) Aterosklerosis, berasal dari kata Yunani untuk "bubur" dan "pengerasan," adalah bentuk yang paling sering dan penting secara klinis. Arteri besar (contohnya aorta, arteri karotis, dan arteri iliaka) dan arteri sedang (contohnya arteri koronaria, aretri renalis, dan arteri poplitea) merupakan pembuluh darah yang paling sering terkena aterosklerosis.¹⁸

2.1.3. Struktur aterosklerosis

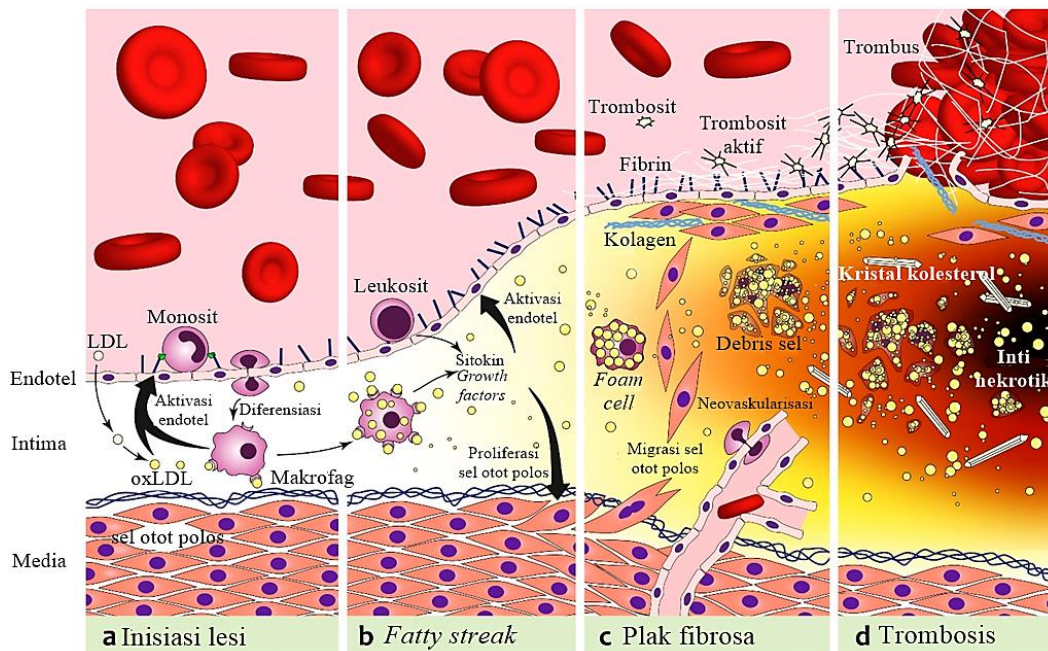
Aterosklerosis ditandai oleh adanya lesi pada tunika intima disebut ateroma (atau plak ateromatosa atau plak aterosklerotik). Plak ateromatosa merupakan lesi meninggi yang terdiri dari inti lipid (terutama kolesterol dan kolesterol ester, dengan debris nekrotik) ditutupi oleh tutup fibrosa. Plak aterosklerotik dapat menghambat lumen pembuluh darah secara mekanis dan mudah pecah, dan mengakibatkan trombosis. Plak juga melemahkan tunika media yang mendasari, dan kadang-kadang menyebabkan pembentukan aneurisma.¹⁸



Gambar 2. Struktur aterosklerosis.¹⁸

2.1.4. Patogenesis aterosklerosis

Aterogenesis pada manusia terjadi selama bertahun-tahun, umumnya hingga beberapa dekade. Pertumbuhan plak aterosklerotik terjadi secara terputus-putus, terdapat periode tenang, dan diselingi periode evolusi yang cepat.¹⁹



Gambar 3. Patogenesis aterosklerosis.²⁰

1) Inisiasi aterosklerosis:

Hasil eksperimen pada hewan dan studi aterosklerosis manusia menunjukkan bahwa *fatty streak* merupakan lesi awal aterosklerosis. Lesi awal ini paling sering muncul dari peningkatan fokal kandungan lipoprotein di tunika intima. Secara khusus, *low-density lipoprotein* (LDL) yang memiliki apolipoprotein B tampak berhubungan dengan aterosklerosis. Akumulasi partikel lipoprotein mungkin tidak dihasilkan hanya dari peningkatan permeabilitas, atau "kebocoran," dari endotel saja tetapi karena berikatan dengan konstituen dari matriks ekstraselular yaitu proteoglikan. Interaksi ini mungkin memperlambat keluarnya partikel kaya lipid tersebut dari intima.¹⁹

Lipoprotein yang terasingkan dari antioksidan plasma dalam ruang ekstraselular intima menjadi sangat rentan terhadap modifikasi oksidatif, menyebabkan timbulnya hidroperoksida, lisofosfolipid, oksisterol, dan produk

aldehida dari pemecahan asam lemak dan fosfolipid. Partikel lipoprotein yang termodifikasi dapat memicu ekspresi berbagai molekul adhesi pada endotel yang berperan dalam merekrut leukosit ke lokasi lesi. Hiperkolesterolemia menambah porsi monosit proinflamasi dalam darah yang lebih cenderung memasuki ateroma yang baru terbentuk pada model tikus.¹⁹

Akumulasi leukosit merupakan ciri pembentukan lesi awal aterosklerosis. Jenis sel inflamasi yang biasa ditemukan dalam ateroma yang berkembang antara lain makrofag, sel dendritik, limfosit T dan B, dan sel mast. Selain produk lipoprotein yang termodifikasi, sitokin yang dihasilkan leukosit juga dapat mengatur ekspresi molekul adhesi yang terlibat dalam perekrutan leukosit. Misalnya, interleukin-1 (IL-1) dan *tumor necrosis factor* (TNF). Oleh karena produk oksidasi lipoprotein dapat menginduksi pelepasan sitokin dari sel-sel dinding pembuluh darah, jalur ini dapat memberikan *link* tambahan antara akumulasi lipoprotein dan perekrutan leukosit. Sitokin kemoatraktan muncul untuk mengarahkan migrasi leukosit ke dalam dinding arteri.¹⁹

Gesekan darah dengan endotel akan memicu suatu gaya longitudinal yang disebut dengan *shear stress*. Peningkatan *shear stress* menyebabkan endotel mengeluarkan nitrat oksida (NO).²¹ Selain sebagai vasodilator, NO dapat bertindak sebagai anti-inflamasi lokal dengan membatasi ekspresi molekul adhesi lokal. *Shear stress* juga menstimulasi endotel untuk memproduksi enzim antioksidan yaitu *superoxide dismutase*. Oleh karena peristiwa hemodinamik di atas, lesi aterosklerosis sering terjadi di lokasi yang mengalami gangguan aliran atau *shear stress* rendah.¹⁹

Setelah menetap dalam intima, fagosit mononuklear mengalami maturasi menjadi makrofag kemudian menjadi *foam cell* sarat lemak. Ini adalah sebuah konversi yang membutuhkan ambilan partikel lipoprotein melalui endositosis.¹⁹

2) Evolusi ateroma dan komplikasi

Tidak semua *fatty streak* berlanjut membentuk kompleks ateromata. Dengan memakan lipid dari ruang ekstraselular, fagosit mononuklear dapat mengurangi lipoprotein dari lesi yang berkembang dan sel-sel tersebut dapat meninggalkan dinding arteri dan mengekspor lipid. Mekanisme lain yang mengekspor lipid dari dinding arteri dimediasi oleh *high-density lipoprotein* (HDL) yang kemudian mengirimkan lipid ke hepatosit untuk dimetabolisme menjadi asam empedu. Akumulasi lipid dan kecenderungan untuk membentuk ateroma terjadi kemudian jika jumlah lipid yang memasuki dinding arteri melebihi jumlah lipid yang dikurangi oleh fagosit mononuklear atau jalur yang dimediasi HDL.¹⁹

Beberapa *foam cell* sarat lemak dalam lesi intima yang meluas akan mati mungkin akibat apoptosis. Kematian fagosit mononuklear ini menghasilkan pembentukan pusat kaya lipid yang sering disebut inti nekrotik.¹⁹

Terjadinya penumpukan jaringan fibrosa yang dibentuk oleh matriks ekstraselular menggambarkan lesi aterosklerotik yang lebih lanjut. Sejumlah *growth factors* atau sitokin dari fagosit mononuklear, trombosit, dan endotel dapat merangsang migrasi sel otot polos ke intima dan proliferasinya serta produksi matriks ekstraselular.¹⁹

Pada *fatty streak* yang lanjut, gangguan integritas endotel dapat terjadi. Mikrotrombus yang kaya akan trombosit dapat terbentuk pada situs tersebut.

Trombosit yang aktif melepaskan banyak faktor yang dapat mendorong respon fibrosis.¹⁹

Banyak mikrotrombi dapat kembali normal tanpa manifestasi klinis oleh proses fibrinolisis lokal, resorpsi, dan perbaikan endotel. Namun, proses ini dapat menyebabkan respon fibroproliferatif yang dapat menyebabkan lesi menjadi lebih fibrotik dan dapat menyebabkan stenosis yang signifikan.¹⁹

Pada lesi aterosklerosis lanjut, terdapat pembentukan baru pleksus mikrovessel yang berhubungan dengan vasa vasorum arteri dan juga terdapat akumulasi kalsium. Pembuluh darah yang baru terbentuk rawan pecah sehingga mudah terjadi perdarahan fokal yang berkontribusi terhadap komplikasi plak.¹⁹

Banyak mediator berhubungan dengan faktor risiko aterogenik, termasuk yang berasal dari lipoprotein, merokok, dan angiotensin II, memprovokasi produksi sitokin proinflamasi dan mengubah perilaku sel-sel dinding pembuluh darah intrinsik dan infiltrasi leukosit yang mendasari patogenesis kompleks lesi ini.¹⁹

2.1.5. Patofisiologi aterosklerosis

Kebanyakan ateromata tidak menghasilkan gejala, dan banyak yang tidak pernah menyebabkan manifestasi klinis. Banyak pasien dengan aterosklerosis difus tidak pernah mengalami manifestasi klinis yang signifikan dari aterosklerosis.¹⁹

Arterial remodeling selama pembentukan ateromata bertanggung jawab terhadap ekspresi klinis penyakit aterosklerotik. Pada pembentukan awal ateroma, lesi terbentuk mejauhi lumen dan pembuluh darah cenderung meningkatkan

diameternya, fenomena ini dinamakan “*compensatory enlargement*”. Ateroma yang sedang tumbuh tidak akan mengganggu lumen kecuali aterosklerosis sudah melebihi 40% luas di dalam lamina elastika interna. Dengan demikian, stenosis akan terjadi pada fase yang lebih lanjut dari perkembangan ateroma.¹⁹

Plak aterosklerotik dibagi menjadi dua kategori luas yaitu stabil dan tidak stabil. Plak aterosklerotik yang stabil, kaya akan matriks ekstraseluler dan sel sel otot polos. Sementara itu plak aterosklerotik yang tidak stabil kaya akan makrofag dan sel lemak dan biasanya lemah dan rentan ruptur.²²

Pecahnya tutup fibrotik menyebabkan trombosis. Gangguan fisik dari lesi aterosklerosis biasanya memungkinkan faktor koagulan darah untuk kontak dengan kolagen trombogenik yang ditemukan di matriks ekstraseluler dan faktor-faktor yang diproduksi oleh *foam cell* sehingga terbentuk trombus. Dinding arteri yang normal memiliki beberapa mekanisme fibrinolitik atau antitrombotik yang cenderung menolak trombosis dan melisiskan bekuan yang mulai terbentuk *in situ*. Apabila bekuan darah melampaui kemampuan fibrinolitik, maka bekuan akan berkembang dan dapat terjadi oklusi arteri. Konsekuensi dari oklusi ini tergantung pada tingkat pembuluh darah kolateral yang ada.¹⁹

2.1.6. Manifestasi klinis

Aterosklerosis merupakan dasar dari penyakit kardiovaskuler sebagai berikut:

1) Penyakit Jantung Koroner

PJK adalah suatu kondisi dimana pasokan darah dan oksigen ke bagian miokardium tidak memadai. Hal ini biasanya terjadi ketika ada ketidakseimbangan antara suplai oksigen dan permintaan miokardium.

Penyebab paling umum dari iskemia miokardium adalah penyakit aterosklerosis arteri koroner di epikardium yang cukup untuk menyebabkan penurunan aliran darah dan perfusi yang tidak memadai pada miokardium.²³ Hal ini dapat menyebabkan nyeri dada (angina) atau serangan jantung (infark miokard).²⁴ Pada proses yang kronis, iskemia dapat terjadi karena penyempitan pembuluh darah, sedangkan pada proses akut, iskemia terjadi karena ruptur mendadak dari plak dan pembentukan trombus atau bekuan darah.²⁵

Jenis-jenis PJK adalah sebagai berikut:

- a. Angina pektoris stabil kronis.
 - b. Sindroma koroner akut, meliputi angina pektoris tidak stabil, infark miokard dengan elevasi ST, dan infark miokard tanpa elevasi ST.²³
- 2) Penyakit arteri perifer

Penyakit arteri perifer (PAP) adalah semua penyakit yang terjadi pada pembuluh darah setelah keluar dari jantung dan aorta. PAP meliputi arteri karotis, arteri renalis, arteri mesenterika, dan semua percabangan setelah melewati aortoiliaka, termasuk ekstremitas bawah dan atas. PAP yang paling banyak ditemukan di masyarakat mengenai ekstremitas bawah. Penyebab terbanyak pada usia di atas 40 tahun adalah oklusi akibat proses aterosklerosis.²⁶

3) Stroke

Stroke adalah sindrom klinis yang ditandai dengan hilangnya fungsi serebral fokal atau global yang berkembang secara cepat dan berlangsung

selama minimal 24 jam atau menyebabkan kematian yang semata-mata disebabkan oleh kejadian vaskular, baik perdarahan spontan pada otak (stroke hemoragik) maupun suplai darah yang inadkuat pada bagian otak (SNH) sebagai akibat aliran darah yang rendah, trombosis, atau emboli yang berkaitan dengan penyakit pembuluh darah (arteri dan vena), jantung, dan darah.²⁷ SNH merupakan bentuk stroke yang paling umum terjadi karena sekitar 88% dari seluruh stroke adalah bentuk ini.²⁸

4) *Transient ischemic attack*

Transient ischemic attack (TIA) adalah sindrom klinis yang ditandai dengan hilangnya fungsi serebral fokal secara akut atau mendadak yang berlangsung kurang dari 24 jam dan disebabkan oleh suplai darah serebral yang tidak adekuat sebagai akibat dari trombosis atau emboli yang berkaitan dengan kelainan jantung, pembuluh darah, atau darah.²⁷

2.1.7. Faktor risiko aterosklerosis

Hasil dari pemantauan bertahun-tahun dari populasi Studi Framingham menunjukkan bahwa terdapat faktor risiko mayor penyakit kardiovaskular yaitu tekanan darah tinggi, kadar kolesterol darah tinggi, merokok, obesitas, diabetes, dan kurangnya aktivitas fisik. Selain itu, studi tersebut mendapatkan informasi berharga mengenai efek faktor-faktor terkait seperti kadar trigliserida darah dan kolesterol HDL, usia, jenis kelamin, dan masalah psikososial.²⁹

Studi observasional yang sama dilakukan di seluruh dunia menopang konsep "faktor risiko" penyakit kardiovaskular. Dari sudut pandang praktis, faktor risiko kardiovaskular yang muncul dari studi tersebut jatuh ke dalam kategori: faktor

risiko tradisional yang dapat diubah, dan faktor risiko yang tidak dapat diubah, dan *emerging risk factors*.^{19,30}

Faktor risiko yang dapat diubah yaitu dislipidemia, merokok, hipertensi, DM, obesitas, dan kurang aktivitas fisik. Faktor risiko yang tidak dapat diubah yaitu usia, jenis kelamin, dan riwayat keluarga.³¹ Sedangkan *emerging risk factors* meliputi lipoprotein(a), fibrinogen, homosistein, dan *high-sensitivity C reactive protein*.³⁰

Skor Risiko Framingham yang memeriksa jenis kelamin, usia, kadar kolesterol total, status merokok, kadar HDL, dan tekanan darah sistolik.³² Pada implementasinya dan disesuaikan dengan penelitian terbaru pasien dikelompokkan berdasarkan adanya faktor risiko pada tabel 2 dan dikaitkan dengan target penurunan kolesterol LDL, maka klasifikasi risiko 10 tahun untuk PJK terbagi menjadi menjadi:

- 1) Risiko tinggi: pasien dengan PJK atau yang mempunyai risiko PJK yang ekuivalen, semisal DM. Kalkulasi risiko > 20%.
- 2) Risiko tinggi moderat: mempunyai 2 faktor risiko selain kolesterol LDL. Kalkulasi risiko 10%-20%.
- 3) Risiko moderat: mempunyai 2 faktor risiko selain kolesterol LDL. Kalkulasi risiko <10%.
- 4) Risiko rendah: mempunyai 0-1 faktor risiko.³³

Tabel 2. Faktor risiko utama selain LDL (karena LDL merupakan target terapi).³³

1) Merokok
2) Hipertensi (tekanan darah $\geq 140/90$ mmHg atau dalam pengobatan antihipertensi)
3) Kolesterol HDL rendah (<40 mg/dl)*
4) Riwayat PJK dini dalam keluarga (PJK pada laki-laki keturunan keluarga pertama yang berusia <55 tahun; PJK pada perempuan keturunan keluarga pertama yang berusia <65 tahun)
5) Usia (pria >45 tahun; wanita >55 tahun)**

*Kolesterol HDL >60 mg/dl dihitung sebagai faktor risiko negatif.

**Dalam ATP III, diabetes dianggap sebagai risiko yang setara penyakit jantung vaskular.

2.2 Hipertensi

2.2.1 Definisi hipertensi

Pengertian hipertensi didasarkan pada bukti klinis (*evidence based*), konsensus, atau berdasarkan epidemiologi meta analisis yang disepakati. Tekanan darah yang persisten, dalam dua kali pengukuran dengan selang waktu lima menit dalam keadaan tenang atau istirahat, di atas atau sama dengan 140/90 mmHg sudah dapat dikatakan hipertensi.³⁴

2.2.2 Klasifikasi hipertensi

Klasifikasi hipertensi yang banyak dipakai saat ini adalah klasifikasi hipertensi menurut *Seventh Report of The Joint National Committee of Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* (JNC 7).³⁵

JNC 7 membagi hipertensi berdasarkan tekanan sistolik dan diastolik menjadi:

Tabel 3. Klasifikasi hipertensi menurut JNC 7.³⁵

Klasifikasi	Tekanan Sistolik (mmHg)	Tekanan Diastolik (mmHg)
Normal	<120	dan <80
Prehipertensi	120-139	atau 80-89
Hipertensi derajat 1	140-159	atau 90-99
Hipertensi derajat 2	≥160	atau ≥100

Menurut penyebabnya, hipertensi dibagi menjadi:

1) Hipertensi primer/esensial.

Hipertensi primer adalah hipertensi yang penyebabnya tidak diketahui/ idiopatik, tetapi sering berhubungan dengan faktor gaya hidup seperti pola aktivitas dan pola makan. 90% penderita hipertensi mengalami hipertensi jenis ini.³⁶

2) Hipertensi sekunder/non esensial

Hipertensi sekunder adalah hipertensi yang diketahui penyebabnya. Sekitar 5-10% penyebabnya adalah penyakit pada ginjal, seperti glomerulonefritis dan stenosis arteri renalis, sedangkan 1-2% penyebabnya adalah kelainan hormonal/ penggunaan obat, termasuk alkohol dan kokain.^{36,37} Penyebab lainnya yang bisa menimbulkan hipertensi adalah *coarctatio aorta*, dan *sindrom obstructive sleep apnea*.³⁷

Menurut bentuk hipertensinya, hipertensi dibagi menjadi hipertensi diastolik, hipertensi sistolik, dan hipertensi campuran.

Hipertensi jenis lainnya seperti:

1) Hipertensi pulmonal

Peningkatan tekanan darah yang terjadi pada pembuluh darah paru yang menimbulkan gejala sesak nafas, pusing, dan pingsan saat beraktivitas.

Hipertensi dapat menjadi penyakit berat seperti gagal jantung kanan.

2) Hipertensi pada kehamilan

Hipertensi pada kehamilan dapat dibagi lagi menjadi

a. Preeklampsia-eklampsia

Ditandai dengan hipertensi, proteinuria, dan edema. Pada eklampsia terjadi kejang. Penyebab dari penyakit ini belum diketahui.

b. Hipertensi kronik

Hipertensi yang sudah ada sebelum terjadi kehamilan.

c. Hipertensi gestasional atau hipertensi sesaat.³⁶

2.2.3 Peran hipertensi pada aterosklerosis

Hipertensi dapat meningkatkan stress oksidatif dinding arteri. Peningkatan stress oksidatif dapat meningkatkan transkripsi gen yang sensitif terhadap reaksi reduksi oksidasi pada endotel sehingga terjadi peningkatan ekspresi *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1), *monocyte colony stimulating factor* (mCSF), dan *monocyte chemotactic protein-1* (MCP-1). Akibatnya, terjadi rekrutmen leukosit mononuklear. Adanya peningkatan populasi leukosit mononuklear pada arteri yang terjadi bersama hiperlipidemia meningkatkan respon aterosklerosis.³⁸

2.3 Diabetes Mellitus

2.3.1 Definisi dan klasifikasi diabetes mellitus

Diabetes mellitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau kedua-duanya.³⁹

Klasifikasi DM menurut *American Diabetes Association (ADA)* 2009 adalah sebagai berikut:³⁹

- 1) DM tipe 1 (destruksi sel beta, umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut)
 - d. Melalui proses imunologik.
 - e. Idiopatik.
- 2) DM tipe 2 (bervariasi mulai yang predominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang predominan gangguan sekresi insulin bersama resistensi insulin).
- 3) DM tipe lain
 - a. Defek genetik fungsi sel beta.
 - b. Defek genetik kerja insulin.
 - c. Penyakit eksokrin pankreas.
 - d. Endokrinopati.
 - e. Karena obat/zat kimia.
 - f. Infeksi.
 - g. Imunologi.
 - h. Sindroma genetik lain.

4) Diabetes kehamilan.

2.3.2 Diagnosis diabetes mellitus

Diagnosis DM harus didasarkan atas pemeriksaan konsentrasi glukosa darah. Untuk diagnosis, pemeriksaan yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa darah secara enzimatik dengan bahan darah plasma vena. Walaupun demikian sesuai dengan kondisi setempat dapat juga dipakai bahan darah utuh (*whole blood*), vena, ataupun kapiler dengan memerhatikan angka-angka kriteria diagnostik yang berbeda sesuai pembakuan oleh WHO. Untuk pemantauan hasil pengobatan dapat diperiksa glukosa darah kapiler.³⁹

Uji diagnostik DM dilakukan pada mereka yang menunjukkan gejala/tanda DM, sedangkan pemeriksaan penyaring bertujuan untuk mengidentifikasi mereka yang tidak bergejala, tetapi memiliki risiko DM. Serangkaian uji diagnostik akan dilakukan kemudian pada mereka yang hasil pemeriksaan penyaringnya positif, untuk memastikan diagnosa definitif.³⁹

Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) membagi alur diagnosis DM menjadi dua bagian besar berdasarkan ada tidaknya gejala khas DM. Gejala khas DM terdiri dari poliuria, polidipsia, polifagia, dan berat badan menurun tanpa sebab yang jelas, sedangkan gejala yang tidak khas diantaranya lemas, kesemutan, luka yang sulit sembuh, gatal, mata kabur, disfungsi ereksi (pria), dan pruritus vulva (wanita). Apabila ditemukan satu kali saja gejala khas DM, maka pemeriksaan glukosa darah abnormal dalam satu kali saja sudah cukup digunakan untuk menegakkan diagnosis, namun apabila tidak ditemukan gejala khas DM,

maka yang diperlukan adalah dengan melakukan dua kali pemeriksaan glukosa darah abnormal. Diagnosis DM juga dapat ditegakkan melalui cara dibawah ini.³⁹

Kriteria Diagnosis DM:

- 1) Gejala klasik DM + glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L)

Glukosa plasma sewaktu merupakan hasil pemeriksaan sesaat pada suatu hari tanpa memperhatikan waktu makan terakhir.

Atau

- 2) Gejala klasik DM + glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/L)

Puasa diartikan pasien tidak mendapat kalori tambahan sedikitnya 8 jam.

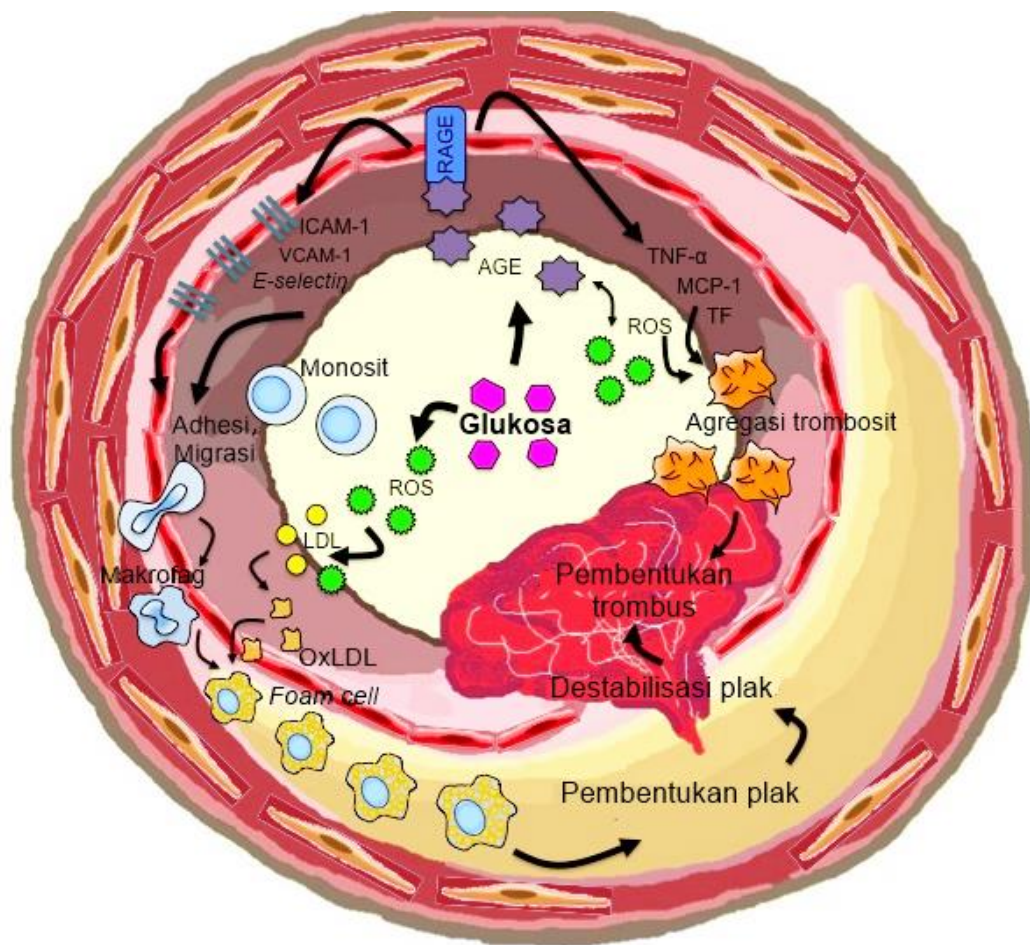
Atau

- 3) Glukosa plasma 2 jam pada TTGO ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L)

TTGO dilakukan dengan standart WHO, menggunakan beban glukosa yang setara dengan 75 gram glukosa anhidrase yang dilarutkan ke dalam air.³⁹

2.3.3 Peran diabetes mellitus pada aterosklerosis

Komplikasi terkait diabetes dibagi menjadi komplikasi vaskular dan nonvaskular. DM tipe 1 dan 2 memiliki komplikasi yang mirip. Komplikasi vaskular DM dibagi menjadi komplikasi mikrovaskular (retinopati, neuropati, dan nefropati) dan makrovaskular (penyakit jantung koroner, penyakit arteri perifer, dan penyakit serebrovaskular). Komplikasi mikrovaskular ini spesifik pada diabetes, sedangkan komplikasi makrovaskular adalah sama dengan yang terjadi pada non diabetes tetapi terjadi pada frekuensi yang lebih besar pada individu dengan diabetes.⁴⁰



Gambar 4. Peran diabetes mellitus pada aterosklerosis.⁴¹

Hiperglikemia menginduksi pembentukan *advanced glycation end product* (AGE) yang akan berikatan dengan reseptornya (RAGE) pada sel endotel, sel otot polos, monosit, dan makrofag kemudian menyebabkan inflamasi, disfungsi endotel, dan *prothrombotic state*. Hiperglikemia dan AGE juga menyebabkan pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) yang dapat meningkatkan AGE dan pembentukan LDL yang teroksidasi.⁴¹

ROS dan AGE mengaktifkan *nuclear factor kB* (NFkB) dan jalur proinflamasi lainnya. Bersama dengan resistensi insulin sel endotel, perubahan

ini menyebabkan disfungsi endotel yang bermanifestasi dengan peningkatan ekspresi molekul adhesi dan perubahan lainnya.⁴²

Faktor lain yang berperan penting dalam komplikasi makrovaskular adalah dislipidemia dan hipertensi.⁴⁰ Bentuk paling umum dari dislipidemia pada DM adalah hipertrigliseridemia dan penurunan kolesterol HDL. DM tidak meningkatkan kadar kolesterol LDL, tetapi partikel *small dense* LDL yang ditemukan pada DM tipe 2 lebih aterogenik karena mereka lebih mudah teroksidasi dan rentan terhadap oksidasi.^{40,43} Hipertensi dapat mempercepat komplikasi DM terutama penyakit kardiovaskular, nefropati, dan retinopati.⁴⁰

2.4 Faktor risiko lain aterosklerosis

2.4.1 Dislipidemia

Dislipidemia, didefinisikan sebagai peningkatan kadar kolesterol total atau kolesterol LDL, atau rendahnya kadar kolesterol HDL. Dislipidemia merupakan faktor risiko penting untuk penyakit jantung koroner (PJK) dan stroke.⁴⁴

Klasifikasi dislipidemia dapat berdasarkan atas primer yang tidak jelas sebabnya dan sekunder yang mempunyai penyakit dasar seperti pada sindroma nefrotik, DM, hipotiroidisme. Selain itu dislipidemia dapat juga dibagi berdasarkan profil lipid yang menonjol seperti hiperkolesterolemia, hipertrigliseridemia, *isolated low HDL-cholesterol*, dan dislipidemia campuran. Bentuk yang terakhir ini yang paling banyak ditemukan. Dilihat dari penurunan lipid mungkin klasifikasi yang terakhir lebih tepat.⁴⁵

Kapan disebut lipid normal, sebenarnya sulit dipatok pada satu angka, oleh karena normal untuk seseorang belum tentu normal untuk orang lain yang disertai faktor risiko koroner multipel. Walaupun demikian *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III) telah membuat suatu batasan yang dapat dipakai secara umum tanpa melihat faktor risiko koroner seseorang.⁴⁵

Tabel 4. Klasifikasi kolesterol total, kolesterol LDL, kolesterol HDL, dan trigliserid menurut NCEP-ATP III.⁴⁶

Kolesterol total (mg/dl)	
<200	Optimal
200-239	Diinginkan
≥240	Tinggi
Kolesterol LDL (mg/dl)	
<100	Optimal
100-129	Mendekati optimal
130-159	Diinginkan
160-189	Tinggi
≥190	Sangat tinggi
Kolesterol HDL (mg/dl)	
<40	Rendah
≥60	Tinggi
Trigliserid (mg/dl)	
<150	Optimal
150-199	Diinginkan
200-499	Tinggi
≥500	Sangat tinggi

Dislipidemia merupakan faktor risiko utama aterosklerosis yang dapat diubah. Diperkirakan untuk setiap penurunan kadar LDL 1% dan peningkatan kadar HDL 1% risiko kejadian kardiovaskular masing-masing berkurang 2% dan 3%.⁴⁷

2.4.2 Merokok

Nikotin dalam rokok merupakan senyawa simpatomimetik yang dapat meningkatkan denyut jantung. Nikotin juga berkontribusi terhadap disfungsi endotel, kelainan lipid, dan resistensi insulin.

Kontribusi langsung dari karbon monoksida (CO) terhadap aterosklerosis belum jelas. Paparan CO jangka lama pada perokok menyebabkan hipoksemia relatif. Sebagai kompensasinya terjadi polisitemia yang nantinya menyebabkan peningkatan viskositas dan dapat berkontribusi terhadap hiperkoagulasi pada perokok.

Asap rokok membawa banyak zat oksidan kepada perokok. Merokok juga diketahui meningkatkan tingkat produk peroksidasi lipid. Stress oksidatif berhubungan dengan mekanisme aterosklerosis yang meliputi inflamasi, disfungsi endotel, kelainan lipid, dan aktivasi trombosit.

Logam dalam asap rokok mengkatalisa oksidasi protein seluler. Reaksi ini dapat menyebabkan kerusakan struktural, disfungsi endotel, dan terlepasnya sel endotel dari dinding pembuluh darah.⁴⁸

2.4.3 Obesitas

Framingham Heart Study secara konsisten menunjukkan bahwa peningkatan derajat obesitas disertai dengan tingkat yang lebih besar dari PJK.⁴⁹ Obesitas adalah penyakit kronis multifaktorial ditandai dengan penumpukan lemak visceral dan subkutan yang menyebabkan kecenderungan ke arah penyakit kardiometabolik. Beragam mekanisme, termasuk kelainan pada metabolisme lipid, resistensi insulin, inflamasi, disfungsi endotel, ketidakseimbangan

adipositokin, dan aktivasi *inflammasome* telah diusulkan untuk mendasari hubungan antara obesitas dan aterosklerosis. Data yang lebih baru menunjukkan adanya gangguan autofagi dan gangguan homeostasis *gut microbiome* memiliki potensi sebagai faktor yang berkontribusi.⁵⁰

2.4.4 Aktivitas fisik

Bagi pria maupun wanita di usia pertengahan atau lebih tua, memiliki gaya hidup *sedentary* adalah faktor risiko utama yang independen untuk morbiditas dan mortalitas PJK dan penyakit kardiovaskular. Orang yang memiliki aktivitas dalam jumlah moderat memiliki risiko 20% lebih rendah. Sedangkan orang yang aktivitas dalam jumlah atau intensitas yang lebih tinggi memiliki risiko 30% lebih rendah dari orang paling sedikit aktif. Mekanisme yang masuk akal untuk efek protektif terhadap PJK yaitu peningkatan fungsi endotel, pengurangan perkembangan plak, stabilisasi plak rentan sehingga mencegah pecahnya plak, pengkondisian miokard, koreksi ketidakseimbangan otonom, pengurangan kebutuhan oksigen miokard, penurunan trombosis, peningkatan kolateral, penurunan pelepasan mediator inflamasi dari otot rangka dan jaringan adiposa.⁵¹

2.4.5 Usia

Aterosklerosis merupakan suatu proses inflamasi kronik dan prosesnya sudah terbentuk pada usia yang sangat dini. Sejalan dengan bertambahnya usia dan dengan adanya faktor-faktor risiko proses akan semakin berkembang dan memunculkan penyakit-penyakit yang berhubungan dengan aterosklerosis beserta komplikasinya.³² Risiko aterosklerosis meningkat setelah usia 45 pada pria dan setelah usia 55 tahun pada wanita.³³

2.4.6 Jenis kelamin

Penyakit yang berhubungan dengan aterosklerosis secara umum banyak terjadi pada laki-laki. Morbiditas akibat PJK pada laki-laki terjadi 10 tahun lebih dini. Hal ini dimungkinkan karena hormon esterogen bersifat sebagai pelindung. Namun setelah menopause insidensi PJK meningkat dengan cepat dan sebanding dengan laki-laki.⁵²

Pada laki-laki faktor risiko kolesterol lebih penting dibanding pada perempuan. Hipertensi, diabetes dan kombinasinya merupakan faktor risiko yang lebih penting pada perempuan.⁵³

2.4.7 Riwayat keluarga

Sebuah riwayat keluarga PJK prematur (laki-laki <55 tahun, perempuan <65 tahun) merupakan faktor risiko yang diketahui untuk kejadian PJK dan mungkin menunjukkan peningkatan kerentanan terhadap pengembangan dan perkembangan aterosklerosis.⁵⁴

Penelitian oleh Nasir dkk yang mengukur *coronary artery calcification* (CAC) pada individu asimtomatis menunjukkan bahwa dibandingkan dengan mereka yang tidak memiliki riwayat keluarga PJK prematur, asosiasi dengan keberadaan CAC adalah terkuat pada peserta dengan riwayat pada orangtua dan saudara, diikuti oleh peserta dengan riwayat di saudara saja, kemudian peserta dengan riwayat hanya di orang tua.⁵⁵

Penelitian oleh Michos dkk menunjukkan bahwa di antara perempuan yang digolongkan sebagai risiko rendah berdasarkan *Framingham Risk Estimation* tetapi memiliki saudara perempuan dengan PJK prematur, ternyata sepertiga

probandus memiliki aterosklerosis subklinis yang signifikan. Oleh karena itu, memiliki saudara perempuan dengan PJK prematur tampaknya menjadikan seseorang sebagai kelompok berisiko tinggi.⁵⁶

2.4.8 Homosistein

Gangguan metabolisme homosistein terganggu telah terlibat sebagai faktor dalam aterosklerosis, penyakit serebrovaskular, dan penyakit pembuluh darah perifer. Hiperhomosisteinemia disebabkan antara lain oleh kelainan genetik, defisiensi vitamin (asam folat, B12, B6), penggunaan obat tertentu, dan gangguan fungsi ginjal. Selain itu, telah diduga ada hubungan langsung antara homosistein dengan merokok, diabetes, obesitas, dan hipertensi.

Mekanisme hiperhomosisteinemia terhadap peningkatan risiko PJK dan / atau trombosis masih bersifat spekulatif. Diduga terdapat efek toksik langsung homosistein terhadap endotel karena menyebabkan stress oksidatif dan efek tidak langsung homosistein.⁵⁷

2.4.9 Lipoprotein (a)

Lipoprotein (a) [Lp (a)] dibentuk dari penggabungan apo (a) dengan lipoprotein yang secara struktural pada protein dan komposisi lipid mirip LDL.⁵⁷ Lipoprotein (a) adalah reaktan fase akut, yang konsentrasinya menjadi lebih dari dua kali lipat sebagai respon terhadap interleukin-6 (IL-6). Lipoprotein (a) berikatan ke sel endotel, makrofag, fibroblast, dan trombosit, serta matriks subendotel; di sana, mungkin mendorong proliferasi sel otot polos pembuluh darah dan kemotaksis monosit. Namun, diduga peran paling penting dalam aterotrombosis lipoprotein (a) adalah menghambat fibrinolisis gumpalan di

tempat cedera jaringan dengan berikatan kepada reseptor plasminogen, fibrinogen, dan fibrin; serta menghambat sekresi *tissue-plasminogen activator* oleh sel endotel.³⁰

2.4.10 High-sensitivity C-reactive protein dan penanda inflamasi lainnya

Aterosklerosis merupakan kondisi inflamasi kronis, dan parameter inflamasi (misalnya, IL-6, TNF- α) memiliki nilai prediktif untuk penyakit kardiovaskular di masa depan. *C-reactive protein* (CRP) disintesis di hati dan IL-6 menginduksi hati mengeluarkan CRP. Data telah menunjukkan bahwa *high-sensitivity C-reactive protein* (hs-CRP) memiliki nilai tambah untuk memprediksi risiko PJK di atas faktor risiko tradisional. Selain itu, satu studi melaporkan bahwa hs-CRP merupakan faktor risiko independen dari faktor risiko tradisional seperti kolesterol total, kolesterol HDL, usia, merokok, indeks massa tubuh, dan tekanan darah^{30,57}

2.4.11 Fibrinogen

Selain perannya dalam trombosis, fibrinogen memiliki sejumlah fungsi lain yang memungkinkannya berperan dalam penyakit vaskular, yaitu: (1) pengaturan adhesi, kemotaksis, dan proliferasi sel; (2) vasokonstriksi di tempat cedera dinding pembuluh; (3) stimulasi agregasi platelet; dan (4) penentuan kekentalan darah. Fibrinogen, seperti CRP, merupakan reaktan fase akut. Sintesis hepatic fibrinogen dapat meningkat hingga 4 kali lipat dalam menanggapi pemicu inflamasi atau infeksi. Data epidemiologi menunjukkan bahwa terdapat asosiasi independen antara kenaikan kadar fibrinogen dengan angka morbiditas dan mortalitas penyakit kardiovaskular.³⁰

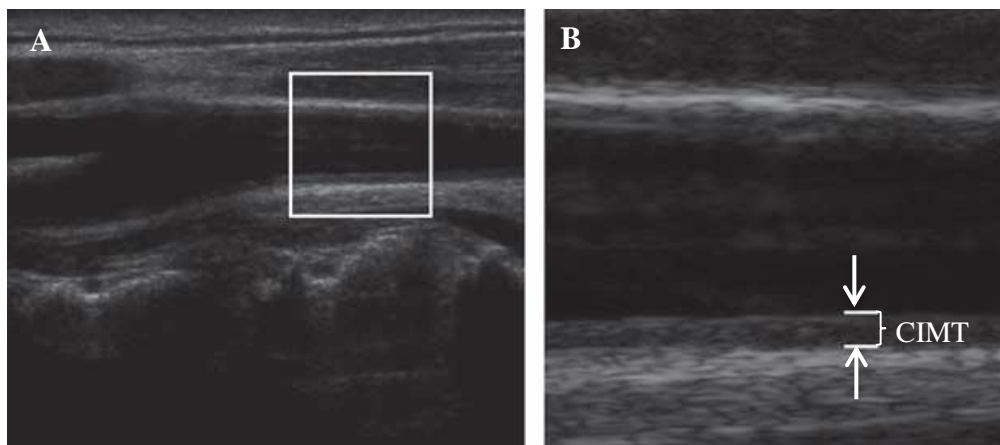
2.5 CIMT

2.5.1 CIMT untuk melihat aterosklerosis

Pada tahun 1986 peneliti Italia melaporkan hasil studi *in vitro* dari 18 aorta dan arteri karotis komunis manusia yang membandingkan pengukuran langsung ketebalan dinding arteri menggunakan pemeriksaan makroskopis dan mikroskopis dengan pencitraan ultrasound vaskular *Brightness mode* (B-mode) dari spesimen yang sama. Mereka menggambarkan pada pencitraan ultrasound vaskular B-mode dinding arteri tampak dua garis sejajar ekogenik yang dipisahkan oleh ruang hipoeoik. Jarak antara dua garis tersebut merupakan ketebalan intima-media dan tidak berbeda secara signifikan dari ketebalan intima-media yang diukur pada pemeriksaan patologi. Selain itu, CIMT pada pencitraan ultrasound vaskular B-mode *in vitro* tidak memiliki perbedaan yang signifikan dengan CIMT pada pencitraan ultrasound vaskular B-mode *in vivo*.⁵⁸

Pengukuran CIMT dengan ultrasound vaskular B-mode mengukur jarak sederhana dari tepi lumen-intima ke perbatasan media-adventisia (Gambar 5). Dengan metode pencitraan ini, penampakan khas berupa pola '*double-line*' pada dinding arteri.⁵⁹

Pengukuran CIMT menggunakan pesawat ultrasound vaskular B-mode dengan transduser linier >7 MHz.⁶⁰ Pemeriksaan ini dapat dikatakan sebagai pemeriksaan non-invasif yang paling banyak digunakan untuk mengukur aterosklerosis saat ini baik untuk mengukur sejauh mana penyakit subklinis dan untuk memantau perubahan dari waktu ke waktu.⁶¹



Gambar 5. (A) Pencitraan dinding arteri karotis komunis dengan ultrasound vaskular B-mode. (B) Perbesaran gambar untuk mengukur CIMT.⁵⁹

Pengukuran CIMT tidak hanya untuk aterosklerosis awal tetapi juga untuk hipertrofi atau hiperplasi otot polos, yang mungkin berhubungan dengan faktor genetik, hipertensi, dan sklerosis terkait usia.⁶² Orang tanpa penyakit kardiovaskular tetapi memiliki peningkatan CIMT berada pada peningkatan risiko penyakit jantung dan stroke. Walaupun risiko relatif untuk penyakit kardiovaskular sedikit lebih rendah dengan penilaian faktor risiko tradisional, pada orang yang memiliki CIMT abnormal tetap memiliki risiko penyakit kardiovaskular lebih tinggi.¹³

Plak didefinisikan sebagai struktur fokal dinding pembuluh yang setidaknya 0,5 mm (atau > 50%) lebih tebal dari CIMT sekitarnya, atau pengukuran CIMT >1.5 mm.¹¹ Nilai normal dan rentang referensi CIMT tergantung jenis kelamin dan usia.^{13,63}

Tabel 5. Nilai CIMT kanan dan kiri berdasar *AXA Study* – median (P50), persentil ke-25 (P25) dan ke-75 (P75).⁶⁴

Jenis kelamin dan usia	P (25)		P (50)		P (75)	
	kanan (mm)	kiri (mm)	kanan (mm)	kiri (mm)	kanan (mm)	kiri (mm)
Laki-laki <30 tahun	0,39	0,42	0,43	0,44	0,48	0,49
Laki-laki 31-40 tahun	0,42	0,44	0,46	0,47	0,50	0,57
Laki-laki 41-50 tahun	0,46	0,50	0,50	0,55	0,57	0,61
Laki-laki >50 tahun	0,46	0,53	0,52	0,61	0,62	0,70
Perempuan <30 tahun	0,39	0,30	0,40	0,44	0,43	0,47
Perempuan 31-40 tahun	0,42	0,44	0,45	0,47	0,49	0,51
Perempuan 41-50 tahun	0,44	0,46	0,48	0,51	0,53	0,57
Perempuan >50 tahun	0,50	0,52	0,54	0,59	0,59	0,64

Nilai CIMT yang dianggap sebagai normal adalah hal yang kontroversial. Hubungan CIMT dengan risiko kardiovaskular itu kontinyu dan menentukan normal tidaknya nilai CIMT dengan ambang batas akan salah. Namun demikian perlu dicatat bahwa dalam pedoman hipertensi *European Society of Hypertension / European Society of Cardiology* terbaru (2013), CIMT >0,9 mm telah dikonfirmasi sebagai penanda kerusakan vaskular asimtomatik, meskipun telah terbukti bahwa pada pasien paruh baya dan lanjut usia nilai ambang batas yang menunjukkan risiko kardiovaskular tinggi lebih tinggi.^{13,65}

American Society of Echography Task Force merekomendasikan bahwa CIMT lebih dari atau sama dengan persentil ke-75 dianggap tinggi dan menunjukkan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular. CIMT diantara persentil ke-25 ke-75 dianggap rata-rata dan mengindikasikan risiko penyakit

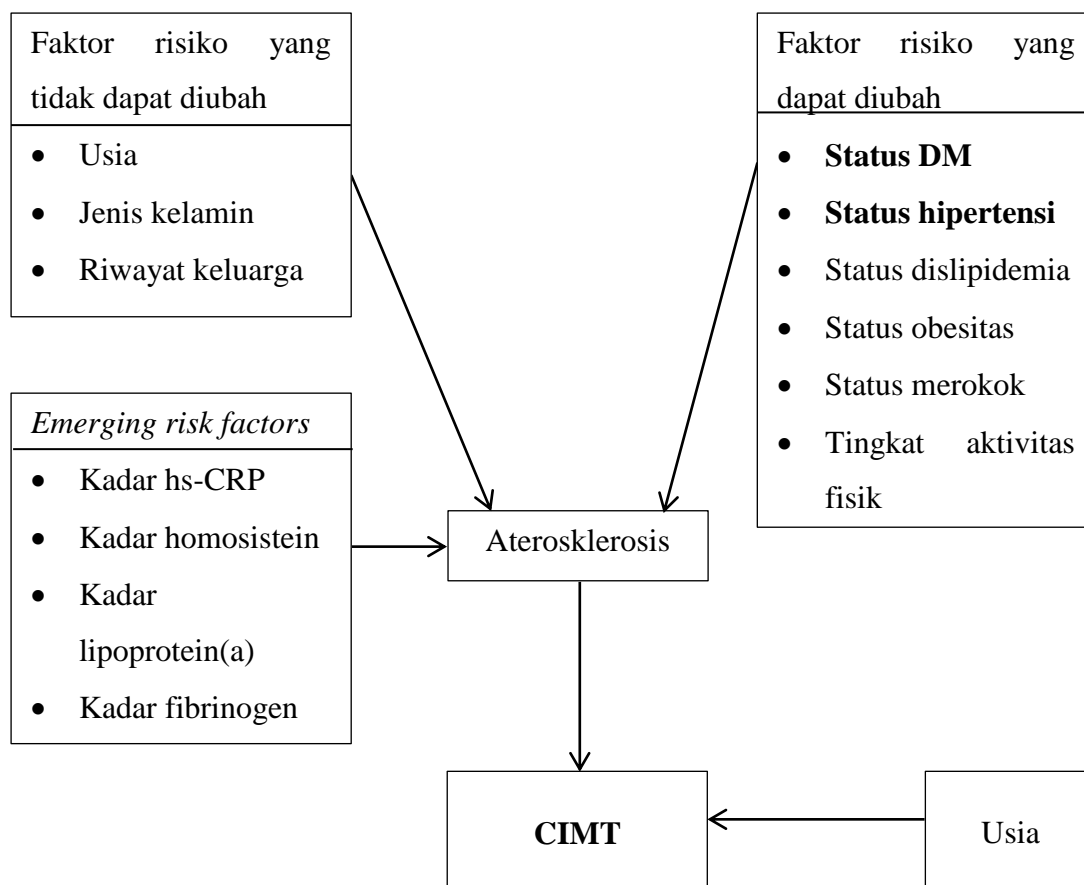
kardiovaskular tidak berubah. CIMT dibawah atau sama dengan persentil 25 dianggap rendah dan menunjukkan lebih risiko penyakit kardiovaskular lebih rendah dari yang diperkirakan.⁶⁴

2.5.2 Faktor-faktor yang mempengaruhi CIMT selain aterosklerosis

Penuaan berhubungan dengan beberapa perubahan struktur dan fungsi kardiovaskular. Salah satunya adalah peningkatan ketebalan dinding arteri sedang dan besar, termasuk arteri karotis.^{13,66} Peningkatan ini disebabkan oleh hipertrofi otot polos, sehingga CIMT pun meningkat.⁶⁷ Peningkatan CIMT yang berhubungan dengan usia dapat ditemukan pada orang tanpa aterosklerosis atau hipertensi.⁶⁸ Namun, mekanisme pasti belum diketahui.

Salah satu mekanisme yang mungkin adalah adanya peningkatan tekanan darah lokal merupakan stimulus utama untuk terjadinya hipertrofi sel otot polos dan sintesis matriks ekstraselular dinding arteri. Penelitian oleh Tanaka dkk menunjukkan bahwa seiring dengan bertambahnya usia terdapat peningkatan progresif tekanan sistolik secara lokal pada arteri karotis. Peningkatan tekanan sistolik arteri karotis memiliki hubungan yang bermakna dengan peningkatan CIMT. Penelitian tersebut menggunakan subjek laki-laki dewasa sehat tanpa karakteristik aterosklerosis yang terbagi menjadi kelompok usia muda yang rata-rata berusia 27 tahun, kelompok usia paruh baya yang rata-rata berusia 50 tahun dan kelompok usia tua yang berusia rata-rata 65 tahun.⁶⁸

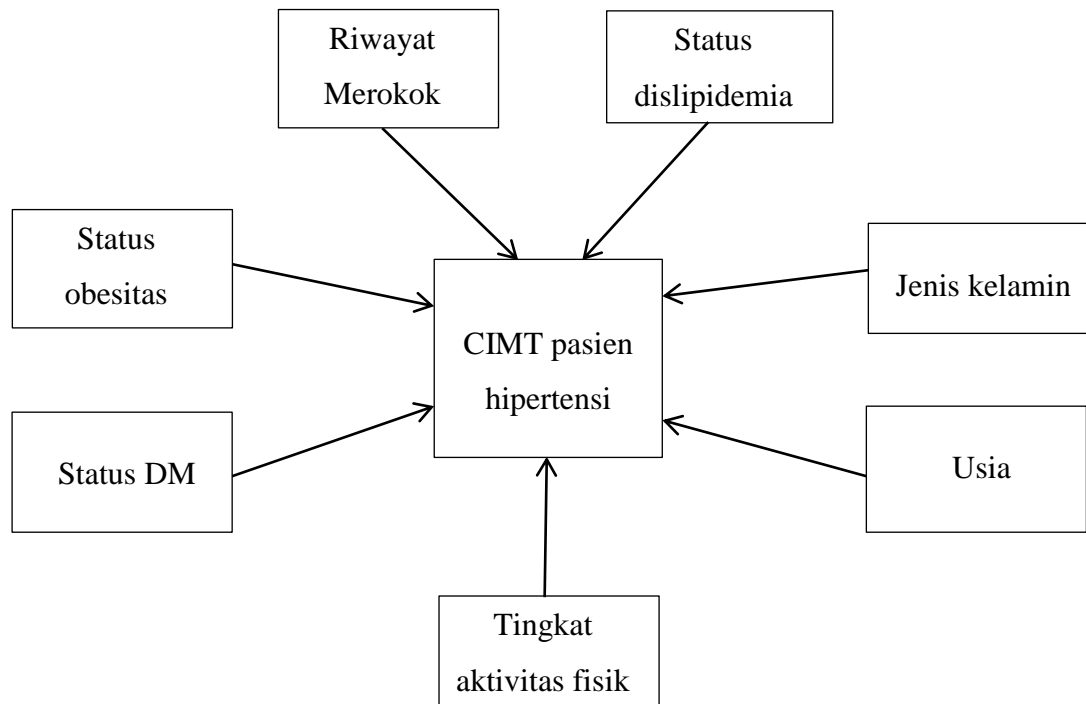
2.6 Kerangka teori



Gambar 6. Kerangka teori

2.7 Kerangka konsep

Tidak semua variabel yang terdapat pada kerangka teori diteliti. Variabel riwayat keluarga, kadar hs-CRP, homosistein, fibrinogen, dan lipoprotein (a) tidak dilakukan penilaian karena keterbatasan penelitian meliputi waktu, dana, dan kemampuan peneliti.



Gambar 7. Kerangka konsep

2.8 Hipotesis

2.8.1 Hipotesis mayor

Terdapat perbedaan nilai CIMT antara pasien hipertensi dengan DM dan tanpa DM.

2.8.2 Hipotesis minor

Pasien hipertensi dengan DM akan memiliki nilai CIMT yang lebih tinggi dari pasien hipertensi tanpa DM.