

## **BAB II**

### **KAJIAN PUSTAKA DAN KERANGKA PEMIKIRAN**

#### **2.1 Penyakit Kardiovaskular**

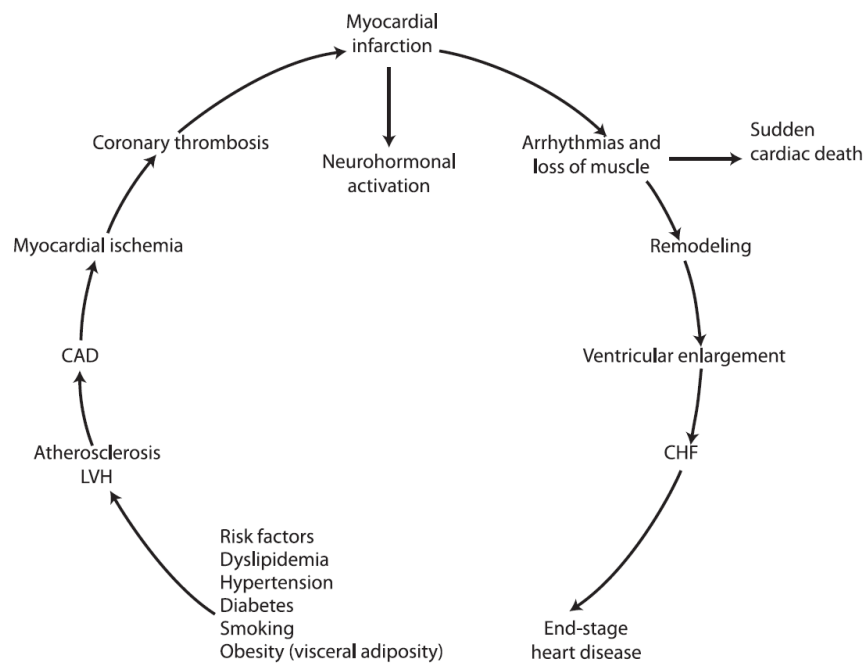
##### **2.1.1 Definisi**

Penyakit kardiovaskular merupakan kelompok penyakit dengan gangguan jantung dan pembuluh darah.<sup>1</sup> Penyakit yang termasuk dalam kelompok tersebut adalah penyakit arteri koroner, penyakit serebrovaskular, penyakit arteri perifer, penyakit jantung rematik, penyakit jantung kongenital, trombosis vena dalam, aritmia dan gagal jantung.<sup>1,29</sup> Proses dari kejadian penyakit-penyakit tersebut umumnya di sebabkan oleh proses aterosklerosis.<sup>30</sup>

##### **2.1.2 *Cardiovascular Disease Continuum***

*Cardiovascular disease continuum* adalah sebuah hipotesis yang menggambarkan tentang penyakit kardiovaskular sebagai rangkaian kejadian penyakit yang diawali dengan faktor risiko yang berkaitan maupun yang tidak berkaitan melalui proses fisiologis hingga terjadinya penyakit jantung stadium akhir.<sup>31</sup> Hipotesis tersebut pertama kali dipublikasikan pada tahun 1991.<sup>31</sup> Hipotesis tersebut menggambarkan tentang faktor risiko penyakit kardiovaskular yang akan menyebabkan aterosklerosis, PAK, iskemia miokard, trombosis koroner, infark

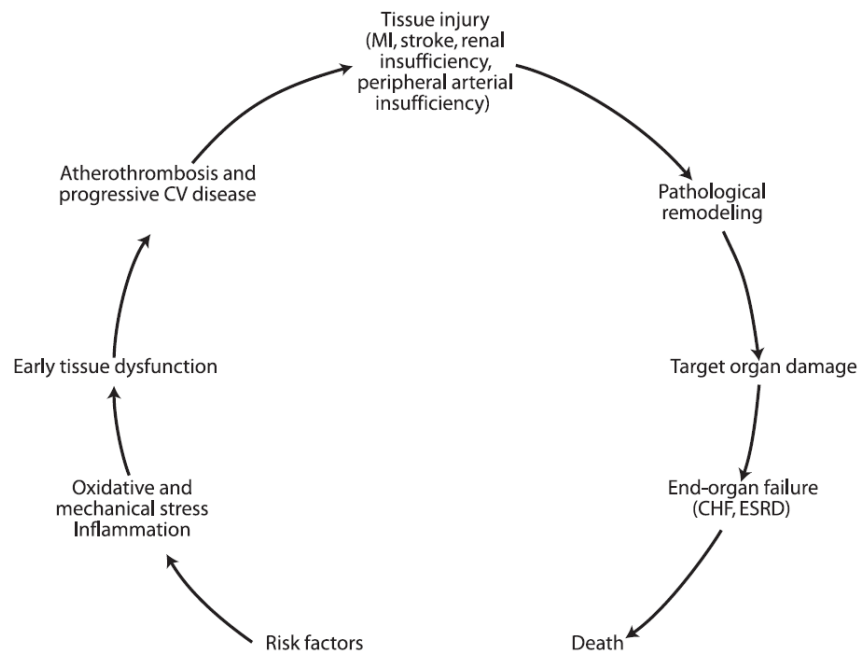
miokard, aritmia, *remodeling*, pembesaran ventricular dan gagal jantung kongestif secara berurutan.<sup>31</sup> Hipotesis tersebut juga diikuti dengan pemikiran bahwa intervensi pada alur rangkaian tersebut dapat menghambat proses patofisiologis dan menjaga kesehatan jantung.<sup>31</sup> Alur rangkaian hipotesis *cardiovascular disease continuum* dapat dilihat pada Gambar 2.1.<sup>31</sup>



**Gambar 2.1 Hipotesis *Cardiovascular Disease Continuum* (1991)<sup>31</sup>**

Hipotesis *cardiovascular disease continuum* dan intervensi pada rantainya tervalidasi pada tahun 2006.<sup>32</sup> Hipotesis tersebut diperluas menjadi *pathophysiological continuum*, yaitu proses progresif pada tingkat molekular dan selular yang bermanifestasi sebagai penyakit klinis.<sup>32</sup> Konsep *pathophysiological continuum* menjabarkan proses aterosklerosis dengan inflamasi, stres oksidatif, stres mekanis, disfungsi endotel, peran *neurohormone* dan aterotrombosis sebelum terjadinya kerusakan jaringan.<sup>32</sup> Kerusakan jaringan dapat terjadi secara bersamaan dan terdapat penambahan target organ seperti arteri perifer, ginjal dan otak, berbeda

dengan *cardiovascular disease continuum* yang menyebutkan bahwa kejadian penyakit kardiovaskular tersebut terjadi secara berurutan.<sup>32</sup> Perkembangan dari penyakit-penyakit tersebut juga didasari oleh mekanisme penyakit yang sama dan dapat berjalan secara beriringan.<sup>32</sup> Konsep *pathophysiological continuum* dapat dilihat pada Gambar 2.2.<sup>32</sup>



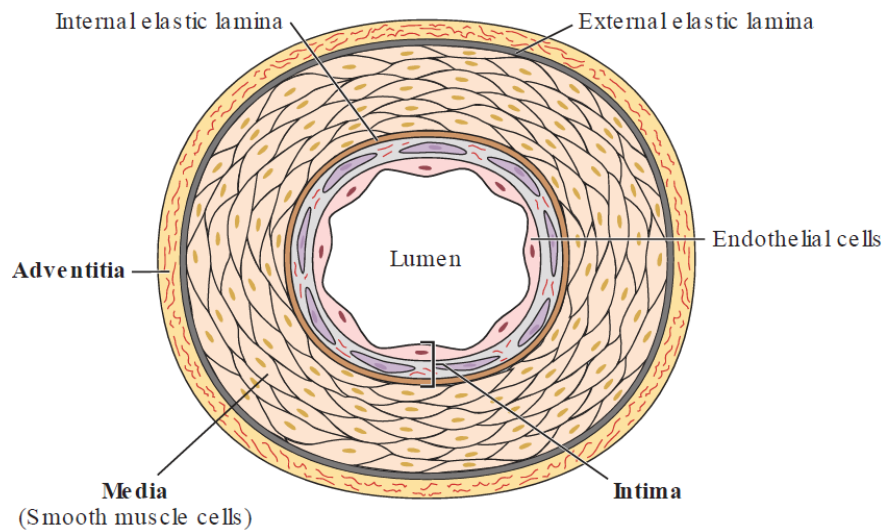
**Gambar 2.2 Konsep *Pathophysiological Continuum***<sup>32</sup>

### 2.1.3 Aterosklerosis

Aterosklerosis adalah proses penyempitan lumen arteri yang disebabkan oleh penumpukan plak sehingga kebutuhan oksigen dan nutrisi dari suatu jaringan tidak terpenuhi.<sup>30</sup> Karakteristik lesi aterosklerosis adalah akumulasi dan transformasi molekul lipid, sel inflamasi dan sisa-sisa sel nekrotik di bawah lapisan endotel selama masa kehidupan.<sup>33</sup> Pertumbuhan lesi aterosklerosis dapat menurunkan >50% aliran darah dan menyebabkan angina, terutama saat

beraktivitas.<sup>33</sup> Lesi tersebut dapat menjadi tidak stabil dan pecah yang mengakibatkan oklusi total terhadap suatu lumen arteri sehingga terjadi infark miokard jika terjadi di jantung dan *stroke* jika terjadi di otak.<sup>33</sup> Untuk memahami proses aterosklerosis diperlukan untuk mengetahui kondisi normal pada dinding arteri terlebih dahulu.

Normalnya dinding arteri tersusun oleh tiga lapisan jaringan, yaitu lapisan *intima*, lapisan *media* dan lapisan *adventitia*.<sup>34</sup> Lapisan *intima* merupakan lapisan paling dalam yang melapisi dinding lumen arteri.<sup>30</sup> Lapisan tersebut terdiri atas satu lapis jaringan endotel dan subendotel.<sup>34</sup> Lapisan *media* merupakan lapisan paling tebal yang disusun oleh otot polos dan matriks ekstraselular.<sup>34</sup> Lapisan *adventitia* adalah lapisan paling luar yang mengandung jaringan saraf, limfatik dan pembuluh darah (*vasa vasorum*) yang menyuplai sel-sel dinding arteri.<sup>30</sup> Lapisan-lapisan tersebut dipisahkan oleh lapisan *internal* dan *external elastic lamina* yang berfungsi memberikan elastisitas pada dinding arteri.<sup>34</sup> Lapisan-lapisan pembentuk pembuluh darah dapat di lihat dalam Gambar 2.3.<sup>30</sup>



**Gambar 2.3 Diagram Skematis Dinding Arteri<sup>30</sup>**

Komponen lapisan dinding arteri mempunyai fungsi untuk menjaga homeostasis dalam keadaan normal.<sup>30</sup> Lapisan endotel berfungsi sebagai pengontrol perpindahan molekul antara sirkulasi dengan jaringan, lalu sebagai lapisan non-trombogenik dengan memproduksi heparin, *tissue plasminogen activator* dan *Von Willebrand Factor*, sebagai regulator vasokonstriksi dengan memproduksi endothelin-1 atau sebagai regulator vasodilatasi dengan memproduksi Nitrogen Oksida (NO) dan prostacyclin, selain itu endotel juga berperan dalam modulasi proses inflamasi.<sup>34</sup> Otot polos mempunyai fungsi sebagai vasokonstriktor yang dipengaruhi oleh angiotensin II, asetilkolin, dan endothelin-1, sedangkan fungsi vasodilatasi pada otot polos dipengaruhi oleh NO.<sup>30</sup> Otot polos juga menyintesis kolagen, elastin dan proteoglycan sebagai komponen utama matriks ekstraselular dan memproduksi beberapa mediator inflamasi.<sup>30</sup> Matriks ekstraselular mempunyai fungsi untuk menjaga integritas struktur pembuluh darah karena kekuatan dan fleksibilitasnya, selain itu ia juga dapat meregulasi pertumbuhan sel disekitarnya.<sup>30</sup>

Mekanisme aterosklerosis dapat dikategorikan menjadi tiga fase, yaitu *fatty streak*, *plaque progression* dan *plaque disruption*.<sup>30</sup> Penjelasan mengenai fase tersebut adalah sebagai berikut:

1) *Fatty Streak*

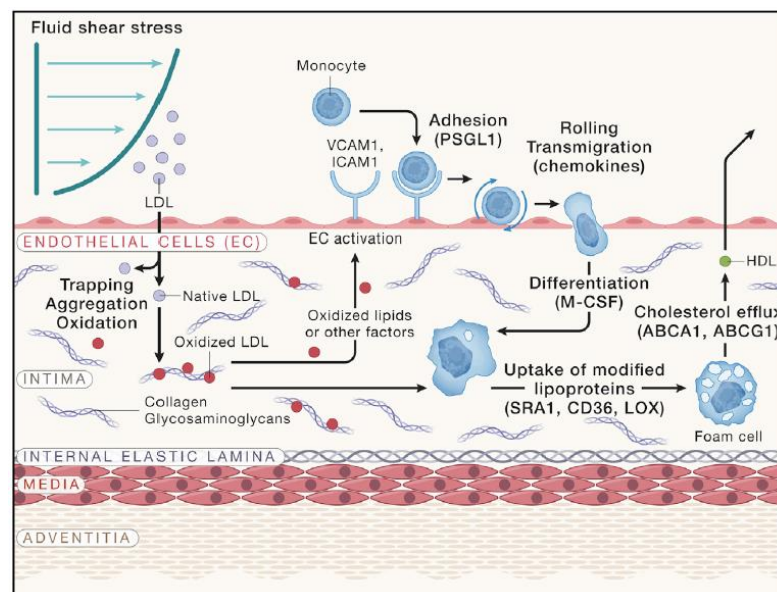
Peristiwa pertama dalam proses aterosklerosis adalah kerusakan pada lapisan endotel yang dapat terjadi karena stres fisik maupun kimiawi atau biasa disebut "*Endothelial Dysfunction*".<sup>30</sup> Ateroma atau penumpukan lipid lebih sering terjadi pada daerah percabangan arteri dibandingkan pada daerah yang mulus, hal tersebut terjadi karena pada daerah yang mulus atau tegangan geser (*shear stress*) yang tinggi endotel akan memproduksi molekul antioksidan dan NO sebagai vasodilator, penghambat agregasi platelet dan anti-inflamasi yang bersifat ateroprotektif.<sup>30,33</sup> Sifat-sifat ateroprotektif tersebut akan terganggu pada arteri di daerah percabangan sehingga menyebabkan erosi.<sup>30,33</sup> Kondisi lingkungan kimiawi yang toksik seperti merokok, akumulasi lipid ekstraselular dan diabetes dapat meningkatkan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) sehingga sel endotel akan mempromosikan inflamasi lokal yang mengakibatkan disfungsi endotel.<sup>30,35</sup> Disfungsi endotel akan mengakibatkan gangguan permeabilitas, penurunan produksi vasodilator dan peningkatan reaksi inflamasi yang akan berkontribusi pada proses aterosklerosis.<sup>30,33</sup>

Gangguan permeabilitas pada disfungsi endotel dapat menyebabkan peningkatan perpindahan Kolesterol *Low Density Lipoprotein* (K-LDL) kedalam lapisan subendotel.<sup>30</sup> Kolesterol *Low Density Lipoprotein* (K-LDL) akan diperangkap oleh *glycosaminoglycans* saat berada di dalam lapisan subendotel, lalu

terjadi reaksi oksidasi dengan ROS yang menyebabkan modifikasi K-LDL menjadi *modified Low Density Lipoprotein* (mLDL) yang dapat menginisiasi rekrutmen leukosit.<sup>33</sup>

Disfungsi endotel dan akumulasi mLDL akan meningkatkan molekul adhesi di permukaan sel endotel dan meningkatkan produksi mediator inflamasi, sehingga monosit akan bermigrasi ke dalam lapisan sub-endotel dan terdiferensiasi menjadi makrofag.<sup>33</sup> Makrofag akan melakukan fagositosis terhadap mLDL dan lipoprotein yang ter-agregat sehingga makrofag akan terisi dengan kolesterol.<sup>30,33</sup> Makrofag yang sudah terisi dengan kolesterol disebut "*Foam cells*".<sup>30,33</sup>

Akumulasi *foam cells* dalam lapisan intima akan menunjukkan warna kekuningan pada dinding pembuluh darah yang disebut "*fatty streak*".<sup>30</sup> Lesi tersebut belum menimbulkan gejala karena tidak menghambat aliran darah dan dapat ditemukan pada individu berusia 20 tahun.<sup>30</sup> Perkembangan lesi *fatty streak* dapat dilihat pada Gambar 2.4.<sup>33</sup>



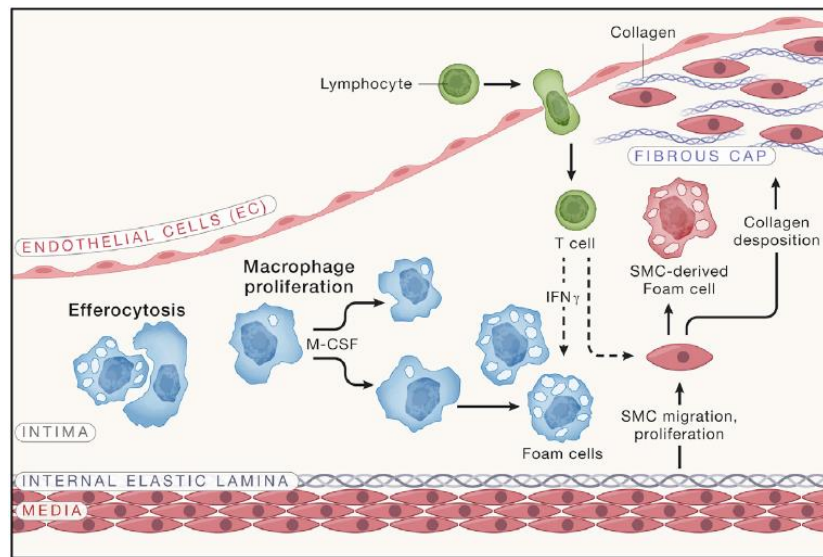
**Gambar 2.4 Perkembangan Lesi *Fatty Streak***<sup>33</sup>

## 2) *Plaque Progression*

Otot polos akan bermigrasi menuju ke bawah lapisan endotel, lalu mensekresikan molekul matriks ekstraselular, berproliferasi dan terdiferensiasi.<sup>33</sup> Otot polos dan matriks ekstraselular yang terletak di bawah endotel berperan sebagai kekuatan utama terhadap stabilitas plak ateroma yang disebut sebagai “*fibrous cap*”.<sup>33</sup> Migrasi tersebut dipengaruhi oleh *platelet-derived growth factor* (PDGF) yang dihasilkan dari *foam cells*, platelet dan endotel.<sup>30</sup> *Foam cells* juga mensekresikan *growth factors* yang menstimulasi proliferasi otot polos dan sintesis matriks ekstraselular, selain itu sitokin juga disekresikan untuk aktivasi leukosit yang menguatkan dan menjaga reaksi inflamasi.<sup>30</sup> Otot polos akan terdiferensiasi menjadi sel seperti makrofag dan osteokondrosit.<sup>33</sup> Sel yang seperti makrofag akan menjadi *foam cells*, sedangkan osteokondrosit akan menyebabkan kalsifikasi pada dinding pembuluh darah.<sup>33</sup>

Proses dari lesi *fatty streak* hingga menjadi *plak ateroma* dapat berjalan selama bertahun-tahun sebelum terjadinya suatu gejala.<sup>30</sup> Perkembangan plak tersebut dapat di lihat pada Gambar 2.5.<sup>33</sup>





**Gambar 2.5 Perkembangan Lesi Aterosklerosis<sup>33</sup>**

### 3) *Plaque Disruption*

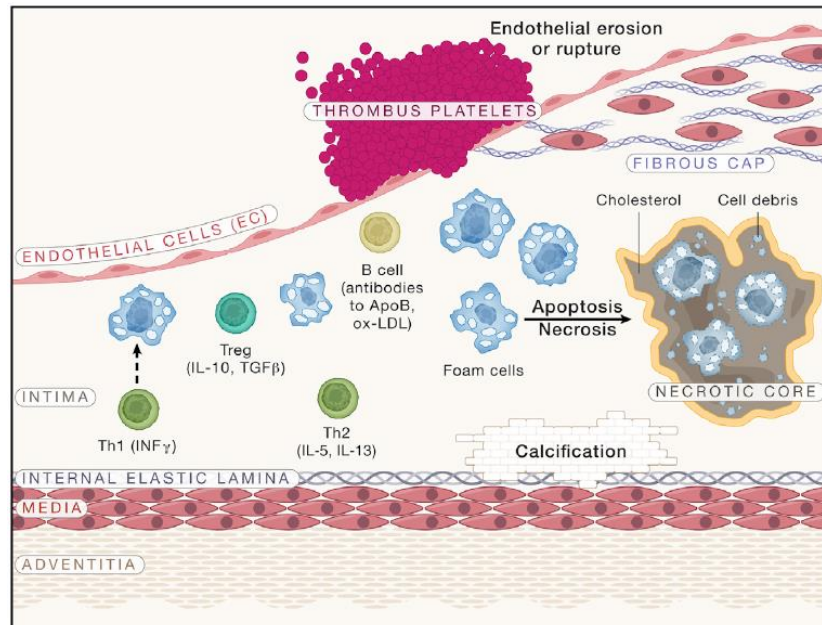
Integritas terhadap plak ateroma dipengaruhi oleh sintesis dan degradasi matriks ekstraselular dan kandungannya.<sup>30</sup> Degradasi otot polos dan *foam cells* akan mengakibatkan bertambahnya *debris* selular dan lipid yang berpengaruh kepada ukuran inti lipid.<sup>30</sup> *Foam cells* akan terus mengalami proliferasi dan apoptosis yang akan menambah kandungan inti tersebut, selain itu pembersihan *foam cell* yang mati juga tidak efektif sehingga mengakibatkan akumulasi *debris* selular dan lipid pada inti plak yang disebut “*necrotic core*”.<sup>30,33</sup> Ukuran inti lipid yang besar akan menimbulkan protrusi pada lumen arteri, sehingga plak ateroma akan terpapar dengan stres mekanik yang ditimbulkan oleh aliran darah.<sup>30</sup>

Sel T limfosit akan terakumulasi dan teraktivasi di dalam jaringan intima dalam semua fase aterosklerosis.<sup>33</sup> Sel tersebut dapat membantu Sel B limfosit untuk memproduksi antibodi yang menghambat proses aterosklerosis.<sup>33</sup> Sel limfosit

T *Helper-2* ( $T_{H2}$ ) dan Sel limfosit T *regulator* ( $T_{reg}$ ) mempunyai fungsi protektif terhadap proses aterosklerosis, sedangkan Sel limfosit T *Helper-1* ( $T_{H1}$ ) dapat mensekresi sitokin yang meningkatkan pertumbuhan dan instabilitas plak.<sup>30,33</sup>

Ketebalan *Fibrous cap* akan mempengaruhi kekuatan plak. *Fibrous cap* yang tipis akan lebih mudah pecah dibandingkan dengan yang tebal.<sup>30</sup> Integritas plak dapat dibagi menjadi dua, yaitu "*stable plaques*" merupakan plak dengan *fibrous cap* yang tebal dan inti lipid yang kecil, sedangkan "*vulnerable plaques*" adalah plak dengan *fibrous cap* yang tipis, inti lipid yang besar dan jumlah otot polos yang sedikit.<sup>30</sup>

Keseimbangan antara potensi trombogenik dengan potensi fibrinolitik pada plak ateroma dan keseimbangan faktor koagulasi darah menjadi salah satu penentu dalam terjadinya gejala penyakit kardiovaskular.<sup>30</sup> Keseimbangan tersebut menentukan apakah disrupsi pada *fibrous cap* akan mengakibatkan pertumbuhan trombus sehingga terjadi oklusi lumen atau menghambat akumulasi trombus.<sup>30</sup> Proses terjadinya disrupsi plak hingga menimbulkan lesi lanjutan aterosklerosis dapat di lihat dalam Gambar 2.6.<sup>33</sup>



**Gambar 2.6 Lesi Lanjutan Aterosklerosis<sup>33</sup>**

#### 2.1.4 Faktor Risiko

Faktor risiko penyakit kardiovaskular dapat dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok faktor risiko yang dapat dimodifikasi dan yang tidak dapat dimodifikasi. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi adalah dislipidemia, hipertensi, merokok, kurangnya aktivitas fisik, diet tinggi lemak, obesitas, diabetes dan stres psikososial. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi adalah genetik, umur, jenis kelamin dan ras.<sup>16</sup>

##### 1) Dislipidemia

Dislipidemia adalah kondisi kelainan metabolisme lipid dengan peningkatan kadar kolesterol total (K-total), Kolesterol *low density lipoproteins* (K-

LDL) dan/ atau trigliserida (TG) diikuti penurunan kadar kolesterol *high density lipoprotein* (K-HDL) dalam plasma.<sup>36</sup> Trigliserida, fosfolipid, kolesterol dan senyawa lemak lainnya termasuk kedalam golongan lipid yang berasal dari makanan dan diproduksi di dalam tubuh.<sup>37,38</sup> Senyawa lipid mempunyai fungsi fisiologis untuk memenuhi kebutuhan energi, metabolisme dan fungsi selular.<sup>38</sup> Molekul lipid harus bersatu dengan molekul protein yang disebut apolipoprotein untuk dapat larut di dalam darah, setelah lipid berikatan dengan apolipoprotein maka disebut lipoprotein.<sup>36</sup>

Lipoprotein diklasifikasikan berdasarkan densitas-nya sebagai *very low density lipoproteins* (VLDLs) dengan konsentrasi trigliserida yang tinggi dan konsentrasi kolesterol dan fosfolipid yang sedang, *intermediate density lipoproteins* (IDLs) yang berasal dari VLDLs dengan pengurangan molekul trigliserida sehingga konsentrasi kolesterol dan fosfolipid meningkat, *low density lipoproteins* (LDLs) adalah IDLs yang hampir seluruh trigliserida-nya terlepas sehingga menghasilkan konsentrasi kolesterol yang tinggi dan fosfolipid yang sedang dan terakhir adalah *high density lipoprotein* (HDLs) yang mengandung sekitar 50% protein tetapi konsentrasi kolesterol dan fosfolipid lebih kecil.<sup>38</sup>

Kandungan total kolesterol adalah 60%-70% K-LDL dan 20%-30% K-HDL.<sup>36</sup> Total kolesterol dapat dikalkulasikan dengan menjumlahkan kadar K-LDL, K-HDL dan 20% kadar trigliserida.<sup>39</sup> Kolesterol *low density lipoproteins* (K-LDL) bersifat aterogenik atau mempercepat proses aterosklerosis, sedangkan K-HDL bersifat menghambat pertumbuhan aterosklerosis.<sup>36</sup> Kolesterol tinggi menyebabkan sekitar 56% PAK dan 18% *stroke* di dunia.<sup>29,35</sup> Peningkatan kadar K-LDL

berkorelasi dengan peningkatan insiden aterosklerosis dan PAK.<sup>30</sup> Kolesterol *low density lipoproteins* (K-LDL) dapat terakumulasi di dalam lapisan dinding pembuluh darah dan menjalani proses modifikasi kimia yang mengakibatkan kerusakan sehingga menginisiasi proses aterosklerosis, sedangkan K-HDL mempunyai kemampuan untuk memindahkan kolesterol dari jaringan perifer menuju hati untuk di ekskresi, mempunyai sifat sebagai antioksidan dan antiinflamasi.<sup>30</sup> Kolesterol *low density lipoproteins* (K-LDL) disebut sebagai “kolesterol jahat” dan K-HDL disebut sebagai “kolesterol baik” karena sifatnya tersebut.<sup>30</sup>

Klasifikasi kadar lipid plasma menurut Panduan Pengelolaan Dislipidemia di Indonesia tahun 2021 dapat di lihat dalam Tabel 2.1.<sup>36</sup>

**Tabel 2.1 Klasifikasi Kadar Lipid<sup>36</sup>**

<b>Kolesterol Total (mg/dl)</b>	
• Diinginkan	< 200
• Sedikit Tinggi ( <i>Borderline</i> )	200-239
• Tinggi	≥ 240
<b>Kolesterol LDL (mg/dl)</b>	
• Optimal	< 100
• Mendekati Optimal	100-129
• Sedikit Tinggi ( <i>Borderline</i> )	130-159
• Tinggi	160-189
• Sangat Tinggi	≥ 180
<b>Kolesterol HDL (mg/dl)</b>	
• Rendah	<40
• Tinggi	≥60
<b>Trigliserida (mg/dl)</b>	
• Normal	<150
• Sedikit Tinggi ( <i>Borderline</i> )	150-199
• Tinggi	200-499
• Sangat Tinggi	≥ 500

Dislipidemia dapat dikelompokkan menjadi 2 kelompok berdasarkan penyebabnya. Dislipidemia primer disebabkan oleh kelainan genetik, sedangkan dislipidemia sekunder disebabkan oleh penyakit lain seperti DM, sindroma metabolik dan penyakit lainnya.<sup>36</sup> Peningkatan K-LDL juga dapat disebabkan oleh asupan makanan tinggi lemak seperti produk-produk hewani.<sup>30,37</sup>

## 2) Hipertensi

Persatuan Dokter Hipertensi Indonesia (PERHI) dan *International Society of Hypertension* (ISH) mendefinisikan hipertensi pada orang dewasa dengan TDS  $\geq 140$  mmHg dan/atau TDD  $\geq 90$  mmHg yang diukur di fasilitas kesehatan.<sup>19,21</sup> *American Heart Association* (AHA) mendefinisikan hipertensi pada orang dewasa sebagai TDS  $\geq 130$  mmHg atau TDD  $\geq 80$  mmHg.<sup>18</sup> Perbedaan klasifikasi hipertensi menurut AHA didasari oleh data observasi antara risiko penyakit kardiovaskular dengan TDS/TDD, perubahan gaya hidup dengan penurunan tekanan darah dan pengobatan antihipertensi untuk mencegah penyakit kardiovaskular.<sup>18</sup> Kategori tekanan darah berdasarkan ISH dan AHA dapat dilihat dalam Tabel 2.2.<sup>18,19</sup>

**Tabel 2. 2 Kategori Tekanan Darah Berdasarkan ISH dan AHA<sup>18,19</sup>**

Kategori	ISH		AHA	
	TDS (mmHg)	TDD (mmHg)	TDS (mmHg)	TDD (mmHg)
<b>Normal</b>	< 130	dan	< 85	< 120 dan < 80
<b>Normal tinggi (ISH) / <i>Elevated</i> (AHA)</b>	130-139	dan/atau	85-89	120-129 dan < 80
<b>Hipertensi Grade 1 (ISH) / Stage 1 (AHA)</b>	140-159	dan/atau	90-99	130-139 atau 80-89
<b>Grade 2 (ISH) / Stage 2 (AHA)</b>	≥ 160	dan/atau	≥ 100	≥ 140 atau ≥ 90

Sekitar 62% stroke dan 49% PAK dikaitkan dengan tekanan darah suboptimal atau TDS > 115 mmHg di seluruh dunia.<sup>29,35</sup> Tingginya angka hipertensi yang tidak terdeteksi ditemukan di negara berpendapatan rendah, angka tersebut juga berkaitan dengan tingginya angka *stroke* hemoragik di Asia.<sup>35</sup> Studi menunjukkan bahwa peningkatan tekanan darah adalah faktor risiko penyakit jantung kardiovaskular, terutama gagal jantung.<sup>26</sup> Peningkatan tekanan darah akan meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular kardiovaskular.<sup>30</sup> Sekitar 50% pasien hipertensi mempunyai faktor risiko kardiovaskular lainnya seperti perokok, diabetes, obesitas dan dislipidemia.<sup>18,19</sup> Studi menunjukkan asosiasi antara TDS dan TDD terhadap kejadian penyakit kardiovaskular, dimana TDS menunjukkan asosiasi yang konsisten terhadap risiko penyakit kardiovaskular sedangkan TDD tidak.<sup>18</sup>

Hipertensi berperan dalam mempercepat proses aterosklerosis dalam beberapa cara. Peningkatan tekanan darah akan menyebabkan kerusakan dinding pembuluh darah dan meningkatkan permeabilitas lipoprotein sehingga penumpukan K-LDL akan semakin banyak.<sup>30</sup> Arteri yang mengalami peningkatan tekanan juga akan meningkatkan produksi proteoglikan yang mengikat dan menahan K-LDL yang berkontribusi dalam penumpukan dan modifikasi oksidatif.<sup>30</sup> Angiotensin II adalah mediator hipertensi yang bekerja sebagai vasokonstriktor, selain itu ia juga sebagai mediator pro-inflamasi dan dapat menstimulasi stres oksidatif.<sup>40</sup> Hipertensi mempercepat proses kejadian penyakit jantung karena merusak dinding vaskular, meningkatkan penumpukan K-LDL, mempromosikan stres oksidatif dan inflamasi.

### 3) Merokok

Sekitar 1,3 juta orang di dunia adalah perokok aktif yang di proyeksikan akan meningkat menjadi 1.6 juta di tahun 2030.<sup>29</sup> Lima puluh persen kematian penyakit kardiovaskular disebabkan oleh merokok.<sup>26</sup> Seseorang yang merupakan perokok selama seumur hidupnya mempunyai 50% kemungkinan untuk meninggal dan rata-rata akan kehilangan 10 tahun angka kehidupan.<sup>41</sup> Prevalensi konsumsi tembakau dalam dekade ini banyak ditemukan di negara berpendapatan rendah, seperti di Kiribati dengan 71% pada pria dan 42,9% pada wanita dan Indonesia mempunyai prevalensi yang mirip dengan angka >60% untuk pria.<sup>35</sup> Perokok pasif dan perokok tanpa tembakau juga dikaitkan dengan peningkatan risiko penyakit



kardiovaskular.<sup>19</sup> Penghentian merokok diamati dapat menurunkan risiko morbiditas dan mortalitas terhadap penyakit kardiovaskular.<sup>26,30</sup>

Merokok dapat mempercepat proses aterosklerosis dengan meningkatkan modifikasi oksidatif K-LDL, menurunkan kadar K-HDL, menyebabkan disfungsi endotel karena hipoksia jaringan dan peningkatan stres oksidatif, lalu meningkatkan pelekatan platelet, menstimulasi saraf simpatik yang tidak sesuai karena efek dari nikotin dan mengganti oksigen dengan karbon monoksida dalam hemoglobin.<sup>30</sup>

#### 4) Aktivitas Fisik

Perubahan ekonomi dari pekerjaan fisik seperti agrikultur menjadi pekerjaan jasa dengan basis perkantoran diiringi dengan peningkatan prevalensi aktivitas yang rendah.<sup>29</sup> Prevalensi aktivitas rendah banyak ditemukan di negara dengan pendapatan tinggi dan meningkat di negara berkembang yang mengalami transisi ekonomi tersebut.<sup>35</sup> Aktivitas fisik dapat mencegah proses aterosklerosis karena manfaatnya terhadap profil lipid, tekanan darah, meningkatkan sensitivitas insulin dan memproduksi nitrogen oksida (NO) oleh endotel sebagai vasodilator.<sup>30</sup>

#### 5) *Diet*

Peningkatan total asupan kalori per-kapita beriringan dengan berkembangnya suatu negara.<sup>29</sup> Perubahan komponen makanan tersebut berada pada peningkatan konsumsi lemak nabati dan hewani yang bersifat aterogenik dan penurunan konsumsi makanan yang berasal dari tumbuhan.<sup>29,35</sup> Asupan makanan

yang berlebihan juga berpengaruh kepada peningkatan indeks masa tubuh seseorang.<sup>30,35</sup>

#### 6) Obesitas

Peningkatan prevalensi obesitas di seluruh dunia disebabkan oleh perubahan pola asupan makan, aktivitas fisik dan urbanisasi.<sup>35</sup> Asosiasi Indeks Masa Tubuh (IMT) dengan kematian pada populasi non-perokok berbentuk pola linear sedangkan pada populasi perokok berbentuk kurva J.<sup>41</sup> Indeks Masa Tubuh (IMT) dan lingkaran pinggang juga berhubungan kuat dengan penyakit kardiovaskular dan DM tipe 2.<sup>26</sup>

Pengukuran obesitas dapat dilakukan dengan cara mengukur IMT seseorang, yaitu dengan membagi berat badan dengan tinggi badan ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ).<sup>42</sup> Indeks Masa Tubuh (IMT) sangat berhubungan dengan jumlah adiposit, yaitu jaringan yang bertugas untuk menyimpan lemak dalam tubuh.<sup>38,42</sup>

*World Health Organization* (WHO) mengeluarkan rekomendasi klasifikasi IMT untuk wilayah Asia Pasifik pada tahun 2000.<sup>42</sup> Rekomendasi tersebut didasari pada faktor risiko dan morbiditas pada wilayah Asia Pasifik.<sup>42</sup> Klasifikasi IMT pada orang dewasa di Asia Pasifik dapat di lihat pada Tabel 2.3.<sup>42</sup>

**Tabel 2.3 Klasifikasi IMT Orang Dewasa Asia Pasifik<sup>42</sup>**

<b>Klasifikasi</b>	<b>IMT (<math>\text{kg}/\text{m}^2</math>)</b>	<b>Risiko Komorbid</b>
<i>Underweight</i>	< 18,5	Rendah (tetapi meningkatkan risiko penyakit lain)
<b>Normal</b>	18,5-22,9	Rata-rata
<i>Overweight</i>	$\geq 23$	
• <i>At risk</i>	23-24,9	Meningkat
• <b>Obesitas I</b>	25-29,9	Sedang
• <b>Obesitas II</b>	$\geq 30$	Berat

## 7) Diabetes

Diabetes melitus (DM) tipe 1, tipe 2 ataupun prediabetes adalah faktor risiko independen dari penyakit kardiovaskular.<sup>26</sup> Diabetes melitus meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular sekitar 2 kali lipat tergantung populasi dan kontrol gula darahnya.<sup>41</sup> Wanita dengan DM tipe 2 memiliki risiko *stroke* yang lebih tinggi dibandingkan pria.<sup>41</sup> Penyandang DM tipe 2 seringkali mempunyai faktor risiko kardiovaskular tambahan, seperti dislipidemia dan hipertensi yang akan meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular.<sup>26</sup>

Proses aterosklerosis dalam pasien diabetes berkaitan dengan kondisi dislipidemia.<sup>30</sup> Pasien tersebut memiliki tendensi dalam keadaan protrombosis dan antifibrinolisis, diikuti dengan gangguan fungsi endotel yang mengakibatkan penurunan NO dan peningkatan adhesi leukosit.<sup>30</sup> Pasien DM dengan gula darah yang tinggi akan mengalami proses glikasi K-LDL yang membuat K-LDL bersifat pro-inflamasi.<sup>30</sup>

## 8) Stres Psikososial

Stres psikososial berkaitan dengan penyakit kardiovaskular karena terdapat stimulasi saraf simpatik yang mengakibatkan vasokonstriksi pada pembuluh darah.<sup>30</sup> Kondisi tersebut dapat terlihat dari gejala angina yang muncul saat sedang mengalami beban emosional.<sup>30</sup> Gejala stress dan stresor seperti kesepian atau peristiwa kehidupan yang berat termasuk kedalam stres psikososial yang berkorelasi dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular, sedangkan mental

yang sehat seperti optimisme memiliki risiko penyakit kardiovaskular yang lebih rendah.<sup>26</sup>

#### 9) Genetik dan Ras

Predisposisi genetik terhadap risiko kardiovaskular terlihat pada riwayat keluarga yang mempunyai penyakit kardiovaskular.<sup>30</sup> Terdapat koneksi kuat antara PAK dan infark miokard dengan kromosom 9p21.3 yang mempunyai kode genetik untuk enzyme yang berperan dalam inhibisi TGF- $\beta$  yang bersifat sebagai anti-inflamasi.<sup>30</sup>

Ras akan mempengaruhi hasil penilaian prediksi skor risiko kardiovaskular. Eropa merupakan benua dengan beragam kelompok ras pada penduduknya, keberagaman tersebut menyebabkan variabilitas yang besar terhadap tingkat risiko kardiovaskular antara kelompok tersebut.<sup>26</sup> Karakteristik penyakit kardiovaskular juga berbeda pada negara-negara Asia dibandingkan dengan negara lainnya, dimana stroke dan gagal jantung lebih sering ditemukan.<sup>21</sup> Tekanan darah juga menjadi risiko yang lebih kuat untuk populasi Asia dibandingkan populasi barat karena memiliki sensitivitas tinggi terhadap garam.<sup>21</sup>

#### 10) Umur

Faktor risiko umur terhadap penyakit kardiovaskular dapat terlihat pada studi GBD tahun 2019, Mayoritas kematian dan insiden penyakit kardiovaskular terjadi pada populasi dengan umur 65 tahun keatas.<sup>4</sup> Angka kematian dan insiden tersebut juga menunjukkan pola linear terhadap peningkatan umur penderita.<sup>4</sup> Peningkatan insiden

penyakit kardiovaskular yang signifikan terlihat pada populasi berumur 40-44 tahun dibandingkan yang berumur 35-39 tahun.<sup>4</sup> Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia (PERKI) menggolongkan pria berusia  $\geq 45$  tahun dan wanita  $\geq 55$  sebagai faktor risiko penyakit kardiovaskular.<sup>26</sup>

#### 11) Jenis Kelamin

Perbedaan jenis kelamin mempengaruhi risiko kardiovaskular karena perbedaan jumlah hormon. Kadar hormon estrogen yang mempunyai manfaat meningkatkan K-HDL dan menurunkan K-LDL, selain itu estrogen mempunyai efek antioksidan, antiplatelet dan dapat meningkatkan vasodilatasi endotel.<sup>30</sup> Wanita memiliki angka insiden yang lebih rendah sebelum *menopause*, tetapi setelah itu angka insiden penyakit kardiovaskular hampir sama dengan pria.<sup>30</sup> Selain faktor hormonal tersebut terdapat juga faktor gaya hidup yang berbeda antara pria dan wanita seperti kebiasaan merokok.<sup>35</sup>

#### 2.1.5 Penapisan Risiko

Terdapat 3 kategori pencegahan penyakit kardiovaskular. Pencegahan primer untuk individu dengan faktor risiko tetapi belum terdapat manifestasi klinis penyakit kardiovaskular, dengan tujuan untuk mencegah terjadinya penyakit tersebut.<sup>43</sup> Pencegahan sekunder adalah untuk individu yang sudah mempunyai penyakit kardiovaskular dengan tujuan untuk mencegah morbiditas penyakit tersebut dan pencegahan tertier adalah untuk individu yang mempunyai penyakit kardiovaskular dengan tujuan untuk meningkatkan kualitas hidup dan menurunkan

disabilitas.<sup>43</sup> Penulis hanya akan memfokuskan kepada pembahasan pencegahan primer atau penapisan risiko penyakit kardiovaskular pada kesempatan ini.

Pencegahan penyakit kardiovaskular yang paling penting adalah dengan mengoptimalkan gaya hidup sehat dan mengurangi faktor risiko kardiovaskular.<sup>24</sup> Faktor risiko setiap individu penting untuk dideteksi sedini mungkin agar perkembangan penyakit kardiovaskular dapat dihambat dan tata laksana dapat dilakukan dengan baik.<sup>23,26</sup> Stratifikasi tingkat risiko berfungsi sebagai prediksi angka mortalitas dan morbiditas penyakit kardiovaskular, selain itu juga menjadi motivasi bagi seseorang untuk mengubah gaya hidupnya.<sup>26</sup>

Terdapat beberapa alat untuk menilai estimasi tingkat risiko penyakit kardiovaskular. Tingkat risiko kardiovaskular umumnya adalah risiko mortalitas atau morbiditas penyakit kardiovaskular dalam 10 tahun tergantung dari alat yang digunakan.<sup>25</sup> Beberapa alat estimasi risiko dengan data kohort negara barat, yaitu Framingham CVD dan *Pooled Cohort Equation* (PCE) dari Amerika Serikat, SCORE dari Eropa dan QRISK3 dari Inggris Raya.<sup>44</sup> Alat estimasi risiko penyakit kardiovaskular yang menggunakan data kohort penduduk Indonesia adalah *Jakarta Cardiovascular Score* dan *WHO CVD risk chart*.<sup>45,46</sup> Terdapat perbedaan faktor risiko dan karakteristik penyakit kardiovaskular antara masyarakat Asia dan Barat, sehingga pemilihan alat estimasi tingkat risiko perlu disesuaikan agar estimasi dapat se-akurat mungkin.<sup>44</sup>

### **2.1.6 World Health Organization Cardiovascular Disease Risk Chart**

*World Health Organization* (WHO) mengeluarkan WHO CVD *risk chart* sebagai pengganti WHO/IST *chart* pada tahun 2019.<sup>45</sup> Pembaharuan tersebut bertujuan untuk meningkatkan akurasi estimasi risiko individu di setiap wilayah di dunia.<sup>45</sup> *World Health Organization Cardiovascular Disease* (WHO CVD) *risk chart* menggunakan data kohort studi GBD 2019 yang mencakup 21 wilayah di dunia termasuk Indonesia dalam wilayah Asia Tenggara.<sup>45</sup> Dua puluh satu wilayah tersebut memiliki WHO CVD *risk chart* tersendiri.<sup>47</sup> Model prediksi tersebut memprediksi risiko fatal dan non-fatal penyakit kardiovaskular (PAK atau *stroke*) dalam 10 tahun.<sup>45</sup> Prediksi risiko tersebut didapat berdasarkan data faktor risiko kardiovaskular yang terdapat pada pasien, seperti jenis kelamin, umur, status perokok, status diabetes, TDS, kadar kolesterol total atau IMT.<sup>47</sup> Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia (PERKI) menggunakan WHO CVD *risk chart* untuk menilai estimasi tingkat risiko penyakit kardiovaskular pada tahun 2022, dengan alasan data kohort yang sudah dijelaskan sebelumnya.<sup>26</sup>

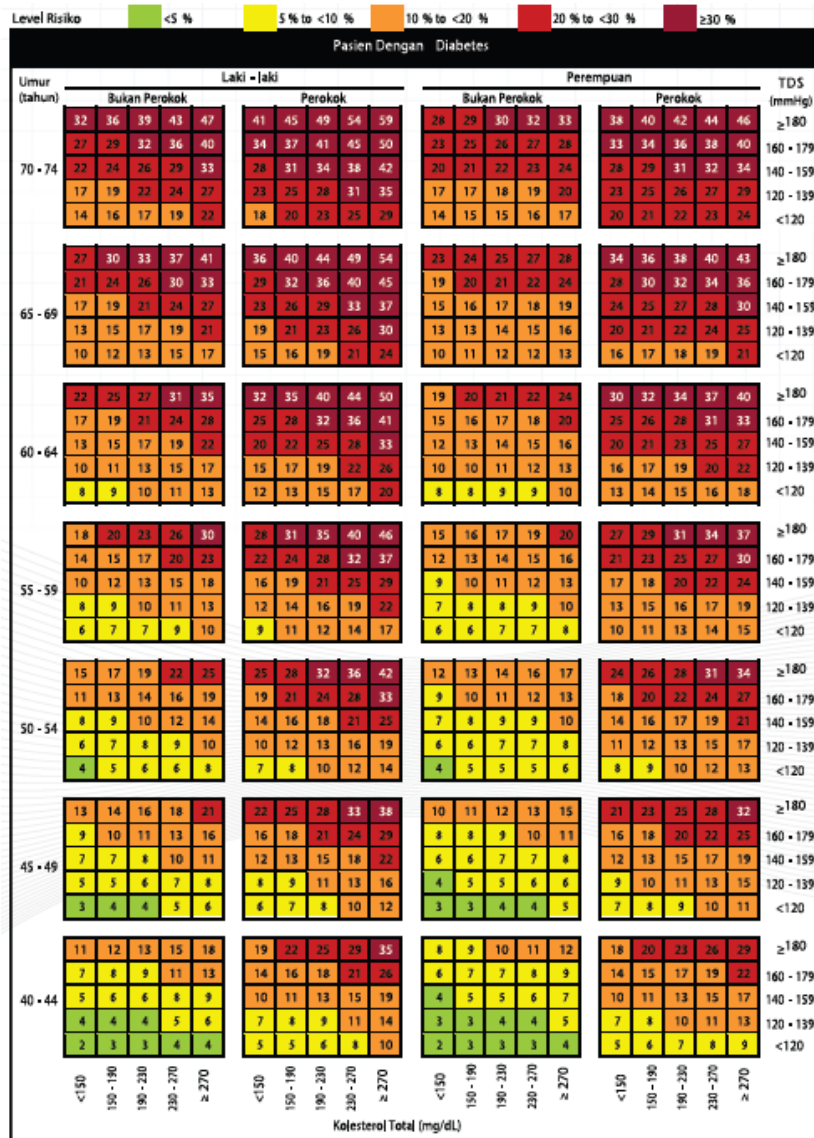
Langkah untuk mengetahui tingkat risiko seorang pasien menggunakan WHO CVD *risk chart* adalah dengan memilih *chart* yang akan digunakan terlebih dahulu.<sup>47</sup> Pemilihan *chart* dilakukan dengan memilih wilayah cakupan bagan dan menentukan apakah akan menggunakan kadar total kolesterol dan status diabetes atau IMT sebagai dasar penilaiannya.<sup>47</sup> Langkah berikutnya adalah mengidentifikasi faktor risiko yang dibutuhkan dan menyesuaikannya dengan kotak yang terdapat dalam bagan tersebut.<sup>47</sup> Terdapat angka persentase tingkat risiko dan warna yang menandakan kelompok risiko kardiovaskular dalam kotak tersebut.<sup>47</sup>

Tingkat risiko dalam bagan tersebut dibagi menjadi risiko rendah yang berwarna hijau dengan persentase risiko <5%, risiko sedang berwarna kuning dengan persentase 5%-9%, risiko tinggi berwarna oranye dengan persentase 10%-19%, risiko sangat tinggi berwarna merah dengan persentase 20%-29% dan risiko sangat-sangat tinggi berwarna merah tua untuk persentase risiko  $\geq 30\%$ .<sup>47</sup> Setelah mengetahui tingkat risiko kardiovaskular pada pasien dilanjutkan dengan melakukan manajemen berdasarkan tingkat risiko.<sup>47</sup>

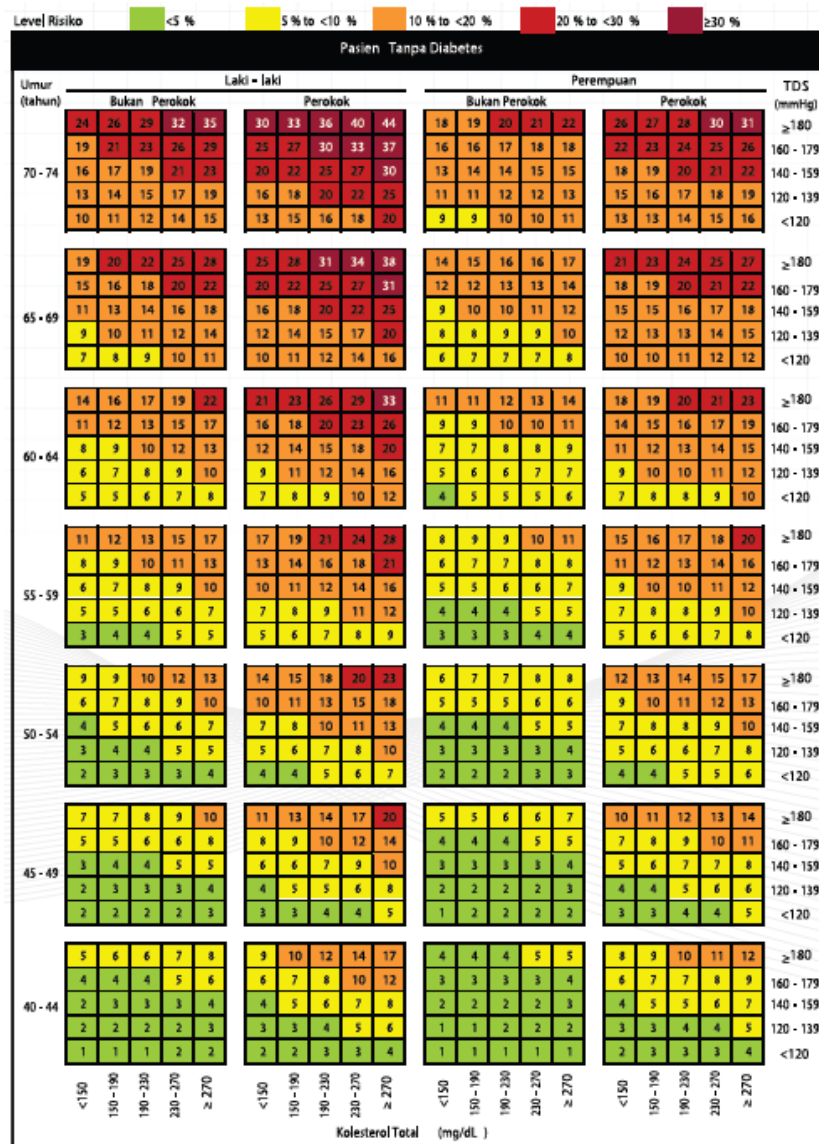
Tujuan dari manajemen adalah untuk memotivasi dan membantu pasien untuk mengurangi tingkat risiko kardiovaskularnya.<sup>47</sup> Seluruh pasien dilakukan *follow up* berdasarkan persentase tingkat risikonya.<sup>47</sup> Pasien dengan persentase risiko <5% dilakukan *follow up* setelah 12 bulan, persentase risiko 5%-9% dilakukan *follow up* setiap 3 bulan hingga target tercapai lalu *follow up* kembali setelah 6-9 bulan, persentase risiko 10%-20% dilakukan *follow up* setiap 3-6 bulan.<sup>47</sup> Pasien dengan persentase risiko >20% diberikan statin dan dilakukan *follow up* setiap 3 bulan, jika risiko kardiovaskular tidak berkurang setelah 6 bulan maka dilanjutkan ke tahap manajemen berikutnya.<sup>47</sup> *Follow up* pada pasien dengan risiko kardiovaskular adalah dengan menanyakan gejala penyakit kardiovaskular, pemberian konseling, melakukan pemeriksaan fisik, menentukan estimasi tingkat risiko kardiovaskular, merujuk atau memberikan obat bila diperlukan.<sup>47</sup> Konseling yang diberikan adalah mengenai asupan makanan, aktivitas fisik, pemberhentian merokok dan menjauhi konsumsi alkohol.<sup>47</sup> Pasien dengan TDS  $\geq 160$  mmHg atau dengan kerusakan organ target diberikan obat dan perubahan gaya hidup yang spesifik.<sup>47</sup>



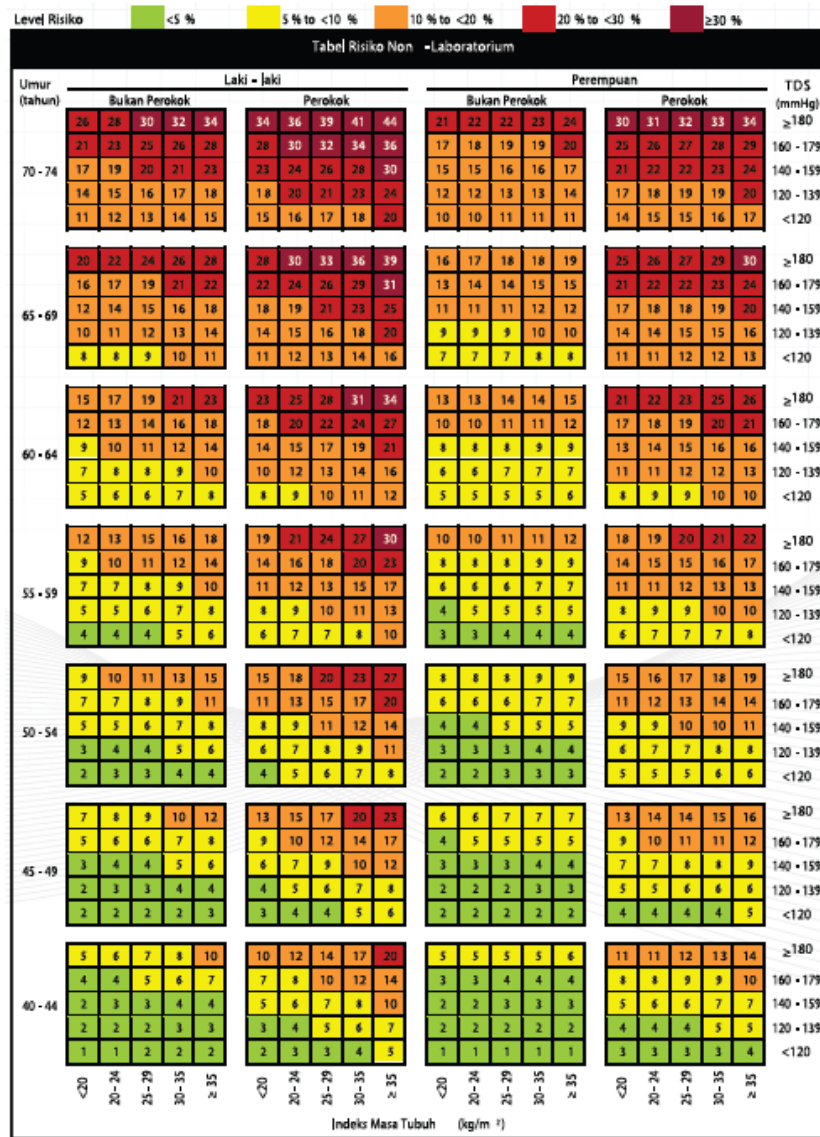
World Health Organization Cardiovascular Disease (WHO CVD) risk chart dapat dilihat dalam Gambar 2.7, 2.8 dan 2.9.<sup>45</sup>



Gambar 2.7 Estimasi Risiko Kardiovaskular pada Pasien dengan Diabetes<sup>45</sup>



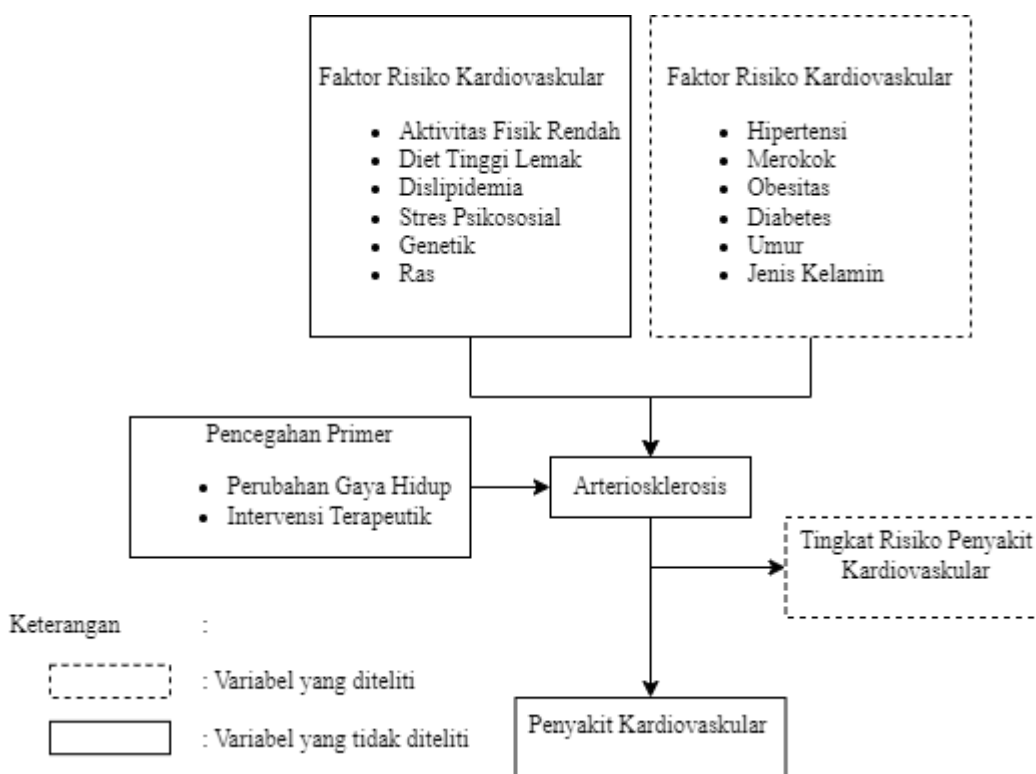
Gambar 2.8 Estimasi Risiko Kardiovaskular pada Pasien tanpa Diabetes<sup>45</sup>



Gambar 2.9 Estimasi Risiko Kardiovaskular Non-laboratorium<sup>45</sup>

## 2.2 Kerangka Pemikiran

Penyakit Kardiovaskular memiliki faktor risiko yang dapat dimodifikasi, seperti dislipidemia, hipertensi, merokok, kurangnya aktivitas fisik, diet tinggi lemak, obesitas, diabetes dan stres psikososial dan yang tidak dapat dimodifikasi, yaitu genetik, umur, jenis kelamin dan ras.<sup>16</sup> Semua faktor risiko tersebut berkontribusi terhadap pembentukan aterosklerosis.<sup>30,32</sup> Aterosklerosis merupakan salah satu penyebab umum terjadinya penyakit kardiovaskular.<sup>30,32</sup> Faktor risiko kardiovaskular suatu individu akan sangat berkaitan dengan tingkat risiko kardiovaskular-nya.<sup>26</sup> Perubahan gaya hidup dan intervensi terapeutik juga akan mengurangi risiko kejadian penyakit kardiovaskular.<sup>41</sup>



**Gambar 2.10 Kerangka Pemikiran**<sup>16,26,30,32,41</sup>