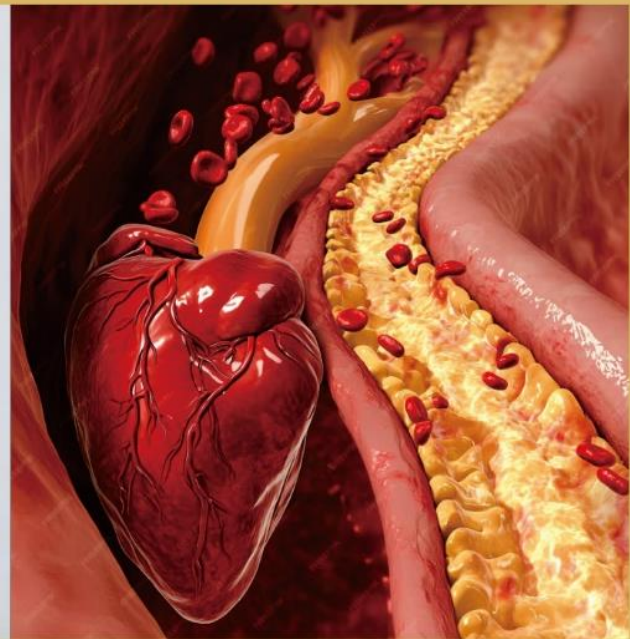




Kenali Penyakit Berbahaya

ATEROSKLEROSIS



Miming Andika - Rizqa Hasanah - Muhafiz Hibatulloh
Dea Wulandari - Mustafa Syafri - Rendy Syaputra

Kenali Penyakit Berbahaya

ATEROSKLEROSIS

Miming Andika

Rizqa Hasanah

Muhafiz Hibatulloh

Dea wulandari

Mustafa syafri

Rendy syaputra

Kenali Penyakit Berbahaya aterosklerosis

Miming Andika, Rizqa Hasanah, Muhafiz Hibatulloh, Dea Wulandari, Mustafa syafri, Rendy Syaputra

ISBN: 978-623-5299-35-8

Editor:
Hariz

Gambar:
Cv. Haqi Paradise Mediatama

Desain Sampul :
Cv. Haqi Paradise Mediatama

Ilustrasi Dalam:
Rizqa Hasanah

Tata Layout:
Trisno

Penerbit:
Cv. Haqi Paradise Mediatama

Kantor Pusat:

Jl. Bundo Kandung No 1 Padang *Phonecell*/Telp: 085365372924/ (0751) 7053731. Email:
hrzm2f@gmail.com

Cetakan Pertama, 2024

Hak cipta dilindungi undang-undang

Dilarang memperbanyak karya tulis ini dalam bentuk dan dengan cara apapun tanpa ijin tertulis dari penerbit

Kata Pengantar

Puji syukur ke hadirat Allah SWT, yang telah memberikan kekuatan dan kesehatan, kepada Tim penulis untuk dapat menyelesaikan Buku Kenali Penyakit Berbahaya aterosklerosis. Begitu juga selalu diucapkan Allahumma shalli 'ala Muhammad, Salawat beriring salam dipersembahkan kepada junjungan kita Nabi Muhammad SAW, semoga kita diakui kelak dikemudian hari sebagai pengikut beliau. Aamiin.

Penulisan Buku Ajar "Buku Kenali Penyakit Berbahaya aterosklerosis". ini dirasa perlu dalam rangka melaksanakan UU no 12 tahun 2012 pasal 12 ayat 1, dosen sebagai anggota Sivitas Akademika memiliki tugas mentransformasikan Ilmu Pengetahuan dan/atau Teknologi yang dikuasainya kepada Mahasiswa dengan mewujudkan suasana belajar dan pembelajaran sehingga Mahasiswa aktif mengembangkan potensinya. Serta Pasal 12 ayat 3 yang menyatakan dosen secara perseorangan atau berkelompok wajib menulis buku ajar atau buku teks, buku ini memuat untuk berbagai jenis Pendidikan yang berjudul Buku Kenali Penyakit Berbahaya aterosklerosis.

Berdasarkan hal itulah, kami kelompok dosen merasa perlu menulis buku ajar ini. Buku ini materinya adalah tentang Buku Kenali Penyakit Berbahaya aterosklerosis yang merupakan materi perkuliahan salah seorang anggota tim penulis dan dapat menjadi peluang bisnis dengan keunggulan yang kompetitif.

Buku ini berisi pengetahuan untuk menambah wawasan mahasiswa Pembelajaran Farmasi. Buku ini terdiri dari sembilan bab dan setiap babnya dilengkapi dengan penugasan soal-soal latihan yang menunjang proses pembelajaran farmasi untuk mahasiswa. Buku ajar ini manfaat semua mahasiswa maupun pada Universitaslainnya di Indonesia.

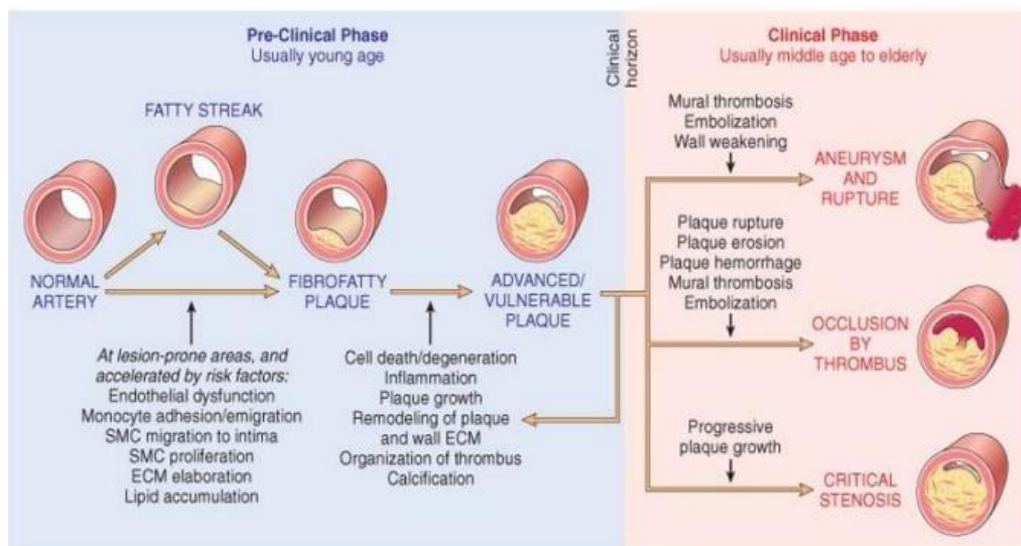
Daftar Isi

Kata Pengantar	i
Daftar Isi	ii
Bab I	
Pendahuluan	1
Bab II	
Patofisiologi Aterosklerosis	4
Bab III	
Terapi Farmakologi Aterosklerosis	18
Bab IV	
Faktor Resiko Aterossklerosis	22
Bab V	
Faktor Penyebab Aterossklerosisi	35
Bab VI	
Gejala Aterosklerosis	48
Bab VII	
Patogenis Aterosklerosis	52
Bab VIII	
Algoritma	69
Bab IX	
Daftar Pustaka	104

BAB I PENDAHULUAN

A. DEFINISI ATEROSKLEROSIS

Perkembangan aterosklerosis telah dimulai sejak usia dini, yaitu mulai dekade pertama dengan pembentukan fatty streak yang kemudian pada dekade ketiga berubah menjadi bercak ateroma (fase praklinik). Umumnya bercak ateroma secara progresif terus menerus berubah, menjadi lebih besar dan dapat menimbulkan komplikasi bercak yang kemudian menimbulkan manifestasi klinik pada usia pertengahan dan usia lanjut (fase klinik) (Kumar, 2007).



Gambar 1. Aterosklerosis: riwayat, gambaran morfologi, patogenesis, dan komplikasi-komplikasi klinisnya (Kumar, 2007).

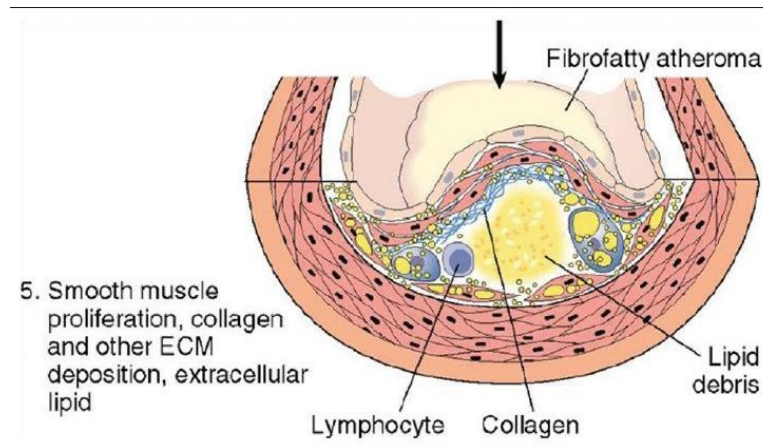
Istilah aterosklerosis berasal dari bahasa Yunani, yang berarti penebalan lapisan intima arteri dan penumpukan lemak. Material lemak terletak di inti tengah plak, yang ditutupi oleh lapisan fibrosa. Istilah aterosklerosis terdiri dari dua bagian; ateros (penumpukan lemak yang disertai beberapa makrofag) dan sklerosis (lapisan fibrosis yang terdiri dari sel otot polos [SMC], leukosit, dan jaringan ikat) (Rahimi Z, 2012).

Arterosklerosis yang berarti pengerasan dinding arteri adalah istilah umum bagi penebalan dan hilangnya elastisitas dinding arteri. Aterosklerosis merupakan bentuk arteriosklerosis yang paling sering, dan secara karakteristik ditandai oleh adanya lesi

pada intima yang disebut bercak ateroma. Bercak ini dapat menonjol ke dalam dan menutupi lumen pembuluh darah, serta dapat melemahkan tunika media dibawahnya (Kumar, 2007). Dalam perkembangan aterosklerosis maka pembentukan bercak ateroma sepanjang dinding pembuluh darah arteri akan menyebabkan pembuluh darah itu menyempit dan mengeras (Schoen J Frederick, 2005).

Pembentukan **bercak ateroma** diawali oleh adanya *fatty streak*, yang merupakan lesi terawal dari aterosklerosis. *Fatty* streak ini tidak menyebabkan penebalan dinding pembuluh darah dan tidak menyebabkan gangguan aliran darah. Biasanya *fatty streak* muncul sebagai bintik pipih berwarna kuning, multipel, dengan diameter < 1 mm, yang menyatu dalam larikan panjang sekitar 1 cm atau lebih. *Fatty streak* terdiri dari sel makrofag dan sel otot polos dengan sitoplasma distensi karena mengandung lemak dan membentuk sel busa. 1-3 Fatty streak merupakan prekursor bercak ateroma, yang sudah dibentuk sejak usia dini, tersering pada dekade pertama, namun tidak semuanya akan berkembang menjadi bercak ateroma atau lesi-lesi lanjut (Chandrasoma, 1997).

Pembentukan **bercak ateroma** atau disebut juga ateromatosa, atau bercak fibrolipid (*fibrous* atau *fibrofatty*) merupakan proses utama pada aterosklerosis dan secara morfologik ditandai oleh penebalan tunika intima dan penimbunan lemak. Bercak ateroma berupa suatu lesi fokal yang meninggi pada tunika intima, lembut, warna kekuningan dengan bagian pusat mengandung lemak (terutama terdiri dari kolesterol dan ester kolesterol), ditutupi oleh suatu penutup warna putih yang keras disebut fibrous cap. Ukuran bercak ateroma bervariasi 0,3-1,5 cm, kadang-kadang menyatu sehingga membentuk massa yang lebih besar (Chandrasoma, 1989).



Gambar 2. Pembentukan atheroma.

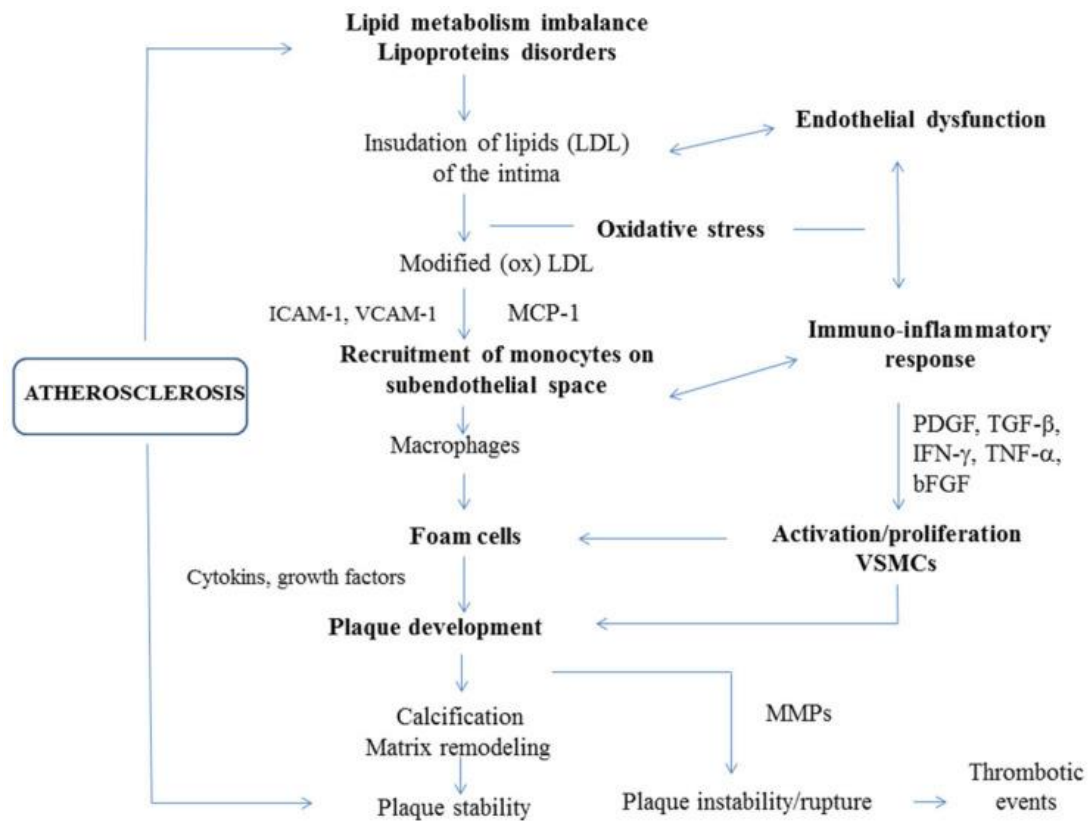
Umumnya bercak ateroma secara progresif terus menerus berubah, menjadi lebih besar, terdapat kematian sel dan degenerasi, sintesis dan degradasi matriks ekstrasel (remodeling) dan organisasi trombus. Manifestasi klinik akibat aterosklerosis terutama disebabkan oleh karena penyempitan arteri, dan bila penyempitan $>70\%$ maka dapat terjadi iskemik pada organ yang dipasoknya (Chandrasoma, 1989).

Pada stadium lanjut bercak-bercak ateroma dapat mengalami komplikasi yang secara klinis sangat berarti. Komplikasi dapat berupa ruptur fokal, ulserasi, atau erosi fokal dari permukaan lumen bercak ateroma, perdarahan ke dalam bercak serta trombosis yang merupakan komplikasi yang penting dan paling ditakuti karena dapat menyebabkan penutupan arteri sebagian atau secara total, kalsifikasi, dan dilatasi aneurisma (Chandrasoma, 1989).

BAB II

PATOFISIOLOGI ATEROSKLEROSIS

Berikut patofisiologi aterosklerosis:



Gambar 3. Patofisiologi Aterosklerosis (Kraus, R, 2019).

Patofisiologi aterosklerosis adalah proses kompleks yang dimulai dengan kerusakan pada lapisan endotelium, yaitu lapisan tipis sel yang melapisi dinding arteri. Kerusakan ini dapat disebabkan oleh berbagai faktor seperti hipertensi, kadar kolesterol LDL tinggi, merokok, diabetes mellitus, dan radikal bebas. Ketika endotelium rusak, ia memicu reaksi inflamasi lokal dan melepaskan molekul-molekul yang menarik sel-sel inflamasi, seperti monosit dan limfosit, ke area yang terkena. Monosit ini kemudian memasuki lapisan intima arteri dan berubah menjadi makrofag. Makrofag ini memfagositosis LDL yang teroksidasi, tetapi sering kali tidak mampu mencerna semua LDL, sehingga mereka menjadi sel busa yang menumpuk di lapisan intima (Kraus, R., 2019).

Seiring waktu, penumpukan sel busa dan sel-sel inflamasi lainnya membentuk struktur yang dikenal sebagai plak aterosklerotik. Plak ini terdiri dari inti lipid yang dikelilingi oleh kapsul fibrosa, yang terbentuk dari sel-sel otot polos dan jaringan fibrosa. Plak dapat berkembang menjadi plak stabil, yang memiliki kapsul fibrosa yang tebal dan kuat, atau plak tidak stabil, yang memiliki kapsul fibrosa yang tipis dan rapuh. Plak tidak stabil berisiko tinggi untuk pecah, dan ketika ini terjadi, inti lipid dan material plak terpapar ke dalam aliran darah, menyebabkan pembentukan trombus atau gumpalan darah. Gumpalan ini dapat menyumbat aliran darah di arteri, mengakibatkan iskemia atau kekurangan oksigen pada organ atau jaringan yang disuplai oleh arteri tersebut. Akibatnya, dapat terjadi infark miokard (serangan jantung) atau stroke jika arteri yang terkena adalah yang menyuplai darah ke jantung atau otak (Hansson, G. K, 2011).

Proses ini dipengaruhi oleh berbagai faktor risiko seperti hipertensi, dislipidemia, diabetes mellitus, merokok, dan faktor genetik. Hipertensi menyebabkan stres mekanik pada dinding arteri, memperburuk kerusakan endotelium, sementara dislipidemia, dengan tingginya kadar kolesterol LDL, mempercepat penumpukan lipid. Diabetes mellitus meningkatkan kerusakan endotelium dan inflamasi, sedangkan merokok memperburuk kerusakan endotelium dan meningkatkan risiko pembentukan plak. Aterosklerosis adalah kondisi progresif yang berpotensi menyebabkan komplikasi serius dan memerlukan manajemen risiko yang efektif untuk mencegah perkembangan penyakit lebih lanjut (Hansson, G. K, 2011). Berikut adalah kerusakan yang terjadi :

1. Endotelium

Endotelium vaskular adalah lapisan tunggal heterogen yang dibentuk oleh sel-sel endotel (EC), yang menghadap sisi luminal semua pembuluh darah, yang mewakili penghalang pertama bagi molekul, sel, atau patogen yang bersirkulasi dalam aliran darah (Reitsma S, 2007). Pada pembuluh darah besar, dinding pembuluh dilapisi dengan satu lapisan EC yang disebut endotelium, yang bersama dengan kolagen dan serat elastis, membentuk lapisan luminal pembuluh darah atau intima. EC berhubungan erat dengan tunika media yang terdiri dari sel-sel otot polos vaskular (VSMC) dan jaringan elastis dan kolagen. Akhirnya, di sekitar lapisan ini adalah

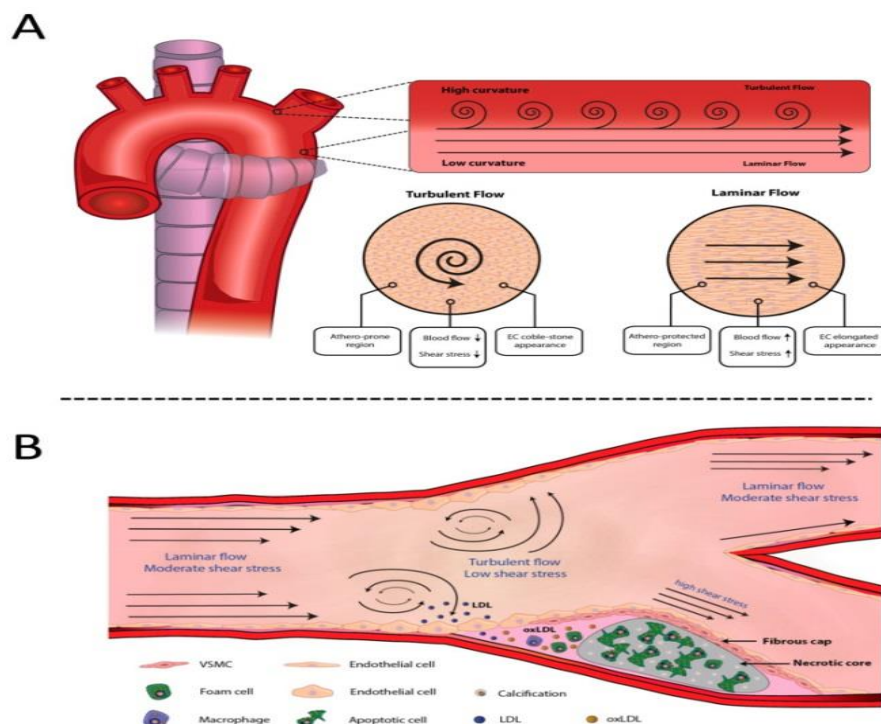
tunika adventitia, yang sebagian besar terdiri dari matriks jaringan ikat yang padat. Di sisi lain, dinding arteriol dan venula terdiri dari tiga lapisan yang sama dengan pembuluh darah yang lebih besar, meskipun media dan adventitia jauh lebih tipis dan kurang menonjol. Akhirnya, venula pasca-kapiler sama sekali tidak memiliki media dan adventitia dan hanya terdiri dari EC dan membran dasar (Rhodin JA, 1968).

Endotelium terletak secara strategis di antara darah yang bersirkulasi dan jaringan, bekerja sebagai sensor dan transduser sinyal melalui produksi zat-zat yang aktif secara biologis. Semua perubahan dalam darah yang bersirkulasi dirasakan oleh endotelium, yang kemudian memediasi transduksi sinyal ke lapisan lain dinding pembuluh darah. Perubahan tersebut meliputi tekanan mekanis (perpanjangan dan tekanan geser dinding (WSS)), serta perubahan dalam konsentrasi faktor metabolik.

Berbagai gaya mekanik yang bekerja pada dinding arteri memodulasi beberapa fungsi fisiologis, seperti pengaturan homeostasis, tonus vaskular, dan integritas vaskular. Selain peran mereka dalam homeostasis, keterlibatan hemodinamik dalam perkembangan penyakit vaskular telah terbukti penting dalam patologi aterosklerosis, yang memengaruhi timbulnya dan perkembangan penyakit. Gaya utama yang bekerja pada dinding arteri meliputi tegangan tarik yang disebabkan oleh tekanan darah dan WSS, gaya tangensial pada dinding pembuluh darah yang disebabkan oleh aliran darah yang memainkan peran penting dalam hemodinamik aterogenik (Zhang B, 2017).

Segmen pembuluh darah dengan WSS rendah atau WSS yang sangat berosilasi tampaknya memiliki risiko tertinggi untuk perkembangan aterosklerosis. Perubahan WSS dapat secara langsung mempengaruhi morfologi dan fungsi endotel vaskular dan merangsang migrasi dan proliferasi VSMC dan sel mononuklear. Baik rendah atau tidak stabil, perubahan WSS merupakan indikator untuk mengevaluasi perubahan hemodinamik yang berhubungan erat dengan aterosklerosis (Böyum A, 1968).

Misalnya, tegangan geser menginduksi penyelarasan EC karakteristik (Gambar 1A). Di daerah arteri yang berbentuk tabung atau lurus, dimana WSS menyajikan aliran laminar, EC menunjukkan bentuk yang pipih dan kesejajaran yang memanjang ke arah aliran. Namun, pada lokasi percabangan atau kelengkungan pembuluh yang tinggi, terjadi gangguan aliran dan, sebagai akibat dari aliran turbulen dan pembalikan dengan WSS yang lebih rendah di dinding pembuluh luar, EC menambah volumenya dengan mengadopsi tampilan seperti batu bulat (Gambar 1A). Selain itu, kekuatan hemodinamik menentukan perkembangan awal plak aterosklerotik lokal yang tidak terdistribusi secara acak, baik pada model hewan percobaan maupun pada manusia. Lesi aterosklerotik terutama terjadi di daerah yang ditandai dengan WSS rendah dan pemisahan aliran (Gambar 1B) dan paling sering melibatkan titik cabang dan percabangan. Data korelatif ekstensif yang menunjukkan bahwa geseran rendah atau aliran terganggu merupakan penyebab lokalisasi lesi aterosklerosis menekankan pentingnya cabang dan percabangan arteri saat melakukan diagnosis perkembangan atau progresi lesi aterosklerotik (Gimbrone, 2013).



Gambar 4. Endotelium (Gimbrone, 2013).

2. Inisiasi Aterosklerosis dan Pembentukan Garis Lemak

Aterosklerosis dimulai dengan disfungsi endotel yang disertai retensi lipoprotein densitas rendah (LDL) dan modifikasinya di intima. LDL yang dimodifikasi, bersama dengan faktor aterogenik tambahan, mendorong aktivasi EC, yang menyebabkan rekrutmen monosit di dalam intima. LDL yang termodifikasi banyak ditangkap oleh monosit dan VSMC yang berdiferensiasi, yang mendorong pembentukan sel busa. Selain itu, beberapa jalur sinyal inflamasi diaktifkan, memungkinkan pembentukan garis lemak, yang merupakan tanda pertama aterosklerosis dan ditandai dengan akumulasi lipid dalam jumlah besar baik di dalam sel (makrofag dan VSMC) dan media ekstraseluler (Stary, 1994).

➤ Disfungsi Endotel dalam Perkembangan Aterosklerosis

Gangguan mekanisme yang terlibat dalam regulasi homeostasis vaskular menyebabkan disfungsi endotel. ingkatnya, ketika sel-sel EC kehilangan kemampuannya untuk mempertahankan homeostasis, dinding pembuluh darah cenderung mengalami vasokonstriksi, infiltrasi lipid, adhesi leukosit, aktivasi trombosit, dan stres oksidatif, antara lain. Bersama-sama, hal ini memicu respons inflamasi yang dianggap sebagai langkah pertama pembentukan plak ateromatosa: garis lemak Selain itu, disfungsi endotel juga memainkan peran penting dalam langkah-langkah aterosklerosis selanjutnya dengan berpartisipasi dalam perkembangan plak dan rupturnya pada langkah terakhir aterosklerosis. Oleh karena itu, peningkatan disfungsi endotel dianggap sebagai indikator awal aterogenesis (mudau, 2012).

➤ Kekuatan Hemodinamik dan Disfungsi Endotel

Kekuatan hemodinamik merupakan faktor risiko lokal aterogenesis, karena mereka mempromosikan disfungsi endotel. Seperti yang ditunjukkan di atas, daerah rawan lesi terutama terletak di daerah di mana aliran laminar terganggu karena pemisahan aliran, resirkularisasi, atau perlekatan kembali. Aliran turbulen ini menciptakan gradien temporal dan spasial, yang menghasilkan indeks osilasi yang lebih tinggi dan tegangan geser yang lebih rendah. Selain itu, aliran yang terganggu juga mendukung infiltrasi lipoprotein ke dalam intima pembuluh darah, pertama karena LDL tetap berada di area tersebut untuk jangka waktu yang lebih

lama, dan kedua karena aliran turbulen menyebabkan gangguan fisik integritas endotel, sehingga memfasilitasi infiltrasi lipoprotein. Selain itu, hubungan mendasar lain antara kekuatan hemodinamik dan aterogenesis bergantung pada ekspresi berbagai gen endotel yang diatur oleh rangsangan mekanis darah (Souilhol, 2010).

Pengaruh tekanan geser terhadap ekspresi gen endotel telah dipelajari selama 20 tahun terakhir; lebih dari 40 gen yang terlibat dalam proses tersebut telah ditemukan sejauh ini. Di antara mereka, beberapa gen aterogenik, seperti protein kemoatraktan monosit 1 (MCP-1), yang menginduksi permeasi monosit ke dalam dinding arteri, dan faktor pertumbuhan yang berasal dari trombosit (PDGF), yang meningkatkan migrasi VSMC, diatur naik dalam EC. Menariknya, bukti penelitian mengungkapkan elemen respons stres geser (SSRE) dalam promotor gen ini dan lainnya, seperti eNOS atau molekul adhesi trombosit-1 (PECAM-1), yang berkontribusi pada perkembangan plak (Souilhol, 2010).

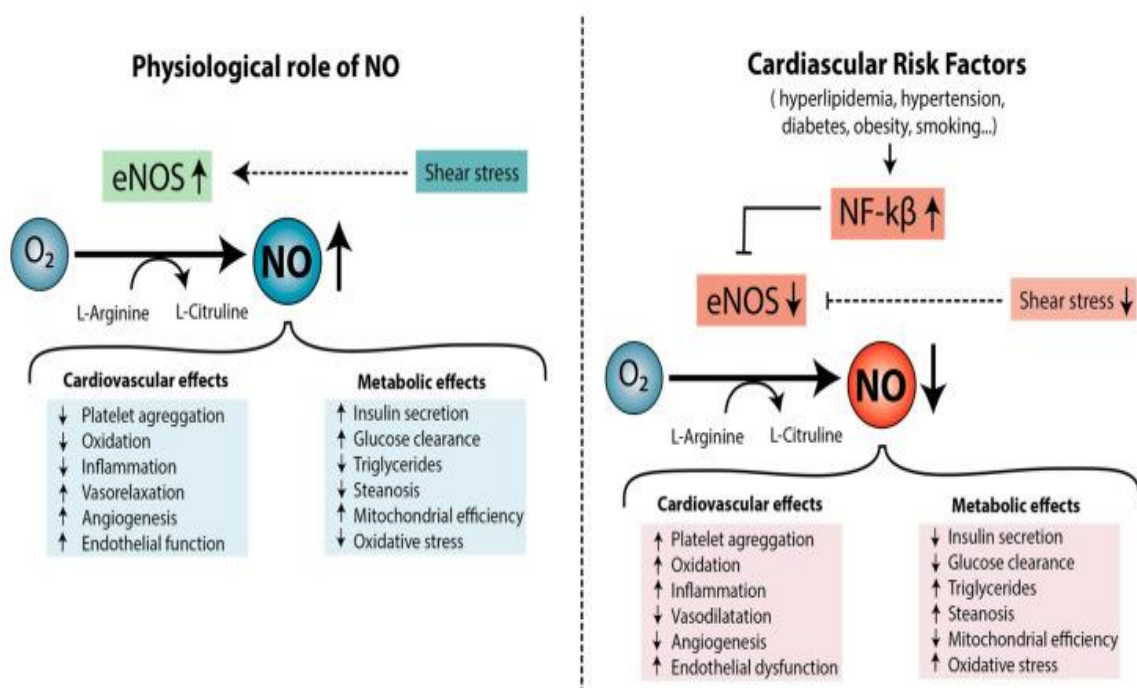
Selain itu, kombinasi dua atau lebih SSRE dalam promotor yang sama dapat memiliki efek sinergis yang meningkatkan ekspresi gen tersebut. Di sisi lain, di daerah lurus pembuluh darah tempat aliran laminar mendorong stres geser tinggi di endotelium, beberapa gen pro-aterogenik mengalami penurunan regulasi, sementara gen yang menginduksi penghentian pertumbuhan siklus sel atau meningkatkan kapasitas antioksidan mengalami peningkatan regulasi. Memang, paparan panjang EC terhadap aliran laminar yang tidak terganggu meningkatkan peningkatan regulasi sintase oksida nitrat endotel (eNOS), sehingga meningkatkan kapasitas sintesis oksida nitrat (NO) mereka (Souilhol, 2010).

➤ **Peran Nitric Oxide dalam Disfungsi Endotel**

Disfungsi endotel juga dijelaskan melalui pengurangan bioavailabilitas NO. NO disintesis dari L-arginin dalam sel EC dalam reaksi yang dikatalisis oleh eNOS dan berdifusi melintasi membran sel, mencapai jaringan otot polos dinding arteri. NO mendorong relaksasi serat otot polos, yang dikenal sebagai vasodilatasi yang bergantung pada endothelium, dan dianggap sebagai molekul ateroprotektif, karena ia melawan aterogenesis dan komplikasinya. Secara khusus, NO terlibat dalam

pengurangan agregasi trombosit; oksidasi dan peradangan jaringan; aktivasi faktor trombogenik; dan pertumbuhan, proliferasi, dan migrasi sel, antara lain (Gambar 5).

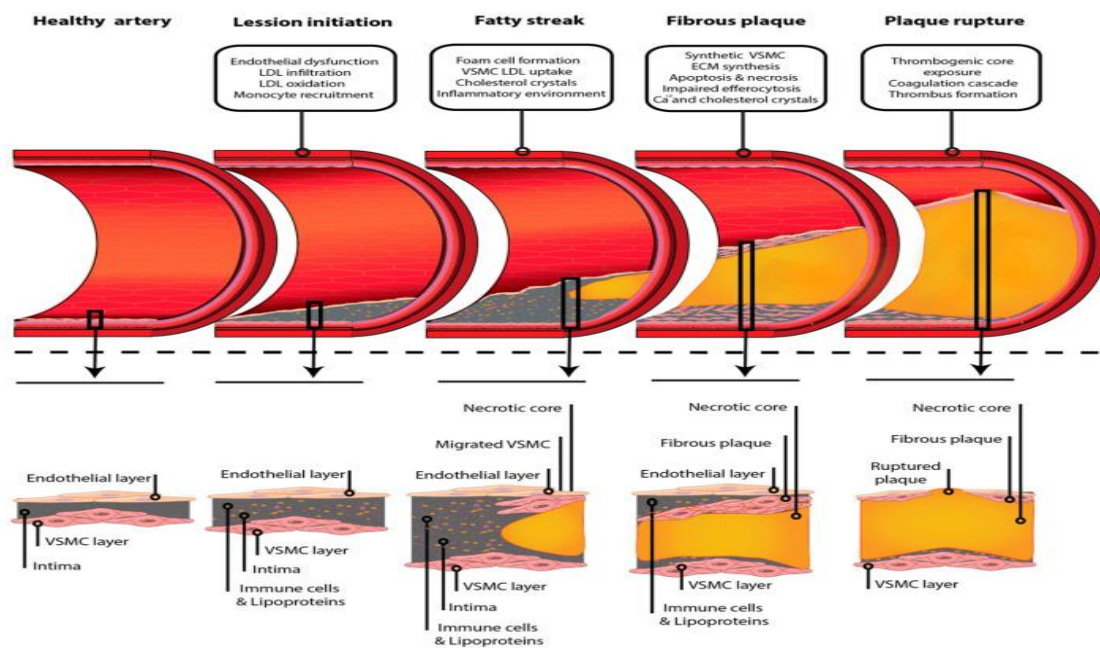
Selain itu, ia mempertahankan homeostasis metabolik, karena mengurangi kandungan trigliserida dan steatosis dan meningkatkan sintesis insulin, pembersihan glukosa, dan efisiensi mitokondria. However, in the presence of cardiovascular risk factors, such as hyperlipidemia, hypertension, smoking, or diabetes, NO production is reduced as a consequence of the increased oxidative stress, which is commonly associated with those pathologies. Oxidative stress promotes the synthesis of pro-atherogenic cytokines (TNF- α and interleukins IL-1 and IL-6), adhesion molecules (VCAM-I and ICAM-I), and chemokines (MCP-1) through NF-kB activation mediated by heat-shock proteins (HSP-60). These mediators inhibit the activity of eNOS and, consequently, NO production (Gambar 5). Faktanya, penelitian yang dilakukan pada pasien hiperkolesterolemik menunjukkan adanya gangguan vasodilatasi yang bergantung pada endotelium akibat adanya kelainan pada bioavailabilitas NO. Pasien hipertensi juga menunjukkan kelainan pada sistem NO yang berasal dari endotelium yang mungkin menjelaskan vasodilatasi abnormal yang bergantung pada endothelium (Alexander, 1995).



Gambar 5. Nitric Oxide dalam Disfungsi Endotel (Alexander, 1995).

➤ Perkembangan plak fibrosa

Selama perkembangan plak fibrosa, plak ateroma mengalami transisi dari garis lemak ke pertumbuhan intima, suatu langkah yang ditandai dengan adanya area bebas sel dan kaya lipid yang dikenal sebagai inti nekrotik (Gambar 6). Untuk menstabilkan plak, inti nekrotik ditutupi oleh serat, sehingga terbentuk lapisan fibrosa. Inti nekrotik dan lapisan fibrosa merupakan ciri khas aterosklerosis lanjut dan regresi plak ateroma tidak mungkin terjadi pada tahap ini (Putri, 2013).



Gambar 6. Perkembangan Plak Fibrosa (Putri, 2013).

Lapisan fibrosa merupakan barier subendotelial antara lumen pembuluh darah dan inti nekrotik aterosklerotik yang terdiri dari VSMC yang telah bermigrasi ke sisi luminal arteri dan matriks ekstraseluler (ECM) yang berasal dari VSMC. Peran lapisan fibrosa adalah untuk berfungsi sebagai penopang struktural guna menghindari paparan material protrombotik dari inti pembuluh darah yang jika tidak akan memicu thrombosis.

➤ Inti nekrotik

Inti nekrotik merupakan nukleus dari plak aterosklerotik. Diturapi oleh lapisan fibrosa, inti nekrotik terdiri dari daerah hiposelular yang mengandung lipid dengan

kolagen pendukung yang berkurang. Sementara plak aterosklerotik berkembang, inti nekrotik meningkatkan ukurannya terutama sebagai akibat dari dua faktor, kematian makrofag dan gangguan eferositosis, suatu proses yang menghilangkan sel-sel apoptosis. Kedua peristiwa tersebut berkontribusi pada lingkungan mikro inflamasi, stres oksidatif, dan trombogenesis serta meningkatkan kematian sel-sel di sekitarnya, seperti VSMC, yang meningkatkan kerentanan plak (Linton, 2016).

Pada tahap awal aterosklerosis, apoptosis makrofag diprogram melalui sistem kaspase terkoordinasi, yang menyebabkan kematian sel dan eferositosis. Namun, ketika aterosklerosis berkembang, apoptosis meningkat pada makrofag dan VSMC karena peningkatan stres oksidatif, aktivasi reseptor yang terlibat dalam pensinyalan kematian, penghambatan jalur kelangsungan hidup, dan kekurangan nutrisi. Pada langkah ini, aktivitas fagositosis makrofag tidak mampu menangani akumulasi sel-sel apoptosis, yang mengalami kematian nekrotik sekunder dengan pelepasan komponen oksidatif dan inflamasi intraseluler secara bersamaan. Situasi ini memperburuk peradangan dan meningkatkan kematian sel-sel tetangga.

Eferositosis juga menjadi cacat pada aterosklerosis lanjut karena aktivitas beberapa reseptor yang memediasi proses tersebut, seperti MerTK, LRP1, CD36, dan SR-B1, terganggu. Selain itu, fosfolipid teroksidasi dan oxLDL yang ada pada plak aterosklerosis lanjut menghambat pengenalan sel apoptosis oleh reseptor eferositosis. Gangguan eferositosis pada plak lanjut juga mendukung akumulasi kristal kolesterol yang berasal dari sel apoptosis. Pada kondisi fisiologis, kristal kolesterol kecil dengan cepat diasingkan dari ruang interstisial oleh sel fagosit; namun, saat lesi berkembang, sel fagosit tidak dapat membuang kelebihan kristal, yang akhirnya bertambah besar dan tetap berada di ruang subendotel.

Proses ini mengaktifkan komplemen dan meningkatkan keadaan proinflamasi plak. Selain itu, karena sel-sel fagosit tidak mampu menginternalisasi kristal kolesterol besar oleh reseptor pemulung, kandungan lisosomalnya langsung disekresikan ke ruang interstisial, yang mendorong respons imun yang lebih intens. Peristiwa-peristiwa ini mendorong akumulasi sel mati dan pertumbuhan inti nekrotik. Lebih jauh lagi, metaloproteinase yang dilepaskan setelah kematian sel mengurangi ukuran lapisan fibrosa dan meningkatkan kerentanan plak. Akhirnya,

sel-sel apoptotik dan nekrotik membebaskan faktor jaringan (TF), yang, bersama dengan lipid teroksidasi, meningkatkan trombogenesis inti nekrotik (Steffel, 2006).

➤ **Klasifikasi plak**

Kalsifikasi plak ateroma adalah ciri khas lain dari aterosklerosis lanjut. Kalsifikasi ini terjadi sebagai formasi mirip tulang di dalam plak dan dimulai di daerah inflamasi dengan penurunan serat kolagen lokal. Pelepasan vesikel matriks pada makrofag dan kematian VSMC sintesis memulai proses kalsifikasi plak. Situs nukleasi mengumpulkan kalsium ortofosfat, yang diubah menjadi kalsium fosfat amorf dan akhirnya menjadi struktur Kristal. Selain itu, faktor-faktor lain, termasuk berkurangnya kadar penghambat mineralisasi atau peningkatan transdiferensiasi osteogenik, berkontribusi pada proses kalsifikasi. Khususnya, perisit dan VSMC bertransdiferensiasi menjadi fenotipe seperti osteoblas selama perkembangan aterosklerosis, memperoleh kapasitas untuk menghasilkan matriks mineralisasi dan menyebabkan endapan kalsium, seperti yang terjadi pada jaringan tulang (demer, 2008).

➤ **Peradangan pada Aterosklerosis**

Seperti yang ditunjukkan melalui bagian sebelumnya dari tinjauan ini, beberapa proses inflamasi berpartisipasi dalam semua fase aterosklerosis Pada tahap awal aterosklerosis, LDL terakumulasi di daerah subendotel, di mana mereka menjadi termodifikasi. VSMC yang terpapar LDL termodifikasi melepaskan kemoatraktan, termasuk kemokin 2 (CCL2) dan CCL5, yang mendorong perekrutan monosit. Selain itu, ox-LDL dan mm-LDL mampu menginduksi respons pro-inflamasi pada sel EC dan makrofag, meningkatkan kerusakan endotel, dan merekrut leukosit. Lebih jauh lagi, mmLDL dapat mengikat TLR2 dan Kelas 4 dari PRR dan menginduksi sekresi sitokin pro-inflamasi IL-1 β , IL-6, dan TNF- α dengan cara yang bergantung pada NF-kB. Pengambilan oxLDL yang dimediasi CD36 mengaktifkan inflammasome NLRP3, yang menghasilkan sekresi sitokin inflamasi IL-1 β yang kuat.

Selain itu, oxLDL dapat mengikat antibodi spesifik yang membentuk kompleks imun yang menginduksi respons inflamasi pada makrofag dan sel dendritik. Kompleks imun ini menginduksi aktivasi seluler, produksi sitokin inflamasi, dan pembentukan sel busa, terutama dengan memberi sinyal melalui reseptor kompleks

imun Fc gamma receptor I (FcγRI) Selain itu, mereka dapat mengaktifkan inflammasome melalui mekanisme yang bergantung pada FcγR/TLR4/CD36. Pada tahap awal aterosklerosis, pelepasan CCL2 dan kemoatraktan sel T merekrut monosit dan limfosit ke dalam dinding arteri bagian dalam, tempat monosit berdiferensiasi menjadi sel busa makrofag di bawah pengaruh M-CSF. Setelah terbentuknya lesi bercak lemak, sel-T mengeluarkan TNF-β, IFN-γ, mediator fibrogenik, dan faktor pertumbuhan yang memicu migrasi dan proliferasi VSMC. Sel-T yang teraktivasi juga merangsang produksi MMP oleh makrofag dalam lesi (Lopes, 2013).

Kristal kolesterol mengaktifkan inflammasome NLRP3 melalui kerusakan lisosom. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa sel-sel EC yang teraktivasi mengekspresikan molekul adhesi sel secara berlebihan, seperti VCAM-1, ICAM-1, PECAM-1, E-selectin, dan P-selectin, pada permukaannya. Dengan demikian, sel-sel EC yang teraktivasi ini merupakan sumber lokal perekrutan leukosit ke dalam lesi aterosklerotik.

Sel EC, makrofag, dan sel SMC mengekspresikan LOX-1, yang mengikat oxLDL, yang menyebabkan peningkatan produksi ROS dan kematian VSMC. Hal ini berkontribusi terhadap infiltrasi oxLDL ke dalam endotelium yang mengganggu fungsi endotel normal, adhesi monosit, dan infiltrasi (Akhmedov A, 2021).

Prostaglandin (PG) E₂ merupakan mediator lipid penting yang dalam konteks patofisiologis memediasi fungsi-fungsi seperti demam, sensasi nyeri, dan peradangan. PGE₂ disintesis dari asam arakidonat dan kemudian melalui partisipasi enzim siklooksigenase (COX) dan sintase PGE₂ (PGES). Telah ditunjukkan bahwa penipisan PGES mikrosomal sel myeloid, bukan pada sel EC atau VSMC, mendorong aterogenesis pada tikus. Selain itu, reseptor prostaglandin (reseptor EP) telah dikaitkan dengan aterosklerosis dini dan proses peradangan, yang menyebabkan erosi dan ruptur plak.

➤ **Pengaturan Pasca-Transkripsi Plak Aterosklerosis**

Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa ekspresi dan fungsi ncRNA (non-coding RNA) yang terdistorsi terlibat dalam proses aterosklerosis. Khususnya, microRNA (miRNA) dan long non-coding RNA (lncRNA) telah ditetapkan sebagai

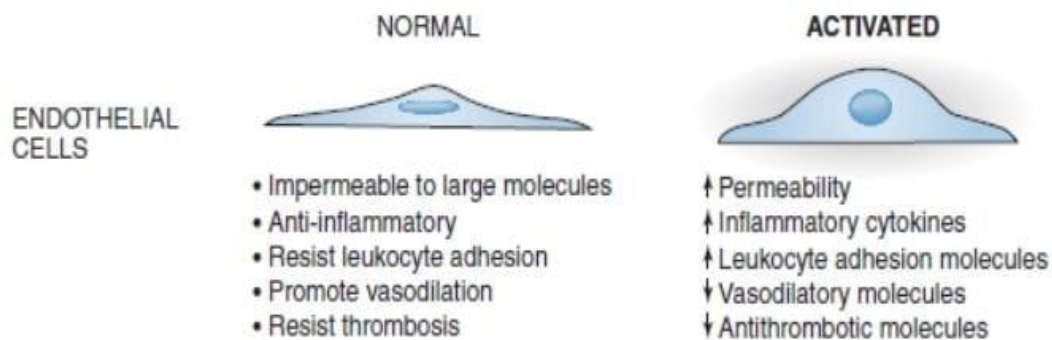
regulator penting dalam perkembangan plak aterosklerosis. Sementara miRNA diketahui mengatur ekspresi gen pasca-transkripsi, terutama melalui degradasi mRNA, regulasi yang dimediasi lncRNA kurang dikarakterisasi, terutama karena konservasi sekuensnya yang rendah dan ekspresinya yang rendah. Namun, lncRNA dapat mengaktifkan dan menekan gen melalui berbagai mekanisme pada tingkat transkripsi dan translasi, dan relevansinya dalam perkembangan aterosklerosis telah diperbarui. Sekarang diterima bahwa mereka memainkan peran penting dalam konteks aterosklerosis (Haemmig S, 2017).

Menurut (lily,2011), patofisiologi dibagi menjadi beberapa bagian antara lain yaitu sebagai berikut :

1. Disfungsi Endotel

Dalam arteri yang sehat, struktur sel endotel tersusun secara rapat dan berfungsi membatasi masuknya molekul besar dari sirkulasi ke ruang subendotel. Disfungsi endotel dapat disebabkan stres fisik. Stres fisik pada sel endotel terjadi antara lain bila ada gangguan pada hidrodinamik sirkulasi darah seperti hipertensi. Stres fisik ini terutama lebih mudah terjadi pada daerah percabangan arteri.

Disfungsi endotel juga dapat disebabkan iritasi oleh zat kimia yang terdapat di dalam darah seperti zat-zat yang terdapat di dalam asap rokok, peningkatan kadar kolesterol yang tinggi di dalam darah, peningkatan kadar gula darah pada penyakit diabetes, serta infeksi mikroorganisme yang menyebabkan kerusakan sel-sel endotel pembuluh darah. Ketika stres fisik dan kimia mengganggu homeostasis normal sel endotel, sel endotel akan teraktivasi, diwujudkan dengan terjadi peningkatan permeabilitas sel endotel, pelepasan sitokin inflamasi, peningkatan produksi molekul adhesi permukaan yang akan menarik leukosit, perubahan pelepasan zat vasoaktif (prostasiklin dan NO), dan gangguan fungsi antitrombotik yang normal. Semua efek yang tidak diinginkan dari disfungsi endotel ini merupakan dasar untuk proses berikutnya dalam perkembangan aterosklerosis (lily,2011).



Gambar 7. Perubahan Sel Endotel Teraktivasi (lily,2011).

2. Masuknya Lipoprotein dan Modifikasi

Disfungsi endotel menyebabkan terjadi peningkatan permeabilitas pada lapisan intima, mengakibatkan LDL dapat masuk ke dalam ruang subendotel. Hal ini semakin dipermudah bila terdapat peningkatan kadar LDL yang tinggi di dalam darah. LDL akan menumpuk di ruang subendotel dan berikatan dengan komponen matriks ekstraseluler yang disebut proteoglikan. Ikatan ini membuat LDL terperangkap di dalam dinding pembuluh darah. LDL akan mengalami modifikasi secara kimia, yaitu akan teroksidasi di dalam ruang subendote.

3. Migrasi Leukosit

LDL yang teroksidasi akan merangsang sel endotel mengeluarkan Monocyte Chemotactic Protein-1 (MCP-1). Protein ini akan menarik monosit yang beredar di dalam darah untuk bermigrasi ke dalam lapisan intima. Protein ini juga merangsang monosit untuk berdiferensiasi menjadi makrofag di dalam lapisan intima.

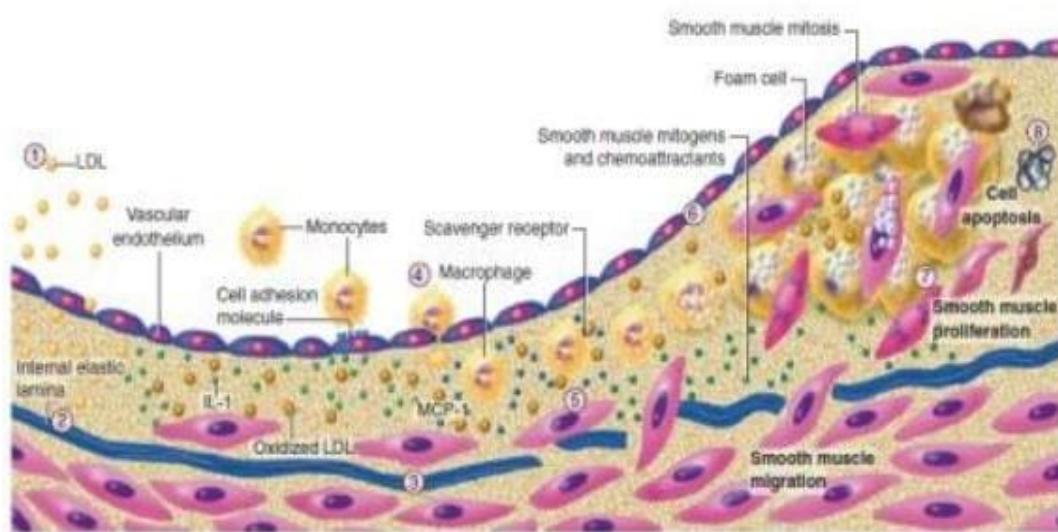
4. Terbentuknya Sel Busa (Foam Cell)

Setelah masuk ke dalam lapisan intima, monosit akan berdiferensiasi menjadi makrofag. Sel makrofag akan menghasilkan sitokin diantaranya yaitu Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α), yang akan mengaktifasi produksi molekul adhesi (VCAM-1, ICAM-1, E-selectin) oleh sel endotel. Terbentuknya Molekul

adhesi ini memudahkan monosit untuk menempel lebih banyak pada dinding pembuluh darah, sehingga monosit akan bertambah banyak masuk ruang sub endotel. Selanjutnya monosit yang telah berdiferensiasi menjadi makrofag melalui reseptor scavenger akan memakan LDL yang telah mengalami modifikasi dalam jumlah yang banyak membentuk sel busa.

5. Migrasi Otot Polos

Sel Busa memproduksi Platelet-Derived Growth Factor (PDGF) yang dapat merangsang sel-sel otot polos di tunika media berpindah ke tunika intima. PDGF juga merangsang pertumbuhan sel-sel otot polos di dalam lapisan intima. Sel busa juga menghasilkan faktor pertumbuhan dan sitokine seperti $\text{TNF-}\alpha$, IL-1, fibroblast growth factor, dan transforming growth factor β (TGF- β) yang akan merangsang proliferasi sel-sel otot polos di tunika intima.



Gambar 8. Evolusi Plak Aterosklerotik

BAB III

TERAPI FARMAKOLOGI ATEROSKLEROSIS

Aterosklerosis adalah kondisi di mana terdapat penumpukan plak di dinding arteri, yang dapat mengganggu aliran darah dan meningkatkan risiko penyakit jantung koroner, stroke, dan serangan jantung. Terapi farmakologi untuk penderita aterosklerosis bertujuan untuk mengelola faktor risiko, mengurangi peradangan, dan mencegah komplikasi. Berikut adalah beberapa jenis obat yang umum digunakan dalam terapi farmakologi untuk aterosklerosis (Rosenson, 2004) :

1. Obat Penurun Trigliserida

Contoh: Niacin, Omega-3 fatty acids

- Mekanisme Kerja: Niacin dapat menurunkan kadar trigliserida dan kolesterol LDL, serta meningkatkan kolesterol HDL. Omega-3 fatty acids, seperti yang ditemukan dalam minyak ikan, dapat mengurangi kadar trigliserida.
- Efek Samping: Niacin dapat menyebabkan kemerahan pada kulit dan gangguan pencernaan, sedangkan omega-3 fatty acids dapat menyebabkan gangguan pencernaan dan rasa amis.

2. Statin

Statin (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors) merupakan terapi lini pertama untuk menurunkan jumlah kolesterol LDL dan kolesterol total dan terbukti dapat menurunkan risiko penyakit jantung koroner. Statin adalah obat yang berperan sebagai kompetitif inhibitor terhadap enzim 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase yang berperan untuk biosintesis kolesterol. Penurunan kadar kolesterol menginduksi sel hati untuk meningkatkan reseptor LDL sehingga meningkatkan jumlah LDL yang dimetabolisme dalam hati dan dengan demikian terjadi penurunan kolesterol (Rosenson, 2004).

Statin yang digunakan sebagai terapi aterosklerosis mempunyai mekanisme kerja antitrombosis, antikeradangan dengan menghambat sitokin-sitokin seperti TNF- α , IL-1, IL-8, menghambat abnormalitas fungsi endotel dan proliferasi sel otot polos. Golongan statin yang digunakan untuk aterosklerosis adalah

simvastatin, pravastatin, atorvastatin (Vaughan et al., 2000; Tawakol et al., 2011).

Contoh Obat: Atorvastatin, Simvastatin, Rosuvastatin, Pravastatin.

- Mekanisme Kerja: Statin menghambat enzim HMG-CoA reduktase, yang berperan dalam sintesis kolesterol di hati. Penggunaan statin menurunkan kadar kolesterol LDL (kolesterol jahat) dan dapat memperlambat atau menghentikan perkembangan aterosklerosis.
- Indikasi: Terutama untuk menurunkan kolesterol LDL, mengurangi risiko penyakit jantung koroner, stroke, dan infark miokard.
- Efek Samping: Nyeri otot, gangguan pencernaan, peningkatan enzim hati, dan pada kasus langka, kerusakan otot (rhabdomyolysis) (Stone, N. J., 2014).
- Dosis : Atorvastatin: 10-80 mg per hari
Simvastatin: 5-40 mg per hari
Rosuvastatin: 5-40 mg per hari

3. Ezetimibe

Contoh Obat: Ezetimibe.

- Mekanisme Kerja: Menghambat penyerapan kolesterol di usus kecil, menurunkan kadar kolesterol LDL dalam darah. Sering digunakan bersamaan dengan statin untuk hasil yang lebih baik.
- Indikasi: Digunakan ketika statin tidak cukup efektif atau tidak dapat diterima, sering digunakan dalam terapi kombinasi.
- Efek Samping: Nyeri otot, sakit kepala, gangguan pencernaan, dan pada kasus jarang, gangguan fungsi hati (rea, 2005).
-

4. Resin Pengikat Asam Empedu

Contoh Obat: Kolestiramin, Kolestipol.

- Mekanisme Kerja: Mengikat asam empedu di usus, meningkatkan ekskresi kolesterol, menurunkan kadar kolesterol LDL.
- Indikasi: Terutama digunakan ketika statin tidak dapat ditoleransi atau tidak cukup efektif.

- Efek Samping: Gangguan pencernaan seperti sembelit, kembung, dan gangguan penyerapan nutrisi (Jones, 2006).

5. Fibrate

Contoh Obat: Fenofibrate, Gemfibrozil.

- Mekanisme Kerja: Mengurangi kadar trigliserida dan meningkatkan kolesterol HDL (kolesterol baik). Mereka bekerja dengan meningkatkan aktivitas lipoprotein lipase.
- Indikasi: Terutama digunakan untuk mengelola kadar trigliserida tinggi.
- Efek Samping: Gangguan pencernaan, nyeri otot, gangguan fungsi hati, dan pada dosis tinggi, risiko batu empedu.
- Dosis : Fenofibrat: 48-145 mg per hari, tergantung pada bentuk sediaan
Gemfibrozil: 600 mg dua kali sehari.

6. Inhibitor PCSK9

Contoh Obat: Alirocumab, Evolocumab.

- Mekanisme Kerja: Menghambat protein PCSK9 yang mempengaruhi metabolisme kolesterol LDL, meningkatkan penurunan kadar kolesterol LDL.
- Indikasi: Digunakan pada pasien dengan hiperkolesterolemia yang tidak dapat dikendalikan dengan terapi lain.
- Efek Samping: Reaksi di tempat suntikan, nyeri otot, gangguan pernapasan.
- Dosis : Alirocumab: 75-150 mg subkutan setiap dua minggu
Evolocumab: 140 mg subkutan setiap dua minggu atau 420 mg setiap bulan

7. Aspirin

Contoh Obat: Asam asetilsalisilat (Aspirin).

- Mekanisme Kerja: Menghambat pembentukan tromboksan A₂, yang mengurangi risiko pembekuan darah dan stroke.
- Indikasi: Digunakan untuk mencegah komplikasi kardiovaskular pada pasien aterosklerosis.
- Efek Samping: Risiko perdarahan, gangguan lambung, dan reaksi alergi.

8. Antikoagulan

Contoh Obat: Warfarin, Heparin, Rivaroxaban, Apixaban.

- Mekanisme Kerja: Menghambat proses koagulasi darah untuk mencegah pembekuan yang dapat menyumbat arteri.
- Indikasi: Digunakan pada pasien dengan risiko tinggi trombosis atau emboli.
- Efek Samping: Risiko perdarahan, gangguan fungsi ginjal (terutama untuk heparin), dan reaksi alergi.

9. Obat Penurun Tekanan Darah

Contoh Obat: ACE inhibitor (Enalapril, Lisinopril), Angiotensin II receptor blocker (Losartan), Beta-blocker (Metoprolol).

- Mekanisme Kerja: Mengurangi tekanan darah, yang mengurangi beban pada jantung dan arteri, serta memperlambat perkembangan aterosklerosis.
- Indikasi: Digunakan pada pasien dengan hipertensi atau untuk perlindungan tambahan terhadap komplikasi kardiovaskular.
- Efek Samping: Berbagai efek samping tergantung pada jenis obat, termasuk batuk (ACE inhibitor), pusing, dan kelelahan.

10. Niacin dan Omega-3 Fatty Acids

Contoh Obat: Niacin (Asam nikotinat), Omega-3 fatty acids (Minyak ikan).

- Mekanisme Kerja: Niacin dapat menurunkan kadar trigliserida dan kolesterol LDL serta meningkatkan kolesterol HDL. Omega-3 fatty acids mengurangi kadar trigliserida.
- Indikasi: Digunakan untuk mengelola kadar trigliserida tinggi dan meningkatkan kolesterol HDL.
- Efek Samping: Niacin dapat menyebabkan kemerahan pada kulit, gangguan pencernaan, dan omega-3 fatty acids dapat menyebabkan gangguan pencernaan (bays, 2006).
- Dosis : Extended-release Niacin: 500-2000 mg per hari, biasanya dimulai dengan dosis rendah dan ditingkatkan secara bertahap

BAB IV

FAKTOR RESIKO ATEROSKLEROSIS

Menurut (whelton, 2018), Aterosklerosis adalah kondisi di mana terdapat penumpukan plak di dinding arteri, yang dapat menyebabkan berbagai penyakit kardiovaskular. Faktor risiko aterosklerosis dapat dibagi menjadi faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi dan faktor risiko yang dapat dimodifikasi. Berikut adalah penjelasan lengkap tentang faktor-faktor risiko tersebut, beserta daftar pustaka yang relevan :

1. Faktor Risiko yang Tidak Dapat Dimodifikasi (whelton, 2018).

a. Usia

Risiko aterosklerosis meningkat seiring bertambahnya usia. Proses penuaan menyebabkan perubahan struktural dan fungsional pada dinding arteri, termasuk penurunan elastisitas dan akumulasi plak.

b. Jenis Kelamin

Pria cenderung memiliki risiko lebih tinggi terkena aterosklerosis lebih awal dibandingkan wanita. Setelah menopause, risiko wanita meningkat dan mendekati risiko pria.

c. Riwayat Keluarga

Memiliki riwayat keluarga dengan penyakit jantung atau aterosklerosis meningkatkan risiko. Faktor genetik dapat mempengaruhi metabolisme lipid, pembekuan darah, dan fungsi endotel.

2. Faktor Risiko yang Dapat Dimodifikasi (whelton, 2018).

a. Hipertensi (Tekanan Darah Tinggi)

Tekanan darah tinggi menyebabkan kerusakan pada dinding arteri, meningkatkan risiko pembentukan plak aterosklerotik. Hipertensi memicu peradangan dan penebalan dinding arteri.

b. Dislipidemia

Kadar kolesterol LDL tinggi dan kadar kolesterol HDL rendah berkontribusi pada pembentukan plak di arteri. Trigliserida tinggi juga merupakan faktor risiko penting.

c. Diabetes Mellitus

Diabetes menyebabkan kerusakan pada dinding arteri melalui hiperglikemia kronis, meningkatkan risiko aterosklerosis. Hiperglikemia menyebabkan disfungsi endotel dan peradangan.

d. Merokok

Merokok menyebabkan kerusakan endotel, meningkatkan kadar kolesterol LDL, dan menyebabkan peradangan. Semua ini berkontribusi pada perkembangan aterosklerosis.

e. Kelebihan Berat Badan dan Obesitas

Obesitas, terutama lemak perut, meningkatkan risiko aterosklerosis melalui berbagai mekanisme termasuk peradangan, dislipidemia, dan resistensi insulin.

f. Gaya Hidup Tidak Aktif (Sedentari)

Kurangnya aktivitas fisik berkontribusi pada peningkatan risiko aterosklerosis melalui efek negatif pada metabolisme lipid, tekanan darah, dan berat badan.

g. Konsumsi Alkohol Berlebih

Konsumsi alkohol berlebihan dapat menyebabkan hipertensi, dislipidemia, dan peningkatan risiko aterosklerosis. Moderasi penting untuk mencegah efek negatif.

h. Diet Tidak Sehat

Diet tinggi lemak jenuh, lemak trans, dan kolesterol berkontribusi pada aterosklerosis dengan meningkatkan kadar kolesterol LDL dan trigliserida.

Category	No.	Risk	Comments
Major	1	Unhealthy blood cholesterol and lipoproteins levels	Broadly, the ideal levels for cholesterol and various lipoproteins are as follows Total cholesterol $\leq 5\text{mmol/L}$ Cholesterol: HDL ratio ≤ 4 LDL cholesterol $\leq 3\text{mmol/L}$ HDL cholesterol $\geq 1\text{mmol/L}$
	2	High blood pressure	Blood pressure is considered high if it stays at or above 140/90 mmHg over time. If you have diabetes or chronic kidney disease, high blood pressure is defined as 130/80 mmHg or higher
	3	Smoking	Smoking doesn't allow enough oxygen to reach the body's tissues. Smoking can also damage and tighten blood vessels, raise cholesterol levels, and raise blood pressure
	4	Insulin resistance	This condition occurs if the body can't use its insulin properly. Insulin resistance may lead to diabetes
	5	Diabetes	The body doesn't make enough insulin or doesn't use its insulin properly, hence the blood sugar is high
	6	Overweight or obesity	The terms "overweight" and "obesity" refer to body weight that's greater than what is considered healthy for a certain height
	7	Lack of physical activity	A lack of physical activity can worsen other risk factors for atherosclerosis, such as unhealthy blood cholesterol levels, high blood pressure, diabetes and overweight and obesity
	8	Unhealthy diet	Foods that are high in saturated and trans fats, cholesterol, sodium and sugar can worsen other atherosclerosis risk factors
	9	Older age	Genetic or lifestyle factors cause plaque to build up in the arteries as with age. In men, the risk increases after age 45 and in women, the risk increases after age 55
	10	Family history of early heart disease	Your risk for atherosclerosis increases if your father or a brother was diagnosed with heart disease before 55 years of age, or if your mother or a sister was diagnosed with heart disease before 65 years of age
	11	Inflammation	Inflammation is the body's response to injury or infection. Damage to the arteries inner walls seems to trigger inflammation and help plaque grow
Emerging risk factors*	12	High levels of CRP	High levels of CRP are a sign of inflammation in the body and high level of CRP may develop atherosclerosis at a higher rate. Research is under way to find out whether reducing inflammation and lowering CRP levels also can reduce the risk for atherosclerosis
	13	Triglycerides	High levels of triglycerides in the blood also may raise the risk for atherosclerosis, especially in women
	14	Sleep apnea	Untreated sleep apnea can raise the risk for high blood diabetes, pressure and even a heart attack or stroke
	15	Stress	The most commonly reported "trigger" for a heart attack is an emotionally upsetting event, especially the one involving anger
	16	Alcohol	Heavy drinking can damage the heart muscle and worsen other risk factors for atherosclerosis

*Several other possible risk factors have been Scientists continue to study other for atherosclerosis. CRP=C-reactive protein, HDL=High density lipoprotein, LDL=Low density lipoprotein

Gambar 9. Faktor resiko aterosklerosis (Dzau VJ, 2001).

Menurut (Dzau VJ, 2001), Definisi faktor risiko aterosklerosis adalah adanya keadaan, kebiasaan atau abnormalitas yang dihubungkan dengan aterosklerosis. Faktor-faktor risiko dapat juga dihubungkan dengan penyakit-penyakit penyebabnya.

➤ **Faktor resiko mayor aterosklerosis (Dzau VJ, 2001).**

1. Faktor Risiko Mayor yang Tidak Dapat Dimodifikasi

a. Umur

Aterosklerosis merupakan penyakit yang mengikuti pertambahan umur dan seluruh faktor-faktor yang menyertainya, umur mempunyai hubungan yang kuat. Fatty streak muncul di aorta pada akhir dekade awal umur seseorang dan terdapat progresi pengerasan dari aterosklerosis pada sebagian besar arteri dengan bertambahnya umur. Sehubungan dengan konsep terkini

patogenesis aterosklerosis, terdapat respon inflamasi fibroproliferatif terhadap suatu injur dalam proses degeneratif yang berhubungan dengan usia.

Risiko aterosklerosis meningkat setelah usia 45 pada pria dan setelah usia 55 tahun pada wanita.³³ Perempuan dengan umur 65 tahun atau lebih tua memiliki risiko penyakit kardiovaskular yang sama dengan laki-laki dari usia yang sama.

b. Jenis kelamin

Penyakit aterosklerotik secara umum sedikit terjadi pada perempuan, namun perbedaan tersebut menjadi sedikit menonjol pada dekade akhir terutama masa menopause. Hal ini dimungkinkan karena hormon estrogen bersifat sebagai pelindung. Terdapat beberapa teori yang menerangkan perbedaan metabolisme lemak pada laki-laki dan perempuan seperti tingginya kadar kolesterol HDL dan besarnya aktifitas lipoprotein lipase pada perempuan, namun sejauh ini belum terdapat jawaban yang pasti.

c. Keturunan (Ras)

Terdapat perbedaan geografi dalam insiden penyakit jantung koroner. Sejumlah penelitian post-mortem menunjukkan adanya perbedaan keterlibatan intima dengan aterosklerosis pada populasi berbeda. Yang menjadi perbincangan adalah apakah faktor ras ataukah faktor lingkungan. Salah satu penelitian yang dilakukan pada tiga grup ras dalam satu lokasi didapatkan bahwa komunitas orang-orang kulit hitam menunjukkan kejadian aterosklerosis lebih rendah dibandingkan komunitas orang-orang kulit putih atau orang-orang Asia.

Hal ini masih belum cukup menggambarkan bahwa hasil tersebut murni hanya oleh faktor ras oleh karena komunitas orang kulit hitam pada umumnya termasuk kelas sosial yang rendah, menjelaskan kemungkinan keterlibatan faktor sosial-ekonomi. Prevalensi penyakit jantung koroner penduduk Jepang yang tinggal di AS lebih tinggi dibandingkan dengan penduduk yang tinggal di Jepang, hal ini menggambarkan adanya pengaruh lingkungan lebih besar dari pada pengaruh ras.

Di antara ras/etnis populasi, prevalensi PJK adalah terbesar di antara Indian Amerika/pribumi Alaska (11.6%), diikuti oleh orang kulit hitam (6.5%), Hispanik (6.1%), kulit putih (5.8%), dan Asia atau penduduk asli

Hawaii/Kepulauan Pasifik lainnya (3.9%). Untuk ras dan jenis kelamin pada tahun 2010, prevalensi laki-laki terbesar di antara American Indian/Alaska Pribumi (14.3%) dan orang kulit putih (7.7%), dan prevalensi perempuan terbesar di antara prevalensi American Indian/Alaska Pribumi (8.4%) dan kulit hitam (5.9%).

Riwayat keluarga merupakan salah satu faktor risiko yang kuat untuk terjadinya penyakit aterosklerosis. Alasan utama bahwa aterosklerosis merupakan penyakit kompleks dengan faktor genetik dan lingkungan terlibat sebagai etiologi.

Selain keturunan, riwayat keluarga juga menjadi risiko terjadinya penyakit aterosklerosis. Risiko meningkat jika bapak atau saudara laki-laki didiagnosis sebelum usia 55 tahun, atau jika ibu atau saudara perempuan didiagnosis sebelum usia 65 tahun. Riwayat keluarga yang positif terhadap penyakit aterosklerosis akan meningkatkan kemungkinan timbulnya aterosklerosis prematur.

d. Faktor genetik

Faktor genetik diperkirakan memiliki faktor risiko untuk penyakit kardiovaskuler sebesar 50%. Aterosklerosis telah banyak dievaluasi dalam tikus dengan apolipoprotein E knockout dan hasilnya menunjukkan adanya indikasi genetik yang kuat untuk aterosklerosis. Dengan menggunakan pendekatan gen kandidat, banyak penelitian telah menggunakan gen yang terlibat dalam faktor risiko untuk aterosklerosis, misalnya dislipidemia. Gen yang terlibat dalam metabolisme lipid dan juga sering dipelajari adalah reseptor LDL, cholesteryl ester transport protein (CETP), apolipoprotein (A-5, B, C-III atau E), lipase hepatic, lipoprotein lipase [17], reseptor α peroksisom proliferasi, ABCA1, NF κ B, sitokrom P450 (CYP) dan lain-lain (Kolovou and Kolovou, 2014).

2. Faktor Risiko Mayor yang Dapat Dimodifikasi

a. Merokok

Mekanisme yang mungkin menyebabkan meningkatnya aterosklerosis adalah : *injury endotel* secara langsung akibat agen pada rokok (karbon monoksida dan nikotin) yang menyebabkan timbulnya bleb pada permukaan lumen, formasi mikrofili, dan lepasnya sel endotel (endotel damage), perubahan

trombosit, meningkatnya kadar fibrinogen dan C-reactive protein dan menginduksi sitokin proinflamasi. Disamping itu meningkatkan level produk oksidasi termasuk LDL-Oks dan menurunkan kolesterol HDL. Tobacco glycoprotein juga menunjukkan sebagai bahan mitogenik pada kultur pembuluh darah halus sel otot sapi dan terdapat perubahan faktor hemostasis seperti meningkatnya faktor VIII RAG dan agregasi trombosit terhadap adenosine diphosphate.

b. Dislipidemia

Hiperlipidemia adalah suatu keadaan dimana terjadi peningkatan kadar satu atau lebih lipid atau lipoprotein plasma. Oleh karena abnormalitas dapat juga disebabkan karena rendahnya kadar lipid tertentu, maka istilah yang dianjurkan adalah dislipidemia.

Dislipidemia sendiri adalah suatu kelainan metabolisme lipid yang ditandai oleh adanya suatu kenaikan maupun penurunan fraksi lipid dalam plasma. Kelainan fraksi lipid yang utama adalah kenaikan kadar kolesterol total, trigliserid, kolesterol LDL, dan penurunan kadar kolesterol HDL. Klasifikasi dislipidemia dapat berdasarkan atas primer yang tidak jelas suatu etiologinya dan sekunder yang memiliki penyakit dasar seperti pada sindroma nefrotik, diabetes melitus, hipotiroidisme. Selain itu dislipidemia dapat juga dibedakan berdasarkan profil lipid yang menonjol, seperti : hiperkolesterolemia, hipertrigliseridemia, isolated low HDL-cholesterol, dan dislipidemia campuran. Bentuk yang paling terakhir yang paling banyak ditemukan.

➤ Pembentukan Inti Lipid pada Mekanisme Pembentukan Plak

Pada percobaan binatang dan manusia, fenomena pertama yang diamati pada pembentukan plak adalah perlekatan monosit pada permukaan endotel yang utuh. Perlekatan ini kemudian diikuti oleh migrasi monosit kedalam intima. Didalam intima monosit akan teraktifasi diubah oleh makrofag. Pengamatan ini menghasilkan kondisi paradok, meskipun kolesterol LDL bebas memasuki intima, kolesterol LDL tidak akan ditangkap oleh makrofag yang kekurangan reseptor.

Penampakan paradok dapat dijelaskan pada hubungannya dengan perubahan kimia dimana kolesterol LDL mengalami modifikasi oleh sel-sel dinding arterial. Modifikasi minor pertama terjadi di dekat permukaan

endotel. Perubahan ini menghasilkan molekul proinflamasi yang disebut mmLDL (Minimally Modified Low Density Lipoprotein) yang mempunyai peran dalam ekspresi endotel untuk melepaskan mediator molekul monosit, seperti VCAM, MCP-1 dan MCSF.

Faktor-faktor ini bersama dengan kolesterol LDL yang mengalami modifikasi akan menyebabkan migrasi monosit dan menyiapkan penerimaan monosit untuk mengaktifkan mereka sendiri dan membaginya dalam tunika intima. Perubahan selanjutnya molekul kolesterol LDL menjadi LDL -oks sehingga mudah dikenali oleh *scavenger receptor*. *Scavenger receptor* (SR A, CD36, CD68) tidak mengenal *down regulation* seperti reseptor untuk native LDL sehingga sel menjadi penuh dengan lipid karena penerimaan yang meningkat (*up regulation*). Meskipun partikel LDL -oks secara fisik terlihat sedikit, namun tidak dapat dibedakan dengan native LDL plasma.

Inti lipid merupakan ruang potensial bagi matrik jaringan ikat pada intima yang diisi oleh debris seluler dan kolesterol. Plak aktif terdiri dari sejumlah makrofag yang berkelompok pada tepi inti, ditandai oleh peningkatan matrix metalloproteinase (MMP) disertai destruksi aktif dari matrik kolagen. Beberapa lipid ekstra seluler diambil secara langsung dari kolesterol LDL mengelilingi proteoglikan sampai pada tunika intima. Tetapi banyak kolesterol dan kolesterol - ester dalam inti lipid yang dilepaskan dari sitoplasma sel busa yang mati. Makrofag akan dimatikan oleh lipid peroksidase yang dibentuk oleh LDL yang teroksidasi. Saat ini terdapat bukti bahwa kematian sel adalah akibat proses apoptosis. Hilangnya faktor pertumbuhan seperti MCSF-1 mungkin menyebabkan apoptosis, terutama sekali berhubungan dengan keberadaan TNF- α (tumor necrotizing factor) dalam jumlah besar pada sel plak. Ekspresi faktor jaringan (tissue factor) oleh makrofag sampai intinya menyebabkan area plak ini bersifat trombogenik yang tinggi pada lumen arteri.

c. Hipertensi

Hipertensi yang tidak diketahui penyebabnya didefinisikan sebagai hipertensi esensial atau hipertensi primer untuk membedakan dengan hipertensi lain yang sekunder karena sebab-sebab yang diketahui. Hipertensi esensial merupakan 95% dari seluruh kasus hipertensi.

➤ Mekanisme Kerusakan Vaskular Pada Hipertensi

Penyebab kerusakan vaskular dapat melalui akibat langsung dari kenaikan tekanan darah pada organ atau karena efek tidak langsung antara lain adanya angiotensin II, stres oksidatif, dan ekspresi ROS yang berlebihan.

Peran RAS sebagai sistem endokrin yang mempengaruhi tekanan darah dan regulasi elektrolit sudah diketahui sebelumnya. Gangguan pada sistem ini dapat menyebabkan hipertensi, penyakit ginjal, dan gagal jantung kongestif. Perkembangan terbaru menjelaskan bahwa Ang II lebih dari sekedar hormon yang bekerja pada sistem hemodinamik dan ginjal tetapi juga bersifat lokal, mediator aktif yang secara langsung berpengaruh pada endotel dan sel otot polos (SMC /smooth muscle cell).

Angiotensin II merupakan sebagian besar mediator dari stres oksidatif dan menurunkan aktivitas NO. Angiotensin II mengaktifkan oksidasi membran (NADP/NADPH oksidasi) yang menghasilkan ROS berupa superoksida dan hidrogen peroksida. Dengan demikian Angiotensin II memacu ekspresi MCP-1 mRNA pada monosit dan VSMC keadaan ini dihambat oleh antioksidan intrasel. Angiotensin II memicu terjadinya disfungsi endotel dan mengaktifkan proinflamator VSMC. Mengaktifkan NF- κ B (nuclear factor) dan menstimulasi ekspresi VCAM dan mengeluarkan sitokin (IL-6 dan TNF- α) , kondisi ini bersinergi pada keadaan dislipidemia dan DM.

Angiotensin II juga berfungsi vaskuler remodelling, bekerja sebagai faktor pertumbuhan bifungsional yang memacu peningkatan ekspresi autocrine growth factor (seperti: platelet derived growth factor (PDGF) , basic fibroblast growth factor, insulin-like growth factor, dan transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1)) di VSMC. Mekanisme lain peran Angiotensin II dalam vaskuler remodelling dan pembentukan lesi vaskular dengan memodulasi migrasi sel vaskular, menurunkan apoptosis VSMC, dan merubah komposisi matrik ekstrasel. Angiotensin II memang dapat mensintesis dan melepaskan matrik glikoprotein dan MMP. Oleh karena itu Angiotensin II merupakan mediator lokal vaskuler remodeling dan pembentukan lesi.

Angiotensin II juga dapat mengganggu keseimbangan antara fibrinolitik dan sistem koagulasi melalui pengaruhnya terhadap endotel. Angiotensin II

memacu pembentukan PAI-1 yang diperantarai oleh reseptor angiotensin spesifik di sel endotel. Tissue ACE menurunkan produksi tPA melalui degradasi bradikinin yang merupakan stimulator kuat produksi tPA di endotel. Aksi dari tissue ACE/ Angiotensin II pada sistem fibrinolitik dan mempercepat perkembangan keadaan protrombik.

Human urotensin II (U-II) dan reseptor nya (UT receptor) dapat ditemukan di vaskuler dalam kondisi hipertensi yang merupakan vasokonstriktor kuat. Studi terbaru juga menemukan adanya peningkatan konsentrasi U-II pada penderita dengan DM, aterosklerosis, dan penyakit arteri koroner. U - II diekspresikan dalam sel endotel, makrofag, macrophage-derived foam cells, myointimal, dan VSMC (vascular smooth muscle cells) pada arteri koroner yang mengalami aterosklerosis. UT receptor juga terdapat pada VSMC arteri koronaria, aorta torakal dan miosit kardiak. Limfosit merupakan penghasil yang paling aktif membentuk U-II dimana monosit dan makrofag merupakan tipe sel yang mengekspresikan reseptor UT dan relatif sedikit pada sel busa, limfosit, dan platelet.

U-II mempercepat pembentukan sel busa dengan meningkatkan regulasi acyl-coenzim A: cholesterol acyltransferase-1 pada human monocyte-derived macrophage, dan menstimulasi pertumbuhan sel dan meningkatkan ekspresi kolagen tipe 1 pada sel endotel. U-II juga mengaktifkan NADPH (Nikotinamid adenin dinukleotida pospat tereduksi) oksidasi dan plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) pada VSMC dan menstimulasi proliferasi VSMC secara sinergis saat dikombinasikan dengan LDL oks, ROS, dan serotonin. Penemuan ini menjelaskan bahwa U-II berperan dalam perkembangan aterosklerosis dan penyakit arteri koroner.

Terdapat beberapa penelitian yang menunjukkan bahwa individu dengan hipertensi memiliki banyak plak pada aorta dan arteri koronaria dibandingkan individu dengan tekanan darah normal pada semua usia dan kedua jenis kelamin. Kerusakan endotelial secara langsung akibat kekuatan tekanan darah dimungkinkan sebagai penyebab, namun hal itu merupakan area shear yang rendah pada daerah vaskuler dengan aliran turbulensi lokal dan kontak yang lama antara unsur darah dengan endotelium yang terlibat.

d. Aktifitas fisik

Masyarakat yang tidak aktif sedikitnya dua kali lebih besar ditemukannya PJK daripada masyarakat yang aktif. Sedikit aktivitas fisik dapat memperburuk faktor risiko lainnya, seperti tinggi kolesterol dalam darah dan trigliserid, hipertensi, diabetes dan prediabetes, dan obesitas.

Sangat penting sekali untuk anak-anak dan dewasa untuk melakukan aktifitas fisik sebagai rutinitas sehari-hari. Salah satu alasan mengapa orang Amerika tidak cukup aktif dikarenakan mereka hanya menghabiskan waktu di depan TV dan mengerjakan pekerjaannya di depan computer. Beberapa spesialis menyarankan anak umur dua tahun dan yang lebih tua sebaiknya tidak menghabiskan waktu dengan menonton TV atau memakai computer lebih dari dua jam. Aktif secara fisik adalah salah satu hal terpenting yang dapat menjaga kesehatan jantung. Semakin aktif, maka semakin baik kesehatan kita.

e. Obesitas dan Berat Badan Lebih

Berat badan lebih dan obesitas mengacu pada berat badan yang berlebihan daripada yang dinilai sehat untuk tinggi yang sesuai. Lebih dari dua per tiga orang Amerika dewasa overweight, dan hampir sepertiga tersebut obesitas. Penentuan berat badan lebih untuk anak-anak dan remaja berbeda dengan dewasa. Anak-anak masih tumbuh, dan kematangan anak laki-laki dan perempuan pada keadaan yang berbeda.

Obesitas adalah suatu keadaan dimana ditemukan adanya kelebihan lemak dalam tubuh. Ukuran untuk menentukan seorang obes atau berat badan lebih adalah berdasarkan berat badan dan tinggi badan yaitu indeks massa tubuh (IMT) berdasarkan berat badan (BB) dalam kilogram dibagi tinggi badan dalam meter pangkat dua ($BB \text{ kg} / TB \text{ m}^2$).

Distribusi lemak dalam tubuh kita terdapat dua jenis penimbunan lemak yaitu: ginekoid dan android. Bentuk ginekoid adalah penimbunan lemak terutama dibagian bawah tubuh (bokong) sedangkan penimbunan lemak dibagian perut disebut bentuk android atau lebih dikenal dengan obesitas sentral/ obesitas visceral. Hasil penelitian membuktikan bahwa terdapat hubungan erat antara obesitas sentral dan faktor resiko penyakit kardiovaskuler yang tergolong dalam sindroma metabolik yaitu diabetes

mellitus tipe 2, toleransi glukosa terganggu, hipertensi dan dislipidemia. Penurunan berat badan dengan diet, olahraga, dan obat dapat memperbaiki profil lipid dan kendali glikemi yang lebih baik.

f. Diabetes mellitus

Aterosklerosis dapat diperburuk oleh adanya kondisi DM tipe 1 maupun DM tipe 2. Diabetes ditandai dengan adanya hiperglikemia. Sindrom metabolik juga terjadi pada orang dengan diabetes tipe 1 maupun tipe 2 di mana kehadiran diabetes dapat meningkatkan risiko penyakit kardiovaskuler (Chait and Bornfeldt, 2009).

Pada DM tipe 1 terjadi peningkatan mediator aktivasi sel endotel seperti tumor necrosis factor α (TNF α), interleukin-1 β (IL-1 β), toksin bakteri (lipopolisakarida) dan endogen (oxLDL), vasokonstriktor (angiotensin II, endothelin-1) dan protein matriks ekstraseluler (fibronektin, fibrinogen). Perkembangan plak aterosklerosis membutuhkan aktivasi sel endotel yang melibatkan peningkatan ekspresi molekul adesi proinflamasi dan kemokin (Funk et al., 2012). Sedangkan pada DM tipe 2, terjadi pelepasan asam lemak jenuh yang dihasilkan oleh adiposit, seperti palmitat, menstimulasi pelepasan sitokin dari makrofag sehingga terjadi peradangan.

Peningkatan glukosa dan lipid, seperti asam lemak jenuh atau lipoprotein yang termodifikasi dapat meningkatkan peradangan, aterosklerosis dan penyakit kardiovaskuler (Mazzone et al., 2008).

g. Hiperkolesterolemia

Hiperlipidemia adalah tingginya kadar lemak (kolesterol, trigliserida maupun keduanya) dalam darah. Kadar lemak yang abnormal dalam sirkulasi darah (terutama kolesterol) bisa menyebabkan masalah jangka panjang. Risiko terjadinya aterosklerosis dan penyakit arteri koroner atau penyakit arteri karotis meningkat pada seseorang yang memiliki kadar kolesterol total yang tinggi. Tidak semua kolesterol meningkatkan risiko terjadinya penyakit jantung. Kolesterol yang dibawa oleh LDL (disebut juga kolesterol jahat) menyebabkan meningkatnya risiko, kolesterol yang dibawa oleh HDL (disebut juga kolesterol baik) menyebabkan menurunnya risiko dan menguntungkan. Idealnya, kadar kolesterol LDL tidak boleh lebih dari 130 mg/dL dan kadar

kolesterol HDL tidak boleh kurang dari 40 mg/dL. Kadar HDL harus meliputi lebih dari 25% dari kadar kolesterol total.

Adapun beberapa penyebab hiperlipidemia menjadi faktor risiko pertama pada kejadian aterosklerosis:

- Pada pembuluh darah, terdapat bercak yang mengandung kolesterol dan ester kolesterol. Hal ini terbukti berasal dari kolesterol darah.
- Diet yang mengandung banyak kolesterol seperti lemak hewan, kuning telur, dan butter meningkatkan kolesterol plasma.
- Risiko terkena penyakit jantung koroner makin meningkat pada keadaan dimana kolesterol plasma makin tinggi.

h. Inflamasi

Inflamasi berkaitan erat dengan aterogenesis melalui aktivasi dan proliferasi makrofag, sel endotel, dan sel otot polos pembuluh darah. Pada individu yang sehat, makrofag tersebar di semua jaringan. Inflamasi umumnya berawal dari cedera endotel yang diakibatkan oleh suatu mekanisme Vaskuler Cell Adhesi Molekul 1 (VCAM-1) sehingga terdapat banyak di dinding endotel yang cedera atau rusak. Dengan adanya VCAM-1, maka monosit akan menempel di VCAM-1 kemudian masuk ke sel endotel yang rusak. Saat itu monosit mengaktifkan sitokin dan berubah menjadi makrofag.

Makrofag berfungsi sebagai pertahanan di wilayah yang rusak dengan berpindah melalui jaringan. Setelah berpindah, makrofag akan menelan dan membunuh patogen. Makrofag dirancang untuk menangkap patogen karena permukaan mereka yang tidak teratur dengan reseptor yang secara khusus mendeteksi, mengikat, dan menginternalisasi target tersebut. Makrofag dilapisi dengan reseptor untuk menangkap dan mencerna sel-sel mati dan berbagai macam puing-puing seluler yang mereka temukan di sekitar mereka. Relevan dengan aterosklerosis, makrofag memiliki reseptor khusus untuk mengidentifikasi dan dimodifikasi (teroksidasi, asetat) partikel lipoprotein.

i. Hiperurisemia

Asam urat adalah hasil akhir dari metabolisme purin. Hal tersebut diperantarai oleh Xantin sebagai prekursor langsung dari asam urat yang diubah menjadi asam urat oleh reaksi enzimatis yang melibatkan xantin oksidase. Peningkatan kadar asam urat berpengaruh dengan terjadinya

disfungsi endotel, anti proliferasi, stress oksidatif yang tinggi, pembentukan radikal bebas dan pembentukan trombus, yang kesemuanya itu mengakibatkan proses aterosklerosis. Disfungsi endotel adalah mekanisme utama dimana hiperurisemia dapat meningkatkan kejadian aterosklerosis.

j. Sindrom metabolik

Sindrom metabolik adalah kumpulan gejala atau tanda klinis yang mengarah pada terjadinya aterosklerosis dan penyakit jantung koroner di kemudian hari. Selain terdapat resistensi insulin dan hiperinsulinemia, terdapat tambahan empat gejala atau tanda klinis yang menjadi prasyarat untuk disebut adanya sindrom metabolik.

Perspektif sindrom metabolik mengalami perkembangan dari tahun ke tahun. Pada awalnya (sebelum tahun 1980), sindrom metabolik hanya menjelaskan hubungan antara resistensi insulin dengan diabetes melitus tipe-2. Sepuluh tahun kemudian (sekitar tahun 1990-an), perspektif ini berkembang ke arah faktor risiko obesitas, yaitu berdasarkan ukuran tubuh dan IMT, dihubungkan dengan resistensi insulin dan hiperinsulinemia maupun faktor risiko penyakit jantung koroner. Secara rinci, faktor risiko tersebut meliputi dislipidemia, gangguan metabolisme glukosa, gangguan metabolisme asam urat, gangguan hemodinamik, dan hal-hal yang berkaitan dengan peningkatan C-reactive protein (CRP), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) dan fibrinogen. Secara singkat, dapat dikatakan bahwa untuk setiap peningkatan bobot badan besar 1 kg, risiko penyakit jantung kardiovaskuler meningkat sebesar 3,1%.

Untuk mengatasi sindrom metabolik, diperlukan pendekatan yang komprehensif. Membangun gaya hidup yang sehat seperti latihan fisik, perbaikan diet, maupun penggunaan obat seperti penurunan lipid, antidiabetik, antiobesitas atau antihipertensi, menjadi kebutuhan yang tidak dapat dihindarkan. Kelebihan asam lemak bebas (FFAs) dan gula darah (hiperglikemia) yang menyebabkan resistensi insulin dan munculnya lipotoksitas dan glukotoksitas sedapat mungkin dihindarkan.

BAB V

FAKTOR PENYEBAB ATEROSKLEROSIS

Menurut (Ross, 1999), Aterosklerosis adalah kondisi di mana arteri menjadi sempit dan keras akibat penumpukan plak, yang dapat menghambat aliran darah ke berbagai organ tubuh dan menyebabkan berbagai masalah kesehatan. Faktor penyebab aterosklerosis melibatkan berbagai aspek gaya hidup, genetik, dan kondisi medis. Berikut adalah penjelasan mengenai faktor penyebab aterosklerosis:

1. Kadar Kolesterol Tinggi

Kadar kolesterol tinggi, terutama kolesterol LDL (Low-Density Lipoprotein), merupakan faktor penyebab utama aterosklerosis karena perannya dalam pembentukan dan penumpukan plak di dinding arteri. Kolesterol LDL dikenal sebagai "kolesterol jahat" karena kontribusinya terhadap pembentukan plak aterosklerotik. Proses ini dimulai ketika kadar LDL yang tinggi dalam darah dapat meresap ke dalam lapisan endotelium arteri, yaitu lapisan tipis sel yang melapisi bagian dalam arteri. Di dalam lapisan ini, kolesterol LDL mengalami oksidasi yang menyebabkan peradangan lokal. Sel-sel sistem kekebalan tubuh, seperti makrofag, merespons peradangan ini dengan mencoba membersihkan kolesterol yang teroksidasi. Namun, makrofag yang terlalu banyak memakan kolesterol menjadi "sel busa," yang akhirnya mati dan meninggalkan kolesterol yang terakumulasi, membentuk plak (Ross, 1999).

Plak ini terdiri dari campuran kolesterol, lemak, sel-sel mati, dan jaringan ikat. Seiring waktu, plak ini dapat mengeras dan mempersempit lumen arteri, mengurangi aliran darah ke organ-organ vital seperti jantung dan otak. Jika plak pecah, dapat memicu pembentukan bekuan darah yang dapat menyumbat arteri sepenuhnya, menyebabkan kondisi serius seperti serangan jantung atau stroke. Dengan demikian, kadar kolesterol LDL yang tinggi berkontribusi langsung pada kerusakan dinding arteri dan perkembangan aterosklerosis, menjadikannya faktor risiko utama dalam perkembangan penyakit kardiovaskular. Upaya menurunkan kadar LDL melalui perubahan gaya hidup, diet sehat, dan, jika perlu, pengobatan, sangat penting dalam mencegah dan mengelola aterosklerosis (Ross, 1999).

- Kolesterol LDL (Low-Density Lipoprotein): Kolesterol LDL dikenal sebagai "kolesterol jahat" yang dapat menumpuk di dinding arteri dan membentuk plak.
- Kolesterol HDL (High-Density Lipoprotein): Kolesterol HDL dikenal sebagai "kolesterol baik" yang membantu mengangkut kolesterol dari arteri kembali ke hati. Kadar HDL yang rendah dapat meningkatkan risiko aterosklerosis.

2. Tekanan Darah Tinggi (Hipertensi)

Tekanan darah tinggi, atau hipertensi, menjadi faktor penyebab utama aterosklerosis karena dampaknya yang merusak pada dinding arteri. Tekanan darah yang tinggi secara konstan memberikan beban ekstra pada dinding arteri, menyebabkan kerusakan pada lapisan endotelium, yaitu lapisan tipis sel yang melapisi bagian dalam arteri. Kerusakan ini memudahkan kolesterol LDL (Low-Density Lipoprotein) dan zat lainnya untuk menempel dan membentuk plak di dinding arteri. Selain itu, hipertensi meningkatkan peradangan dan stres oksidatif di arteri, yang mempercepat proses aterosklerosis. Ketika dinding arteri rusak, tubuh mencoba memperbaikinya dengan menumpuk sel-sel darah dan jaringan ikat, yang akhirnya berkontribusi pada pembentukan plak aterosklerotik.

Plak ini dapat mengeraskan dan menyempitkan arteri, mengurangi aliran darah ke organ-organ vital dan meningkatkan risiko terjadinya penyakit jantung koroner, stroke, dan gangguan aliran darah lainnya. Dengan demikian, tekanan darah tinggi berperan dalam memulai dan mempercepat perkembangan aterosklerosis, menjadikannya faktor risiko signifikan dalam penyakit kardiovaskular. Pengelolaan tekanan darah melalui perubahan gaya hidup, diet, dan obat-obatan merupakan strategi kunci dalam mencegah dan mengatasi aterosklerosis. Tekanan darah tinggi dapat merusak lapisan dalam arteri, sehingga memudahkan kolesterol dan zat lainnya menempel dan membentuk plak (Welton, 2018).

3. Merokok

Merokok menjadi faktor penyebab utama aterosklerosis karena efek merusaknya pada lapisan endotelium arteri dan peranannya dalam meningkatkan peradangan serta stres oksidatif di dalam tubuh. Zat kimia berbahaya dalam asap rokok, seperti nikotin, karbon monoksida, dan berbagai bahan kimia lainnya,

menyebabkan kerusakan langsung pada dinding arteri. Nikotin dapat merangsang sistem saraf simpatetik, meningkatkan tekanan darah dan denyut jantung, yang memperburuk kerusakan endotelium (Barnes, 2006).

Karbon monoksida, di sisi lain, mengikat hemoglobin dalam darah, mengurangi kapasitas oksigen darah dan meningkatkan kerusakan oksidatif pada sel-sel arteri. Bahan kimia dalam asap rokok juga memicu reaksi inflamasi, mengaktifkan sel-sel kekebalan tubuh yang kemudian menyerang sel-sel endotelium, mempercepat proses peradangan, dan memudahkan penumpukan kolesterol LDL (Low-Density Lipoprotein) di dinding arteri. Akumulasi kolesterol ini berkontribusi pada pembentukan plak aterosklerotik, yang menyempitkan dan mengeraskan arteri, serta mengganggu aliran darah. Dampak kumulatif dari merokok adalah peningkatan risiko aterosklerosis yang signifikan, yang pada gilirannya dapat menyebabkan penyakit jantung koroner, stroke, dan masalah kesehatan lainnya. Menghentikan kebiasaan merokok merupakan langkah penting dalam mengurangi risiko aterosklerosis dan memperbaiki kesehatan jantung. (barnes, 2006). Rokok mengandung berbagai bahan kimia yang merusak lapisan endotelium arteri, meningkatkan peradangan, dan mempercepat pembentukan plak aterosklerotik.

4. Diabetes Mellitus

Pada dinding arteri dan mengganggu proses metabolisme yang penting untuk kesehatan kardiovaskular. Kadar gula darah yang tinggi, karakteristik utama diabetes, dapat menyebabkan kerusakan langsung pada lapisan endotelium arteri, yaitu lapisan sel tipis yang melapisi bagian dalam arteri. Kerusakan ini memudahkan kolesterol LDL (Low-Density Lipoprotein) dan sel-sel inflamasi untuk menempel dan membentuk plak aterosklerotik (Nissen, 2007).

Selain itu, diabetes sering disertai dengan kondisi metabolik lain seperti hipertensi dan hiperlipidemia, yang semakin memperburuk risiko aterosklerosis. Peningkatan kadar glukosa dalam darah menyebabkan stres oksidatif, di mana radikal bebas yang dihasilkan merusak sel-sel arteri dan mempercepat peradangan. Proses ini mempengaruhi kemampuan tubuh untuk mengatur kolesterol dan menyebabkan peningkatan penumpukan plak di arteri. Diabetes juga mengganggu keseimbangan insulin, yang penting untuk mengatur metabolisme lemak dan karbohidrat, menyebabkan ketidakseimbangan lipid yang

lebih besar. Akibatnya, diabetes mellitus tidak hanya mempercepat proses aterosklerosis tetapi juga meningkatkan risiko komplikasi kardiovaskular serius seperti penyakit jantung koroner dan stroke. Pengelolaan gula darah yang efektif, bersama dengan perawatan kondisi terkait, sangat penting dalam mengurangi risiko aterosklerosis bagi penderita diabetes (Nissen, 2007).

5. Obesitas

Obesitas menjadi faktor penyebab utama aterosklerosis karena dampaknya yang luas terhadap metabolisme tubuh dan kesehatan kardiovaskular. Kelebihan berat badan, terutama yang berkaitan dengan akumulasi lemak visceral atau lemak perut, berkontribusi pada perkembangan aterosklerosis melalui beberapa mekanisme. Lemak visceral menghasilkan berbagai zat inflamasi dan hormon yang memengaruhi proses metabolisme, seperti sitokin pro-inflamasi yang meningkatkan peradangan sistemik. Peradangan kronis ini merusak lapisan endotelium arteri, memungkinkan kolesterol LDL (Low-Density Lipoprotein) untuk menempel dan membentuk plak (Cleeman, 2004).

Selain itu, obesitas sering disertai dengan gangguan metabolik lain seperti hiperlipidemia (kadar kolesterol tinggi), hipertensi, dan resistensi insulin, semua faktor yang memperburuk proses aterosklerosis. Resistensi insulin, yang umum pada individu obesitas, dapat mengganggu regulasi metabolisme lemak dan karbohidrat, mengakibatkan peningkatan kadar trigliserida dan penurunan kadar kolesterol HDL (High-Density Lipoprotein), yang memperburuk pembentukan plak. Obesitas juga dapat mempengaruhi tekanan darah dan meningkatkan stres oksidatif, yang merusak sel-sel arteri dan mempercepat perkembangan aterosklerosis. Dengan demikian, obesitas meningkatkan risiko aterosklerosis dan penyakit kardiovaskular melalui pengaruh langsung pada lapisan arteri dan dampaknya terhadap berbagai proses metabolik tubuh. Penurunan berat badan melalui diet sehat dan aktivitas fisik teratur sangat penting dalam mengurangi risiko aterosklerosis dan memperbaiki kesehatan jantung (Cleeman, 2004).

- Faktor Risiko Tambahan

1. Diet Tidak Sehat

Konsumsi tinggi lemak jenuh, lemak trans, dan kolesterol dari makanan dapat meningkatkan kadar LDL dan menyebabkan penumpukan plak. Diet tidak sehat memainkan peran penting dalam perkembangan aterosklerosis karena pola makan yang buruk dapat meningkatkan faktor-faktor risiko utama penyakit ini. Makanan tinggi lemak jenuh dan lemak trans, yang sering ditemukan dalam makanan olahan, gorengan, dan daging merah berlemak, dapat meningkatkan kadar kolesterol LDL (kolesterol jahat) dalam darah (Cleeman, 2004).

Kadar LDL yang tinggi berkontribusi pada penumpukan plak di dinding arteri, yang memperburuk proses aterosklerosis. Selain itu, diet tinggi gula dan karbohidrat sederhana dapat meningkatkan kadar trigliserida, yang juga merupakan faktor risiko aterosklerosis. Makanan yang kaya akan sodium dapat menyebabkan hipertensi, yang merusak lapisan endotelium arteri dan mempercepat perkembangan plak aterosklerotik. Sebaliknya, diet rendah serat dan rendah antioksidan dapat mengurangi kemampuan tubuh untuk melawan peradangan dan kerusakan vaskular. Oleh karena itu, pola makan yang tidak sehat secara langsung mempengaruhi kualitas kesehatan arteri dan meningkatkan risiko terjadinya aterosklerosis serta komplikasi kardiovaskular lainnya (Cleeman, 2004).

2. Kurang Aktivitas Fisik

Aktivitas fisik yang rendah berkontribusi pada obesitas dan kadar lipid yang tidak sehat. Kurangnya aktivitas fisik merupakan faktor risiko signifikan untuk aterosklerosis karena aktivitas fisik yang rendah berkontribusi pada berbagai masalah kesehatan yang memperburuk kondisi arteri. Tidak berolahraga dapat menyebabkan peningkatan berat badan dan obesitas, yang berhubungan langsung dengan peningkatan kadar kolesterol LDL (kolesterol jahat) dan trigliserida, serta penurunan kadar kolesterol HDL (kolesterol baik) (Cleeman, 2004).

Selain itu, kurangnya aktivitas fisik menyebabkan penurunan sensitivitas insulin, meningkatkan risiko diabetes tipe 2, yang juga merupakan faktor risiko utama aterosklerosis. Aktivitas fisik yang teratur membantu menjaga

elastisitas arteri, mengurangi tekanan darah, dan meningkatkan kesehatan metabolik secara keseluruhan. Tanpa olahraga yang cukup, kemampuan tubuh untuk mengelola stres oksidatif dan peradangan berkurang, yang mempercepat pembentukan plak di dinding arteri. Oleh karena itu, kurangnya aktivitas fisik memperburuk faktor risiko aterosklerosis dan meningkatkan kemungkinan terjadinya komplikasi kardiovaskular (Cleeman, 2004).

3. Konsumsi Alkohol Berlebihan

Alkohol dalam jumlah berlebihan dapat meningkatkan tekanan darah dan kadar trigliserida. Konsumsi alkohol berlebihan dapat memperburuk aterosklerosis karena mempengaruhi beberapa aspek kesehatan yang berkaitan dengan perkembangan plak di arteri. Alkohol dalam jumlah besar dapat meningkatkan kadar trigliserida dalam darah, yang merupakan faktor risiko utama aterosklerosis. Selain itu, konsumsi alkohol yang berlebihan dapat menyebabkan hipertensi atau tekanan darah tinggi, yang merusak lapisan endotelium arteri dan mempercepat pembentukan plak aterosklerotik (Cleeman, 2004).

Alkohol juga dapat mempengaruhi metabolisme lipid dan berkontribusi pada penambahan berat badan, yang meningkatkan risiko kolesterol tinggi dan diabetes. Gangguan fungsi hati akibat konsumsi alkohol yang berlebihan dapat mengganggu metabolisme lipid dan meningkatkan kadar kolesterol LDL. Selain itu, alkohol berlebih dapat mengganggu pola makan dan kebiasaan hidup sehat lainnya, memperburuk keseluruhan risiko kardiovaskular. Dengan demikian, konsumsi alkohol yang tidak terkendali dapat memperburuk kondisi aterosklerosis dan meningkatkan risiko komplikasi serius seperti serangan jantung dan stroke (Cleeman, 2004).

4. Stres

Stres kronis dapat memengaruhi kebiasaan hidup dan kesehatan jantung, meskipun hubungan langsung dengan aterosklerosis kurang jelas. Stres kronis dapat memperburuk aterosklerosis melalui berbagai mekanisme biologis dan perilaku yang merugikan kesehatan kardiovaskular. Ketika seseorang mengalami stres, tubuh merespons dengan meningkatkan produksi hormon stres seperti kortisol dan adrenalin, yang dapat

menyebabkan peningkatan tekanan darah dan denyut jantung. Kenaikan tekanan darah ini mempercepat kerusakan pada lapisan endotelium arteri, yang merupakan langkah awal dalam pembentukan plak aterosklerotik (Cleeman, 2004).

Selain itu, stres dapat memicu perilaku tidak sehat, seperti makan berlebihan, konsumsi makanan tinggi lemak dan gula, serta merokok, yang semuanya merupakan faktor risiko aterosklerosis. Stres juga berhubungan dengan peningkatan peradangan sistemik dalam tubuh, yang dapat memperburuk proses aterosklerosis dan meningkatkan risiko pembentukan plak. Dengan demikian, stres kronis tidak hanya secara langsung merusak kesehatan pembuluh darah tetapi juga memperburuk faktor risiko lain yang terlibat dalam perkembangan aterosklerosis (Cleeman, 2004).

5. Usia

Usia merupakan faktor risiko signifikan untuk aterosklerosis karena perubahan biologis dan akumulasi kerusakan pada arteri seiring berjalannya waktu. Seiring bertambahnya usia, lapisan endotelium arteri, yang melapisi dinding pembuluh darah, mengalami penurunan elastisitas dan kerusakan akibat paparan faktor risiko seperti kolesterol tinggi, hipertensi, dan peradangan kronis (Cleeman, 2004).

Proses ini mengakibatkan penumpukan kolesterol dan zat lain yang membentuk plak aterosklerotik, yang mempersempit dan mengeraskan arteri. Selain itu, produksi hormon yang terkait dengan kesehatan vaskular, seperti estrogen, cenderung menurun seiring bertambahnya usia, yang dapat memperburuk risiko aterosklerosis (Cleeman, 2004).

Penuaan juga berhubungan dengan penurunan fungsi sistem kekebalan tubuh, yang dapat memperlambat kemampuan tubuh untuk memperbaiki kerusakan pada dinding arteri dan menangani proses inflamasi. Dengan demikian, faktor-faktor terkait usia memperburuk proses aterosklerosis dan meningkatkan kemungkinan terjadinya komplikasi kardiovaskular seperti serangan jantung dan stroke. Risiko aterosklerosis meningkat seiring bertambahnya usia (Cleeman, 2004).

6. Jenis Kelamin

Jenis kelamin berperan dalam risiko aterosklerosis karena perbedaan biologis dan hormonal antara pria dan wanita. Pria cenderung memiliki risiko lebih tinggi untuk mengembangkan aterosklerosis pada usia yang lebih muda dibandingkan wanita. Hal ini sebagian disebabkan oleh efek pelindung hormon estrogen yang dimiliki wanita sebelum menopause, yang membantu menjaga kadar kolesterol HDL (kolesterol baik) dan melindungi arteri dari penumpukan plak. Namun, setelah menopause, kadar estrogen menurun secara signifikan, meningkatkan risiko aterosklerosis pada wanita dan menyamakan risikonya dengan pria seiring bertambahnya usia (Cleeman, 2004).

Selain itu, pria cenderung memiliki kecenderungan lebih besar terhadap faktor risiko seperti hipertensi dan kebiasaan merokok, yang memperburuk aterosklerosis. Perbedaan ini menunjukkan bahwa jenis kelamin mempengaruhi pola dan waktu terjadinya aterosklerosis serta memerlukan pendekatan berbeda dalam pencegahan dan pengelolaan penyakit kardiovaskular antara pria dan wanita. Pria memiliki risiko lebih tinggi untuk aterosklerosis pada usia lebih muda dibandingkan wanita, tetapi risiko wanita meningkat setelah menopause (Cleeman, 2004).

- Proses Patofisiologi Aterosklerosis

1. Kerusakan Endotelium

Kerusakan pada lapisan endotelium (lapisan tipis sel yang melapisi arteri) adalah langkah awal dalam pembentukan aterosklerosis. Kerusakan ini dapat disebabkan oleh faktor-faktor seperti tekanan darah tinggi, merokok, dan kadar gula darah tinggi. Kerusakan endotelium, lapisan tipis sel yang melapisi dinding arteri, merupakan langkah awal dan kunci dalam perkembangan aterosklerosis karena kerusakan ini memfasilitasi penumpukan kolesterol dan pembentukan plak. Endotelium yang sehat berfungsi untuk menjaga aliran darah yang lancar dan mencegah pembekuan darah dengan melepaskan zat-zat yang mencegah agregasi platelet dan vasokonstriksi (Cleeman, 2004).

Namun, berbagai faktor risiko seperti tekanan darah tinggi, kolesterol LDL tinggi, merokok, dan peradangan kronis dapat menyebabkan kerusakan

pada endotelium, mengganggu fungsi normalnya. Ketika endotelium rusak, dinding arteri menjadi lebih permeabel terhadap kolesterol LDL, yang kemudian menumpuk dan membentuk plak aterosklerotik. Kerusakan ini juga memicu respons inflamasi, di mana sel-sel kekebalan menginfiltrasi area yang rusak, menambah pembentukan plak dan memperburuk kondisi. Oleh karena itu, kerusakan endotelium memulai dan memperburuk proses aterosklerosis dengan memfasilitasi penumpukan plak dan meningkatkan peradangan pada dinding arteri (Cleeman, 2004).

2. Penumpukan Kolesterol

Kolesterol LDL menembus dinding arteri dan membentuk deposit berlemak. Sel-sel kekebalan, seperti makrofag, mencoba membersihkan kolesterol ini, tetapi seringkali membentuk sel busa dan menambah volume plak. Penumpukan kolesterol berperan sentral dalam perkembangan aterosklerosis karena kolesterol, khususnya kolesterol LDL (low-density lipoprotein), dapat membentuk plak yang menyumbat arteri. Ketika kadar kolesterol LDL dalam darah tinggi, kolesterol ini dapat menembus lapisan endotelium arteri yang rusak dan menumpuk di dinding arteri (Cleeman, 2004).

Proses ini sering kali dimulai dengan kerusakan endotelium, yang memungkinkan LDL menembus dan terakumulasi. Selanjutnya, sel-sel kekebalan tubuh, seperti makrofag, mencoba membersihkan kolesterol tersebut, tetapi seringkali terjebak dalam bentuk sel-sel busa, yang berkontribusi pada pembentukan plak. Plak ini tidak hanya menyempitkan arteri tetapi juga dapat mengeras seiring waktu karena penumpukan kalsium. Akumulasi plak yang terus-menerus memperburuk aliran darah dan dapat menyebabkan komplikasi serius seperti serangan jantung dan stroke. Dengan kata lain, penumpukan kolesterol dalam dinding arteri adalah proses kunci dalam aterosklerosis, yang memengaruhi kesehatan pembuluh darah dan meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular (Cleeman, 2004).

3. Peradangan

Proses inflamasi terjadi saat tubuh mencoba menanggapi kerusakan pada dinding arteri. Zat-zat inflamasi mempengaruhi pembentukan plak dan memperburuk Peradangan berperan krusial dalam perkembangan

aterosklerosis karena ia memperburuk kerusakan pada dinding arteri dan mempercepat pembentukan plak. Ketika endotelium arteri mengalami kerusakan akibat faktor risiko seperti kolesterol LDL tinggi, hipertensi, atau merokok, tubuh merespons dengan reaksi inflamasi. Sel-sel kekebalan, seperti makrofag, berusaha untuk membersihkan kolesterol LDL yang menumpuk, namun proses ini sering kali menjadi lebih kompleks dan berbahaya (Cleeman, 2004).

Sel-sel kekebalan yang aktif mengeluarkan zat-zat proinflamasi yang dapat memperburuk kerusakan pada endotelium dan mempromosikan penumpukan lebih banyak kolesterol dan sel-sel lainnya dalam dinding arteri. Peradangan kronis juga menyebabkan pembentukan sel-sel busa dan meningkatkan kerentanan plak terhadap ruptur. Plak yang pecah dapat memicu pembekuan darah yang menyumbat arteri, menyebabkan komplikasi seperti serangan jantung atau stroke. Dengan demikian, peradangan mempercepat proses aterosklerosis dengan merusak dinding arteri, memfasilitasi pembentukan plak, dan meningkatkan risiko kejadian kardiovaskular akut (Cleeman, 2004).

4. Pembentukan Plak

Penumpukan kolesterol, sel-sel kekebalan, dan kalsium membentuk plak yang dapat menghalangi aliran darah dan mengurangi fleksibilitas arteri. Pembentukan plak merupakan langkah utama dalam perkembangan aterosklerosis dan terjadi sebagai akibat dari penumpukan kolesterol, sel-sel kekebalan, dan zat-zat lainnya di dinding arteri. Proses ini dimulai ketika endotelium, lapisan tipis yang melapisi arteri, mengalami kerusakan akibat faktor risiko seperti hipertensi, kolesterol LDL tinggi, atau merokok (Cleeman, 2004).

Kerusakan ini memungkinkan kolesterol LDL masuk ke dalam dinding arteri dan menumpuk. Sel-sel kekebalan, seperti makrofag, berusaha membersihkan kolesterol tersebut, tetapi sering kali mereka juga terjebak dan berubah menjadi sel busa, yang menyumbang pada pembentukan plak. Selain kolesterol, plak aterosklerotik juga mengandung sel-sel inflamasi, kalsium, dan komponen matriks ekstraseluler yang mengeraskan plak seiring waktu. Pembentukan plak menyebabkan penyempitan dan kekakuan arteri,

menghambat aliran darah yang dapat mengakibatkan komplikasi serius seperti serangan jantung atau stroke. Plak yang berkembang juga meningkatkan risiko pembekuan darah jika plak pecah, yang dapat menyumbat arteri secara tiba-tiba. Oleh karena itu, pembentukan plak adalah proses kunci dalam aterosklerosis yang mempengaruhi kesehatan pembuluh darah dan meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular (Cleeman, 2004).

5. Pembentukan Trombus

Jika plak pecah, bahan plak dapat membentuk gumpalan darah (trombus) yang dapat menyumbat arteri dan menyebabkan peristiwa kardiovaskular akut seperti serangan jantung atau stroke. Pembentukan trombus, atau gumpalan darah, adalah komplikasi serius yang dapat terjadi pada penderita aterosklerosis karena plak yang terbentuk di dinding arteri dapat menjadi sumber utama trombosis. Ketika plak aterosklerotik, yang terdiri dari kolesterol, sel-sel kekebalan, dan kalsium, mengalami ruptur atau pecah, inti dari plak yang kaya akan lipid terpapar ke aliran darah (Cleeman, 2004).

Paparan ini memicu reaksi koagulasi, di mana platelet (sel darah yang berfungsi dalam pembekuan darah) mulai menempel pada area yang rusak dan membentuk gumpalan. Selain itu, bahan-bahan prokoagulan dari plak yang pecah merangsang proses pembekuan, meningkatkan ukuran dan kompleksitas trombus yang terbentuk. Gumpalan ini dapat menyumbat arteri secara sebagian atau keseluruhan, menghalangi aliran darah ke organ vital seperti jantung atau otak, yang dapat menyebabkan serangan jantung, stroke, atau gangguan kardiovaskular serius lainnya. Dengan demikian, pembentukan trombus sebagai komplikasi aterosklerosis dapat berakibat fatal dengan mempengaruhi aliran darah dan meningkatkan risiko kejadian kardiovaskular akut (Cleeman, 2004).

- Faktor-Faktor Lain yang Mempengaruhi Aterosklerosis

1. Infeksi

Beberapa infeksi dapat mempercepat proses aterosklerosis melalui mekanisme inflamasi. Infeksi dapat memperburuk aterosklerosis melalui mekanisme peradangan yang meningkatkan risiko kerusakan pada dinding arteri. Ketika tubuh melawan infeksi, sistem kekebalan menghasilkan zat-zat inflamasi untuk membunuh patogen. Namun, peradangan kronis akibat

infeksi dapat menyebabkan peradangan sistemik yang memperburuk proses aterosklerosis dengan merusak lapisan endotelium arteri, memfasilitasi penumpukan kolesterol, dan mempercepat pembentukan plak (Cleeman, 2004).

Selain itu, beberapa infeksi, seperti infeksi virus atau bakteri tertentu, dapat memperburuk faktor risiko aterosklerosis dengan meningkatkan kadar kolesterol dan trigliserida dalam darah serta mempengaruhi metabolisme lipid. Reaksi peradangan berlebihan ini juga dapat menyebabkan perubahan pada fungsi vaskular dan meningkatkan risiko terjadinya komplikasi seperti serangan jantung atau stroke. Oleh karena itu, infeksi yang tidak diobati atau infeksi kronis dapat mempercepat dan memperburuk perkembangan aterosklerosis (Cleeman, 2004).

2. Genetik

Mutasi gen tertentu atau kelainan genetik dapat meningkatkan risiko aterosklerosis, seperti hiperkolesterolemia familial. Faktor genetik memainkan peran penting dalam risiko aterosklerosis karena variasi genetik dapat mempengaruhi berbagai aspek metabolisme lipid dan kesehatan vaskular. Beberapa gen dapat mempengaruhi kadar kolesterol dan trigliserida dalam darah, serta respons tubuh terhadap faktor risiko seperti hipertensi dan diabetes. Misalnya, kondisi genetik seperti hiperkolesterolemia familial menyebabkan kadar kolesterol LDL yang sangat tinggi sejak usia muda, secara signifikan meningkatkan risiko aterosklerosis (Cleeman, 2004).

Selain itu, variasi genetik dalam gen yang mengatur peradangan atau fungsi endotelium arteri dapat mempengaruhi sejauh mana seseorang mengalami kerusakan pembuluh darah dan pembentukan plak. Dengan kata lain, predisposisi genetik dapat meningkatkan kerentanan individu terhadap aterosklerosis, meskipun faktor lingkungan dan gaya hidup juga memainkan peran besar. Oleh karena itu, pemahaman tentang latar belakang genetik individu dapat membantu dalam penilaian risiko dan penyesuaian strategi pencegahan serta pengelolaan aterosklerosis (Cleeman, 2004).

3. Paparan Lingkungan

Faktor lingkungan seperti polusi udara juga dapat berkontribusi pada kerusakan endotelium dan risiko aterosklerosis. Paparan lingkungan

berkontribusi signifikan terhadap risiko aterosklerosis karena faktor-faktor eksternal dapat memperburuk kesehatan kardiovaskular dan mempercepat proses pembentukan plak di arteri. Salah satu contoh utama adalah polusi udara, yang mengandung partikel-partikel berbahaya dan zat-zat kimia yang dapat merusak lapisan endotelium arteri dan meningkatkan peradangan sistemik (Cleeman, 2004).

Paparan jangka panjang terhadap polusi udara dapat meningkatkan risiko kolesterol tinggi, hipertensi, dan gangguan metabolisme yang terkait dengan aterosklerosis. Selain itu, faktor lingkungan seperti paparan berlebihan terhadap stres kronis, kebiasaan makan tidak sehat, dan gaya hidup sedentari juga berperan dalam meningkatkan risiko aterosklerosis. Lingkungan yang tidak mendukung pola hidup sehat, seperti akses terbatas ke makanan bergizi dan fasilitas olahraga, dapat memperburuk faktor risiko aterosklerosis. Dengan demikian, paparan lingkungan yang merugikan dapat secara langsung dan tidak langsung mempercepat perkembangan aterosklerosis, mempengaruhi kesehatan vaskular secara keseluruhan (Cleeman, 2004).

BAB VI

GEJALA ATEROSKLEROSIS

Aterosklerosis adalah kondisi di mana arteri mengalami penumpukan plak yang terdiri dari kolesterol, lemak, dan zat lainnya, menyebabkan penyempitan dan pengerasan arteri. Gejala aterosklerosis dapat bervariasi tergantung pada arteri yang terkena dan sejauh mana penyempitan telah terjadi. Gejala biasanya muncul ketika aliran darah ke organ atau jaringan menjadi terhambat. Berikut adalah gejala aterosklerosis secara lengkap, berdasarkan jenis arteri yang terkena:

1. Gejala Aterosklerosis Koroner

Aterosklerosis koroner adalah kondisi medis di mana terjadi penumpukan plak, yang terdiri dari lemak, kolesterol, dan zat-zat lain, di dinding arteri koroner yang menyuplai darah ke jantung. Gejala utama dari aterosklerosis koroner seringkali terkait dengan gangguan aliran darah ke jantung akibat penyempitan arteri. Salah satu gejala yang paling umum adalah angina, yaitu rasa nyeri atau ketidaknyamanan di dada yang dapat menyebar ke lengan, punggung, atau rahang, biasanya terjadi saat aktivitas fisik atau stres emosional. Gejala lainnya termasuk sesak napas, kelelahan ekstrem, dan pusing. Dalam kasus yang lebih parah, aterosklerosis koroner dapat menyebabkan serangan jantung, yang ditandai dengan nyeri dada yang intens, sesak napas, dan gejala seperti mual, keringat dingin, dan rasa lemas. Penurunan aliran darah ke jantung juga dapat memicu gejala yang tidak spesifik, seperti gangguan tidur atau mual. Pada beberapa individu, aterosklerosis koroner mungkin tidak menunjukkan gejala yang jelas sampai terjadi serangan jantung atau episode angina yang lebih serius (libby, 2002).

Nyeri Dada (Angina Pectoris): Ini adalah gejala utama aterosklerosis pada arteri koroner. Nyeri dada dapat dirasakan sebagai tekanan, sesak, atau rasa sakit di dada, sering kali menyebar ke lengan kiri, punggung, leher, atau rahang. Gejala ini biasanya terjadi saat aktivitas fisik atau stres emosional dan bisa mereda dengan istirahat atau penggunaan nitrogliserin.

Serangan Jantung (Infark Miokard): Jika plak aterosklerotik pecah dan menyebabkan pembentukan bekuan darah, aliran darah ke jantung dapat sepenuhnya terhambat,

menyebabkan serangan jantung. Gejala serangan jantung termasuk nyeri dada yang berat, sesak napas, keringat dingin, mual, dan pusing. Gejala ini sering berlangsung lebih lama dibandingkan dengan angina (libby, 2002).

2. Gejala Aterosklerosis Cerebrovaskular

Aterosklerosis cerebrovaskular adalah kondisi di mana plak lemak, kolesterol, dan material lainnya menumpuk di dinding arteri yang menyuplai darah ke otak, mengakibatkan penyempitan atau penyumbatan aliran darah. Gejala dari aterosklerosis cerebrovaskular bervariasi tergantung pada sejauh mana penyumbatan dan area otak yang terpengaruh. Salah satu gejala awal yang sering muncul adalah serangan iskemik sementara (TIA), yang merupakan episode singkat dari gejala stroke seperti kelemahan atau mati rasa pada wajah, lengan, atau kaki, biasanya di satu sisi tubuh, kesulitan berbicara atau memahami ucapan, dan gangguan penglihatan pada satu atau kedua mata (Hankey, 2015).

Gejala-gejala ini umumnya berlangsung kurang dari 24 jam dan sering kali menghilang sepenuhnya, tetapi dapat menjadi tanda peringatan akan kemungkinan stroke yang lebih serius di masa depan. Jika aterosklerosis menyebabkan stroke penuh, gejala dapat meliputi hilangnya kemampuan berbicara, kesulitan berjalan, kebingungan, kehilangan koordinasi, dan sakit kepala hebat yang tiba-tiba tanpa penyebab yang jelas. Gejala dapat bertahan lama dan memerlukan penanganan medis segera untuk meminimalkan kerusakan otak dan potensi kecacatan jangka panjang. Penting untuk mengenali dan menangani aterosklerosis cerebrovaskular secara dini melalui pemeriksaan rutin dan modifikasi faktor risiko seperti hipertensi, diabetes, dan kolesterol tinggi untuk mengurangi risiko komplikasi serius seperti stroke (Hankey, 2015).

- Stroke: Aterosklerosis pada arteri yang memasok darah ke otak dapat menyebabkan stroke, yang bisa bersifat iskemik (karena bekuan darah) atau hemoragik (karena pendarahan). Gejala stroke meliputi kesulitan berbicara, kelumpuhan atau kelemahan di satu sisi tubuh, kehilangan penglihatan, dan kebingungan mendadak. Gejala ini memerlukan penanganan medis darurat.
- Transient Ischemic Attack (TIA): TIA, atau sering disebut stroke ringan, adalah episode singkat dari gejala stroke yang berlangsung beberapa menit hingga

beberapa jam. Gejala serupa dengan stroke tetapi biasanya hilang sepenuhnya dalam waktu 24 jam (Hankey, 2015).

3. Gejala Aterosklerosis Perifer

Aterosklerosis perifer adalah kondisi di mana terjadi penumpukan plak lemak, kolesterol, dan material lainnya di arteri-arteri yang menyuplai darah ke ekstremitas, seperti lengan dan kaki. Gejala utama dari aterosklerosis perifer sering kali muncul sebagai claudication, yaitu nyeri, kram, atau kelemahan pada otot kaki yang terjadi saat beraktivitas, seperti berjalan atau naik tangga, dan biasanya hilang setelah istirahat. Selain itu, penderita mungkin mengalami rasa dingin di kaki atau tangan yang tidak wajar, perubahan warna kulit (seperti pucat atau kebiruan), serta luka atau luka yang lambat sembuh di ekstremitas bawah (Hankey, 2015).

Gejala lain termasuk penurunan atau hilangnya denyut nadi pada arteri perifer dan gangguan pada rambut atau kuku kaki. Jika aterosklerosis perifer berkembang menjadi tahap yang lebih serius, dapat menyebabkan gangrene atau nekrosis jaringan yang memerlukan amputasi. Penting untuk mengenali gejala ini dan mendapatkan penanganan medis untuk mencegah perkembangan lebih lanjut dan mengurangi risiko komplikasi seperti gangguan aliran darah yang parah atau stroke (Hankey, 2015).

- Claudication (Nyeri Kaki Saat Berjalan): Aterosklerosis pada arteri yang menyuplai darah ke kaki dapat menyebabkan claudication, yaitu nyeri, kram, atau rasa berat di otot-otot kaki saat berjalan. Nyeri ini biasanya hilang setelah istirahat.
- Gangren dan Luka yang Sulit Sembuh: Pada kasus yang lebih parah, aliran darah yang sangat terbatas dapat menyebabkan luka di kaki atau jari kaki yang sulit sembuh dan bisa berakhir dengan gangren (kematian jaringan) (Hankey, 2015).

4. Gejala Aterosklerosis Renal

Aterosklerosis renal adalah kondisi di mana terjadi penumpukan plak lemak, kolesterol, dan material lainnya di arteri yang menyuplai darah ke ginjal. Penumpukan plak ini menyebabkan penyempitan atau penyumbatan aliran darah ke ginjal, yang dapat mengganggu fungsi ginjal dan menyebabkan berbagai

masalah kesehatan. Salah satu dampak utama dari aterosklerosis renal adalah hipertensi atau tekanan darah tinggi, yang sering kali disebabkan oleh penurunan aliran darah ke ginjal yang memicu produksi hormon pengatur tekanan darah (Hankey, 2015).

Hipertensi ini dapat memperburuk kondisi ginjal dan berpotensi menyebabkan kerusakan ginjal lebih lanjut. Gejala dari aterosklerosis renal seringkali tidak muncul hingga kondisi tersebut cukup parah, tetapi dapat mencakup tekanan darah tinggi yang sulit diatur, penurunan fungsi ginjal yang terdeteksi melalui tes darah dan urin, serta gejala seperti kelelahan, pembengkakan ekstremitas, dan perubahan dalam jumlah atau warna urin. Pada kasus yang lebih lanjut, aterosklerosis renal dapat menyebabkan gagal ginjal, di mana ginjal tidak dapat lagi menjalankan fungsinya dengan efektif, memerlukan terapi dialisis atau transplantasi ginjal (Hankey, 2015).

- Hipertensi: Aterosklerosis pada arteri ginjal dapat menyebabkan tekanan darah tinggi yang sulit dikendalikan, serta kerusakan ginjal. Gejala mungkin termasuk pembengkakan, kelelahan, dan penurunan fungsi ginjal yang terdeteksi melalui pemeriksaan darah (Hankey, 2015).

5. Gejala Umum dan Tidak Spesifik

- Kelelahan dan Kesulitan Bernafas: Gejala ini bisa muncul jika aterosklerosis menyebabkan penurunan aliran darah ke berbagai organ vital, mempengaruhi kemampuan tubuh untuk berfungsi secara optimal.
- Pusing dan Kelemahan Umum: Jika aliran darah ke otak terhambat, gejala seperti pusing dan kelemahan bisa terjadi, terutama saat berdiri atau bergerak cepat (Hankey, 2015).

BAB VII

PATOGENESIS ATEROSKLEROSIS

Teori-teori lama menekankan bahwa terdapat dua hipotesis yang dapat menerangkan terjadinya aterosklerosis yaitu yang pertama proliferasi sel di dalam intima dan kedua organisasi serta pembentukan trombi yang berulang-ulang. Namun saat ini konsep patogenesis dari aterosklerosis yang dianut adalah menggabungkan kedua hipotesis lama tersebut yang dikenal dengan istilah ***hipotesis respons terhadap cedera (Response to injury hypothesis)*** (Kumar, 2007).

Hipotesis respons terhadap cedera menunjukkan bahwa aterosklerosis adalah suatu respons radang kronik dinding arteri yang dicetuskan oleh cedera endotel yang kemudian menjadi lesi yang progresif karena interaksi antara lipoprotein termodifikasi, makrofag, limfosit T dan kandungan seluler normal dinding arteri. Sejumlah pengamatan pada manusia dan hewan coba mendukung teori hipotesis respons terhadap cedera. Pada awalnya diusulkan bahwa denudasi endotel adalah langkah pertama pada proses aterosklerosis, dan hipotesis ini lebih menekankan istilah disfungsi endotel daripada denudasi endotel. Dalam proses aterosklerosis penyebab-penyebab disfungsi endotel mencakup peningkatan kadar LDL termodifikasi, radikal bebas yang disebabkan oleh merokok sigaret, hipertensi, diabetes melitus, faktor genetik, peningkatan konsentrasi plasma homosistein, infeksi mikroorganisme seperti virus herpes atau chlamydia pneumoniae, dan kombinasi dari faktor-faktor tersebut (Ross, 2011). Dengan kata lain penyebab dari disfungsi endotel telah tercakup semua pada faktor-faktor resiko aterosklerosis. Hal utama pada hipotesis respons terhadap cedera dapat dijelaskan berikut ini : (Kumar, 2007).

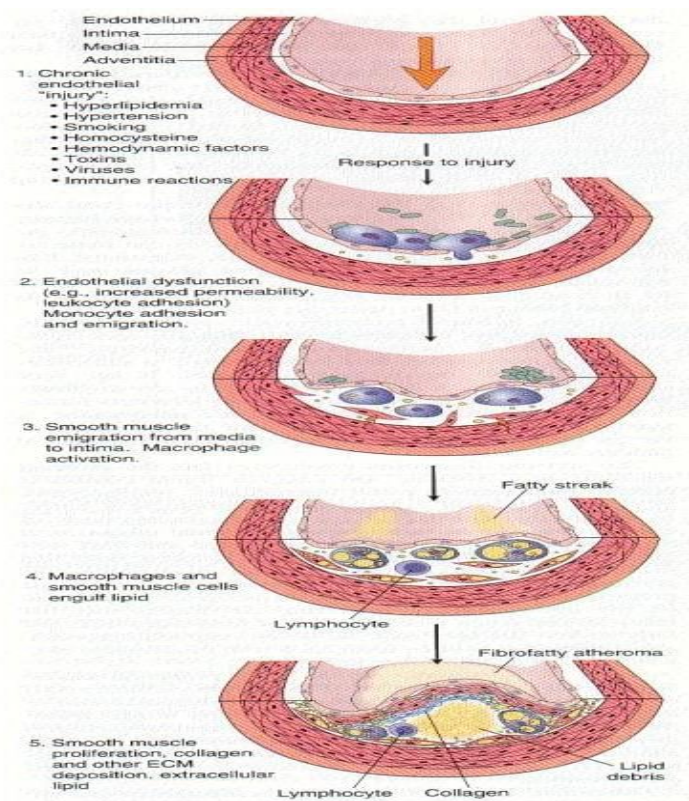
- Perubahan paling awal yang mendahului lesi aterosklerosis berada pada sel endotel. Umumnya cedera endotel kronik mengakibatkan disfungsi endotel yang tidak memberikan gejala. Cedera endotel akan menurunkan produksi nitrik oksida (NO), meningkatkan permeabilitas pembuluh darah dan adhesi leukosit, serta berpotensi trombotik. Cedera endotel mengakibatkan terjadinya disfungsi sel endotel dan menjurus pada respons kompensatorik yang mengubah homeostasis

normal sel endotel dan meningkatkan adhesi leukosit atau trombosit terhadap endotel (Kumar, 2007).

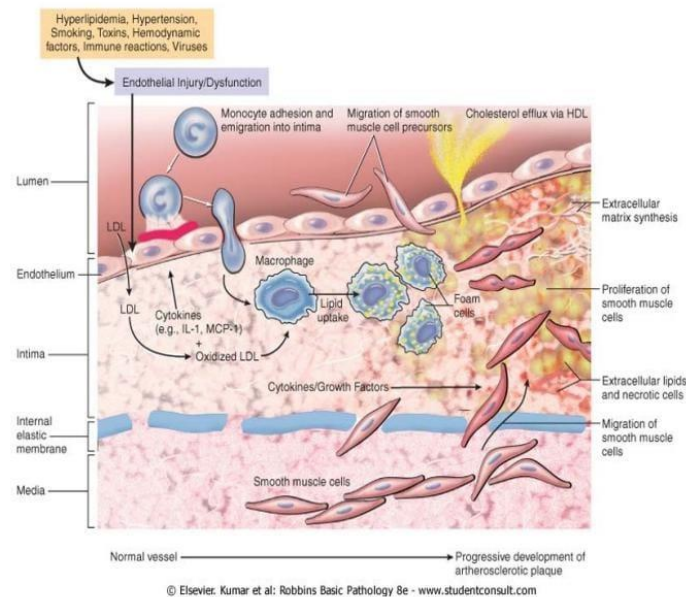
- Akumulasi lipoprotein pada dinding pembuluh darah terutama LDL dengan kandungan kolesterol tinggi, diikuti oleh modifikasi lipoprotein pada lesi melalui proses oksidasi. Pada awal proses aterogenesis ekspresi sel endotel melalui ICAM-1 (*intercellular adhesion molekul-1*) berikatan dengan macam-macam leukosit. mengikat monosit dan limfosit T. Setelah monosit melekat pada sel endotel, monosit akan beremigrasi melewati taut antar sel endotel masuk ke dalam tunika intima dan mengalami transformasi menjadi makrofag setelah dirangsang oleh kemokin. Makrofag mencerna lipoprotein LDL yang teroksidasi membentuk sel busa (Kumar, 2007).
- Makrofag memproduksi interleukin-1 (IL-1) dan tumor necrosis factor (TNF) yang meningkatkan adhesi leukosit. Makrofag juga menggerakkan beberapa kemokin termasuk *monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1)* yang merekrut lebih banyak leukosit ke dalam bercak ateroma. Oksigen toksik yang dihasilkan oleh makrofag menyebabkan oksidasi LDL. Partikel LDL yang tertangkap pada dinding pembuluh darah akan mengalami oksidasi progresif dan masuk ke dalam makrofag melalui reseptor scavenger pada permukaan sel membentuk peroksidase lemak dan memudahkan penimbunan ester kolesterol kemudian membentuk sel busa. Selanjutnya terjadi pembentukan *fatty streak* yang terdiri dari monosit lipid laden dan makrofag yang mencerna LDL yang teroksidasi bersama-sama dengan limfosit T (Kumar, 2007).
- Cedera endotel juga menginduksi sel endotel yang bersifat prokoagulan dan membentuk substansi vasoaktif seperti sitokin dan faktor-faktor pertumbuhan. Proses radang merangsang migrasi dan proliferasi sel otot polos pembuluh darah membentuk bercak ateroma. Bilamana proses radang tidak efektif untuk melawan agen penyerang maka respon radang akan berlangsung terus sehingga akan direkrut lebih banyak sel-sel makrofag, limfosit, dan trombosit, yang beremigrasi dari pembuluh darah masuk ke dalam lesi aterosklerosis. Adhesi trombosit dan pelepasan faktor-faktor *activated platelets*, makrofag, atau sel-sel pembuluh darah, menyebabkan migrasi sel-sel otot polos dari tunika media masuk ke dalam tunika intima. Proliferasi sel-sel otot pada tunika intima dan matriks ekstrasel mengakibatkan akumulasi kolagen dan proteoglikan, mengubah *fatty streak*

menjadi suatu ateroma *fibrofatty* yang matang dan menyokong pertumbuhan lesi aterosklerotik yang progresif (Kumar, 2007).

Fatty streaks yang progresif berkembang menjadi lesi sedang dan lanjut, kemudian akan membentuk *fibrous cap* yang berbatasan dengan lumen pembuluh darah. *Fibrous cap* menutupi campuran dari lekosit, lemak dan debris seluler yang membentuk suatu pusat nekrotik. Pusat nekrotik terbentuk sebagai akibat peningkatan aktifitas platelet *derived growth factor* (PDGF), *transforming growth fac-tor- β* (TGF- β), IL-1, TNF- α , *osteopontin* dan penurunan degradasi jaringan ikat (Rudijanto, 2007).



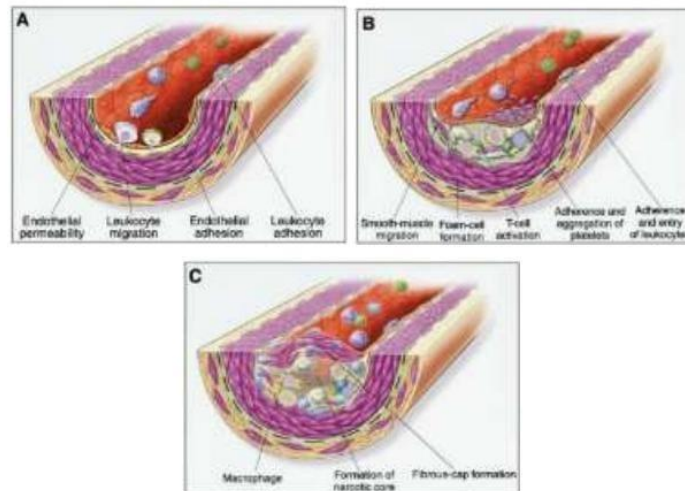
Gambar 10. Perubahan-perubahan dinding arteri pada 'hipotesis respons terhadap cedera' (Kumar, *et al.*, 2007).



Gambar 11. skematik rangkaian interaksi seluler dari hipotesis respons terhadap cedera pada aterosklerosis (McGill, 2000).

Menurut (McGill, 2000), Proses pembentukan plak aterosklerosis mulai terjadi pada masa awal kehidupan. Lesi atau plak aterosklerosis dapat berkembang ketika terjadi akumulasi lipid, sel, dan komponen matriks seperti mineral, disertai dengan kerusakan struktur, perbaikan dan penebalan intima yang disebut sebagai deformitas dinding arteri (McGill, 2000).

Secara umum, proses terjadinya aterosklerosis dapat dilihat pada Gambar 2.1. Patofisiologi aterosklerosis merupakan suatu proses interaksi yang kompleks (Stocker et al., 2004).



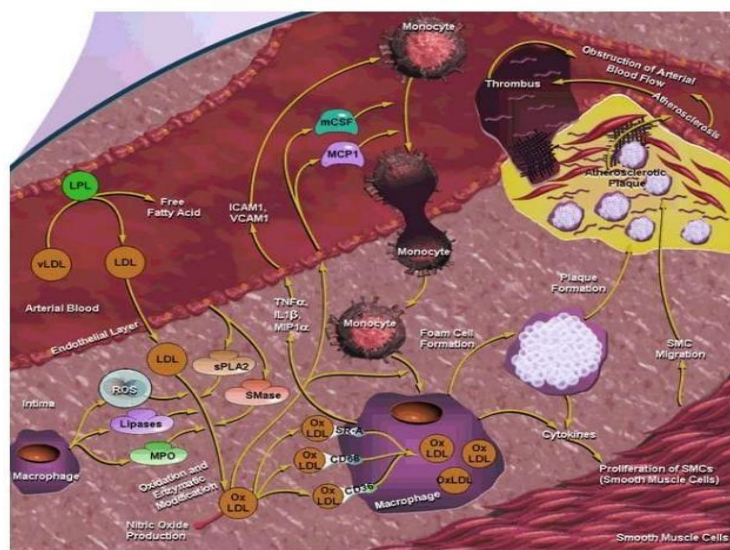
Gambar 12. Tahapan Perkembangan Aterosklerosis (Stocker et al., 2004).

Keterangan gambar di atas tahap awal aterosklerosis dimulai dengan disfungsi atau kerusakan endotel (A) yang ditandai dengan peningkatan permeabilitas endotel dan deposisi low-density lipoprotein (LDL) ke dalam lapisan subendotel. Kemudian diikuti dengan transmigrasi dan adhesi leukosit melalui endotel, (B) Aterosklerosis tingkat intermediate ditandai dengan pembentukan sel busa dan respon peradangan termasuk aktivasi sel T, agregadri platelet dan leukosit ke dalam dinding arteri sepanjang dengan migrasi sel oto polos ke dalam intima. Akhirnya aterosklerosis (C) ditandai dengan akumulasi makrofag, pembentukan fibrous cap, dan nekrosis di dalam inti lesi (Stocker et al., 2004).

Aterosklerosis diawali dengan oksidasi LDL. Mekanisme oksidasi LDL secara umum dapat dilihat pada Gambar 12 Proses oksidasi LDL terjadi di dalam subendotel arteri, di mana terdapat proteoglikan dan matriks intraseluler yang berfungsi meretensi LDL dan melindungi LDL dari plasma antioksidan (Collins et al., 2009). Oksidasi LDL tidak terjadi di dalam sirkulasi karena adanya konsentrasi antioksidan yang tinggi dan akan dengan cepat dibersihkan oleh reticuloendotelial (RE) (Sinha, 2005). Mekanisme LDL teroksidasi (OxLDL) diperantarai oleh enzim-enzim NADPH oxidase, peroxynitrite, xanthine oxidase, ceruloplasmin, lipoxygenase, myeloperoxidase, cytochrome P450, dan mitochondrial electron transport chain, serta diperantarai juga oleh sumber utama radikal bebas yaitu Reactive Oxygen Species (ROS) yang dihasilkan oleh makrofag, sel otot polos, dan sel endotel di dalam

lesi aterosklerosis (Sumual et al., 2000). Proses peroksidasi lipid diawali dengan modifikasi polyunsaturated.

fatty acid (PUFA) yang terdapat pada fosfolipid LDL yang selanjutnya menjadi lipid hydroperoxide. Lipid hydroperoxide selanjutnya akan mengalami degradasi menjadi fragmen-fragmen seperti malondialdehyde (MDA). MDA ini akan berinteraksi dengan derivat lysine dari proses degradasi Apolipoprotein B (ApoB) dan merupakan komponen protein dari LDL. Karena, interaksi inilah OxLDL dapat dikenali makrofag melalui scavenger receptor (SR) (Su, 2009).

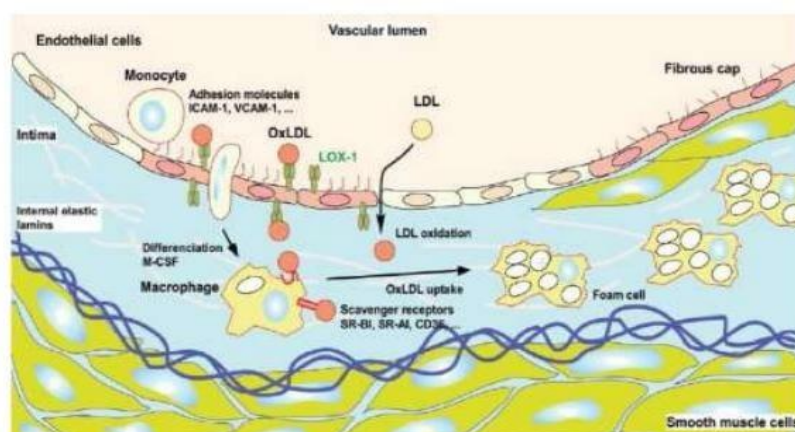


Gambar 13. Oksidasi LDL di Dalam Aterogenesis (Perrin, *et al.*, 2001).

Keterangan gambar di atas salah satu langkah awal dalam pengembangan aterosklerosis adalah masuknya komponen LDL dari lumen arteri ke dinding arteri. LDL plasma dian tar melintasi endotel dan akan terperangkap ke dalam ECM (Matriks ekstraseluler) dari ruang subendothelial sehingga mengalami modifikasi oksidatif untuk menghasilkan LDL yang teroksidasi dan agregat, disebut sebagai OxLDL (LDL teroksidasi). OxLDL diyakini termasuk bentuk LDL yang paling aterogenik. Adapun berbagai mediator seluler dan biokimia: ROS (Reactive Oxygen Species), enzim SMase (Sphingomyelinase), sPLA2 (Secretory Phospholipase-2), Lipase lainnya, dan MPO (Myeloperoxidase), telah menunjukkan perannya dalam pembentukan oksidasi LDL dan agregasi. Berbagai komponen dalam OxLDL mencakup Lipid hidroperoksida, Oksisterol, Lysophosphatidylcholine, dan Aldehida.

Selanjutnya, OxLDL kemudian berinteraksi dengan LOX-1 pada permukaan sel endotel yang menyebabkan disfungsi endotel. Disfungsi endotel menyebabkan peningkatan ekspresi reseptor kemokin, penurunan produksi nitric oxide (NO) dan disregulasi sitoskeletal sehingga terbentuklah mikrovaskuler sebagai jalur masuk monosit ke dalam jaringan (Wang et al., 2012). Disfungsi endotel akan memudahkan adhesi monosit menuju sel endotel hingga migrasi ke subendotel. Monosit akan berubah menjadi makrofag apabila berada pada subendotel. Makrofag akan meng-uptake OxLDL melalui scavenger reseptor. Reseptor ini akan mengenali LDL yang sudah teroksidasi. Uptake OxLDL melalui scavenger reseptor akan memicu akumulasi lemak intraseluler di intima pembuluh darah yang akhirnya menjadi sel busa. Sel busa secara makroskopik dapat terlihat sebagai bercak lemak (fatty streak) yang merupakan lesi aterosklerotik paling awal. Sel busa mensekresi berbagai macam sitokin dan mediator inflamasi (Crowther, 2005; Price, 2005).

Sel busa yang teraktivasi akan melibatkan sel-sel peradangan sehingga memperparah disfungsi endotel serta proliferasi sel otot polos (Crowther, 2005). Proliferasi otot polos dapat menyebabkan bertambahnya ketebalan pembuluh darah dan terbentuk plak aterosklerosis (Tate, 2007). Perkembangan plak aterosklerosis ditandai dengan pembesaran plak yang bertahap karena akumulasi dari sel busa, proliferasi sel otot polos serta perluasan jaringan ikat dan matriks protein interseluler yang membentuk fibrous cap. Perkembangan fibrous cap dapat dilihat pada Gambar 14 Pembesaran plak ini dapat mengganggu aliran darah karena lumen yang semakin menyempit sehingga dapat memicu penyakit kardiovaskuler (Crowther, 2005).



Gambar 14. Perkembangan Fibrous Cap (Tate, 2007).

Keterangan gambar di atas perkembangan fase awal fibrous dimulai dengan masuknya OxLDL pada pembuluh darah ke dalam intima melalui interaksi dengan LOX-1 pada permukaan sel endotel sehingga menyebabkan disfungsi endotel (berwarna merah). Hal ini diikuti migrasi makrofag ke dalam intima dan pelepasan sitokin proinflamasi sehingga OxLDL akan difagosit oleh makrofag dan terbentuklah sel busa. Adanya migrasi dan proliferasi otot polos dapat menambah ketebalan pembuluh darah dan terbentuklah plak aterosklerosis.

Menurut (Macmillan, 1933), Marchand memperkenalkan istilah "aterosklerosis" yang menggambarkan hubungan antara degenerasi lemak dan pengerasan pembuluh darah. Proses ini memengaruhi arteri berukuran sedang dan besar dan ditandai dengan penebalan intramural yang tidak merata pada subintima yang mengganggu lumen arteri. Setiap lapisan pembuluh darah dapat dipengaruhi oleh proses ini; etiologi, pengobatan, dan dampak klinis aterosklerosis bervariasi dari satu lapisan pembuluh darah ke lapisan pembuluh darah lainnya. Lesi aterosklerosis yang paling awal terlihat adalah garis lemak, yang disebabkan oleh akumulasi sel busa bermuatan lipid di lapisan intima arteri. Seiring waktu, garis lemak berevolusi menjadi plak fibrosa, ciri khas aterosklerosis yang sudah terbentuk. Akhirnya lesi dapat berevolusi hingga mengandung sejumlah besar lipid; jika menjadi tidak stabil, terkelupasnya endotelium di atasnya, atau pecahnya plak, dapat menyebabkan oklusi trombotik pada arteri di atasnya.

Lesi aterosklerosis terdiri dari tiga komponen utama. Komponen pertama adalah komponen seluler yang sebagian besar terdiri dari sel otot polos dan makrofag. Komponen kedua adalah matriks jaringan ikat dan lipid ekstraseluler. Komponen ketiga adalah lipid intraseluler yang terakumulasi dalam makrofag, sehingga mengubahnya menjadi sel busa. Lesi aterosklerosis berkembang sebagai akibat dari rangsangan inflamasi, pelepasan berbagai sitokin berikutnya, proliferasi sel otot polos, sintesis matriks jaringan ikat, dan akumulasi makrofag dan lipid (Macmillan, 1933).

1. Peran peradangan, gangguan endotel dan lipid

Proses aterosklerosis ditandai, pada tahap paling awal, oleh gangguan pada fungsi endotel. Aterosklerosis kemungkinan dimulai ketika sel-sel endotel

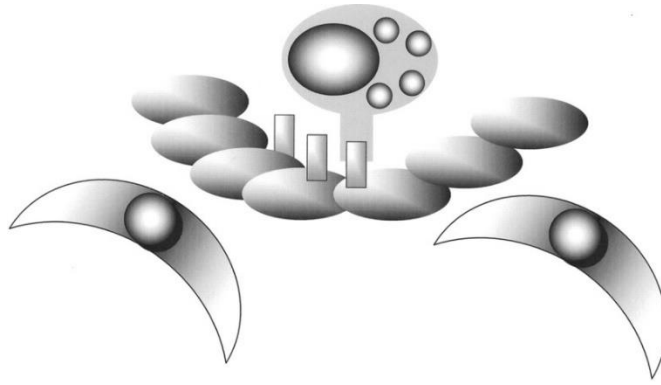
mengekspresikan molekul adhesi secara berlebihan sebagai respons terhadap aliran turbulen dalam pengaturan profil lipid serum yang tidak menguntungkan. Hewan yang diberi diet pro-aterogenik dengan cepat mengekspresikan molekul adhesi sel vaskular-1 (VCAM-1). Li menunjukkan bahwa ekspresi VCAM-1 pada permukaan endotel merupakan langkah awal, dan penting, dalam patogenesis aterosklerosis. Peningkatan adhesi seluler dan disfungsi endotel terkait kemudian "mempersiapkan panggung" untuk perekrutan sel inflamasi, pelepasan sitokin, dan perekrutan lipid ke dalam plak aterosklerosis.

2. Peradangan dan cedera endotel kronis

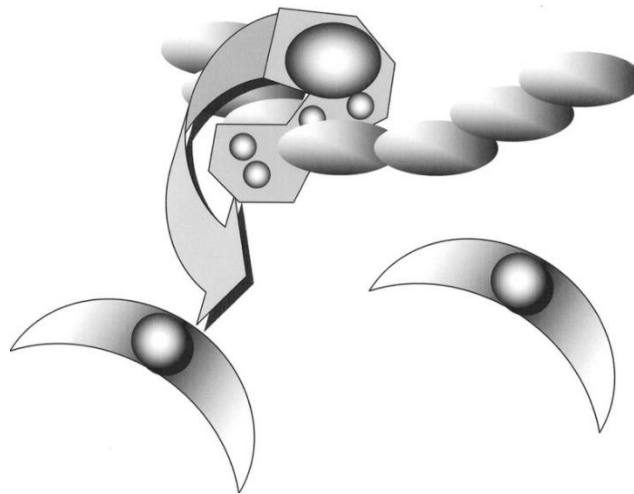
Sekarang diterima secara luas bahwa tahap awal perkembangan aterotrombosis dimediasi, sebagian besar, oleh kaskade inflamasi. Ekspresi VCAM-1 meningkatkan perekrutan monosit dan sel-T ke lokasi cedera endotel; pelepasan protein-1 kemo-atraktan monosit (MCP-1) berikutnya oleh leukosit memperbesar kaskade inflamasi dengan merekrut leukosit tambahan, mengaktifkan leukosit di media, dan menyebabkan perekrutan dan proliferasi sel otot polos (gambar 15).

Sebagai respons terhadap sinyal yang dihasilkan dalam plak awal, monosit melekat pada endotelium dan kemudian bermigrasi melalui endotelium dan membran dasar dengan mengolah enzim, termasuk metaloproteinase matriks (MMP) yang diaktifkan secara lokal yang mendegradasi matriks jaringan ikat (gambar 16).

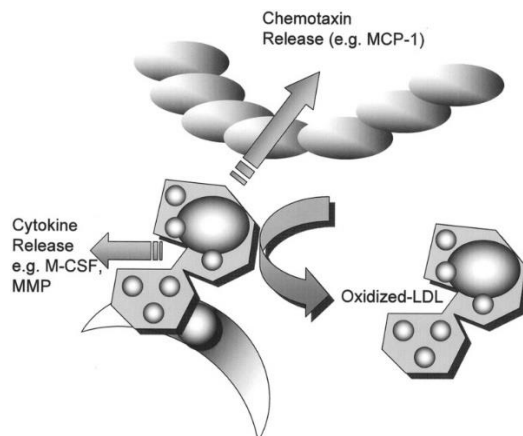
Makrofag yang direkrut melepaskan sitokin tambahan dan mulai bermigrasi melalui permukaan endotel ke media pembuluh. Proses ini selanjutnya ditingkatkan oleh pelepasan faktor perangsang koloni monosit (M-CSF) lokal, yang menyebabkan proliferasi monosit; aktivasi monosit lokal menyebabkan perkembangan aterosklerosis yang dimediasi sitokin, dan oksidasi lipoprotein densitas rendah (gambar 17).



Gambar 15. Aterosklerosis dimulai ketika leukosit melekat pada endotelium akibat ekspresi protein perekat (Macmillan, 1933).

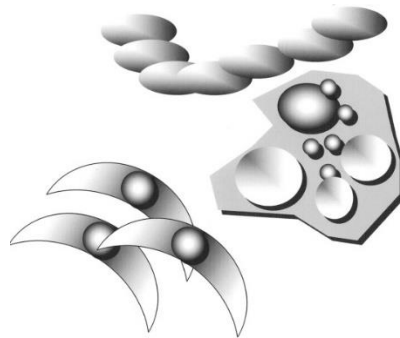


Gambar 16. Leukosit kemudian melintasi penghalang endotel dan mulai terakumulasi (Macmillan, 1933).



Gambar 17. Monosit dalam ruang sub-endotel kemudian “mengatur” perkembangan aterosklerosis melalui pelepasan sitokin (Macmillan, 1933).

Setelah diinisiasi, banyak mediator inflamasi telah dijelaskan untuk memengaruhi perkembangan plak aterosklerotik. Misalnya, CD40L yang diuraikan dalam plak telah terbukti meningkatkan ekspresi faktor jaringan (dan dengan demikian, mungkin meningkatkan kemungkinan trombosis) dalam plak aterosklerotik; anti-CD40L membatalkan evolusi lesi aterosklerotik yang mapan dalam model hewan. Mediator inflamasi yang diekspresikan oleh sel-sel halus dalam plak aterosklerotik termasuk, tetapi tidak terbatas pada, interleukin (IL)-1 β , faktor nekrosis tumor (TNF) α dan β , IL-6, M-CSF, MCP-1, IL-18 dan CD-40L. Dampak dari mediator ini beragam dan mencakup mitogenesis, proliferasi matriks intraseluler, angiogenesis dan perkembangan sel busa (gambar 18 & 19) (Macmillan, 1933).



Gambar 18. Penyakit yang tampak secara klinis jika pertama kali diketahui sebagai akibat dari akumulasi sel busa (Macmillan, 1933).



Gambar 19. Lesi yang penting secara klinis ini ditandai dengan penyempitan intima, banyak sel busa, neovaskularisasi, dan penyempitan yang membatasi aliran. Namun, stadium penyakit ini sudah cukup lanjut sehingga pengobatan yang ditujukan untuk penyakit ini tidak memengaruhi patogenesis kelainan yang mendasarinya.

Kini sudah ada model yang di dalamnya mediator-mediator ini telah "dihilangkan". Sebagian besar model tersebut mendukung peran mediator-mediator ini dalam patogenesis aterosklerosis; misalnya, tikus yang rentan terhadap aterosklerosis yang kekurangan MCP-1 atau M-CSF cenderung tidak mengalami aterosklerosis progresif dibandingkan tikus tipe liar.

Mengingat pentingnya kaskade inflamasi dalam patogenesis aterosklerosis, minat klinis difokuskan pada pengembangan penanda risiko; yang paling dominan di antaranya adalah protein C reaktif (CRP) dan fibrinogen. Pekerjaan eksperimental mendukung hubungan antara penanda ini dan patogenesis aterosklerosis; dengan demikian, Danenberg dan rekan mengevaluasi efek pro-inflamasi dan protrombotik CRP pada monosit dan sel endotel secara in vivo dengan menundukkan tikus tipe liar, yang tidak mengekspresikan CRP, dan tikus CRP-transgenik manusia (CRPtg) ke dua model cedera arteri. Dalam model cedera arteri, oklusi trombotik lengkap arteri femoralis pada 28 hari terlihat pada 17% tikus tipe liar dibandingkan dengan 75% arteri CRPtg. Setelah penyesuaian untuk status lipid, kadar CRP tetap menjadi prediktor independen aterosklerosis, termasuk penyakit arteri perifer. Aktivitas CRP dalam model eksperimental bersifat protean dan mencakup penurunan sekresi oksida nitrat (NO) dan prostasiklin endotel, peningkatan kemotaksis terkait MCP, peningkatan aktivitas IL-8 dan peningkatan aktivitas MMP-1. Gangguan pelepasan NO dikaitkan dengan peningkatan tonus vaskular dan dapat dikaitkan dengan peningkatan aktivasi trombosit dan proliferasi intima (Macmillan, 1933).

3. Penargetan molekuler untuk mengatasi peradangan kronis

Meningkatnya pengetahuan tentang patogenesis aterosklerosis pada tingkat molekuler telah mengarah pada pengembangan target molekuler spesifik untuk terapi antiaterosklerosis. Reseptor pengaktif proliferator peroksisom (PPAR) telah muncul sebagai target antiaterogenik yang penting; peran spesifik endotel dari PPAR- α meliputi penghambatan molekul adhesi, termasuk VCAM-1, peningkatan pelepasan NO endotel, pengurangan pembentukan sel busa, dan pengurangan penyerapan LDL terglikasi dan lipoprotein sisa kaya trigliserida. Ligand dari PPAR- γ meliputi asam lemak dan obat hipoglikemik oral yang termasuk dalam famili glitazon. PPAR- γ diekspresikan dalam banyak jenis sel yang ditemukan

dalam lesi aterosklerosis, termasuk sel endotel, sel otot polos, makrofag, dan sel T. Pengikatan ligan dengan PPAR- γ dapat memiliki banyak efek antiaterogenik. Studi pada manusia yang diobati dengan agonis PPAR telah dilaporkan; pengobatan glitazone mengurangi kadar serum CRP, MMP-9 dan TNF- α , mungkin melalui aktivasi PPAR- α (Marx, 2003).

Secara lebih luas, kemungkinan besar banyak efek menguntungkan dari obat-obatan yang banyak digunakan untuk pengobatan atau pencegahan aterosklerosis dimediasi, sebagian, melalui kemampuannya untuk memodifikasi kaskade inflamasi. Inhibitor 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-CoA) reduktase, yang dikenal luas sebagai "statin," tampaknya, dalam studi klinis, memiliki efek anti-aterogenik yang melebihi efek yang mungkin terjadi karena peningkatan status lipid. Model eksperimental mendukung anggapan bahwa inhibitor HMG-CoA bekerja, setidaknya sebagian, dengan mengurangi peradangan. Dengan demikian, statin menginduksi pelepasan sitokin anti-aterogenik (seperti IL-4 dan IL-10) dan mengurangi ekspresi sitokin pro-aterogenik, seperti IL-6, IFN- γ dan TNF- α dalam makrofag. Statin juga mengurangi ekspresi MCP-1 dan mediator lain dalam berbagai model aterogenesis (Marx, 2003).

4. Peran Lipid

Hipotesis lipid dari aterogenesis telah dimodifikasi secara dramatis selama 20 tahun terakhir. Pernah dipandang sebagai agen pemicu aterotrombosis, sekarang diketahui bahwa lokalisasi dan akumulasi lipid terjadi sebagai respons terhadap perubahan sebelumnya pada endotelium vaskular. Namun, akumulasi lipid diperlukan untuk perkembangan plak definitif. Deposisi lipid kemungkinan dimulai dengan pergerakan LDL dari darah ke dinding pembuluh darah. Begitu berada di dalam media, tiga nasib dapat menimpa LDL: ia dapat bergerak kembali ke aliran darah (ciri khas regresi lesi dan proses yang dapat difasilitasi oleh beberapa strategi penurunan lipid), ia dapat teroksidasi (melalui aksi radikal bebas atau aktivitas langsung leukosit) atau ia dapat diambil oleh monosit/makrofag yang akhirnya menjadi sel busa. LDL teroksidasi khususnya bersifat aterogenik dan kemotaktik untuk monosit-makrofag.

Makrofag mengikat LDL intra-intimal melalui keluarga reseptor baru yang dikenal sebagai reseptor pemulung, yang mengenali LDL hanya setelah teroksidasi. Penyerapan LDL teroksidasi membuat makrofag kurang bergerak,

sehingga mendorong akumulasi sel-sel yang mengandung lipid ini di intima. Sel busa mempertahankan aktivitas metabolisme dan mengeluarkan berbagai sitokin dan mediator inflamasi. Hasil dari aktivasi mereka meliputi perekrutan dan proliferasi sel otot polos (yang pada gilirannya menghasilkan sitokin aktif lokal tambahan), oksidasi LDL lebih lanjut, perekrutan sel monosit/busas tambahan dan gangguan tambahan pada fungsi endotel.

5. Evolusi plak aterosklerotik

Evolusi plak aterosklerotik ditandai dengan pembesaran bertahap dari waktu ke waktu karena akumulasi sel busa. Plak yang membesar secara bertahap dapat memicu angina stabil kronis. Namun, infark miokard sering kali terjadi di dalam pembuluh darah dengan penyempitan yang relatif tidak mencolok. Hal ini menunjukkan bahwa plak yang tumbuh dengan cepat menyebabkan banyak infark miokard. Pengamatan ini telah menyebabkan penelitian lebih lanjut tentang mekanisme oklusi trombotik akut pada pembuluh darah epikardial di lokasi penyakit aterosklerotik.

Plak yang tumbuh lambat secara bertahap mengumpulkan lipid dalam sel busa; proliferasi sel otot polos dan elaborasi matriks intraseluler menghasilkan plak fibrosa definitif. Secara umum, plak tersebut cenderung memiliki lapisan endotel yang melekat yang tidak rentan terhadap gangguan tiba-tiba dengan aktivasi koagulasi terkait.

Beberapa plak tumbuh pada tingkat yang jauh lebih besar daripada yang diprediksi oleh akumulasi lipid sederhana dan perluasan komponen plak fibrosa. Akumulasi kolesterol dalam plak tersebut disebabkan oleh transfer LDL "pasif" dari sirkulasi dan pembersihan membran sel darah merah yang disimpan selama perdarahan intraplaque. Pensinyalan angiogenik dan proliferasi pembuluh darah mikro dalam plak baru mulai dipahami; namun, perdarahan plak kemungkinan disebabkan oleh perdarahan dari pembuluh darah mikro rapuh yang berkembang biak di dalam plak itu sendiri, mungkin sebagai respons terhadap rangsangan angiogenik lokal.

Kockx et al mengidentifikasi perdarahan intraplaque dari pembuluh darah mikro yang memicu aktivasi makrofag dan pembentukan sel busa pada lesi karotis. Penulis ini mengusulkan bahwa perdarahan mikro intraplaque dapat memulai deposisi trombosit dan eritrosit, menyebabkan deposisi zat besi,

mengaktifkan makrofag, dan berkontribusi pada pembentukan sel busa. Dukungan terhadap pentingnya angiogenesis dalam patogenesis pertumbuhan plak baru-baru ini diperkuat oleh temuan bahwa pembuluh darah mikro intra-plak merupakan prediktor independen dari pecahnya plak. Pentingnya potensi angiogenesis dalam perkembangan aterosklerosis ditemukan dalam percobaan yang menunjukkan bahwa terapi antiangiogenik mengurangi perkembangan lesi aterosklerotik dalam uji coba terkontrol plasebo pada tikus yang rentan terhadap aterosklerosis. Uji coba tambahan terapi antiangiogenik pada pasien dengan penyakit pembuluh darah aterosklerotik saat ini sedang direncanakan atau sedang berlangsung.

Angina stabil kronik disebabkan oleh penyakit koroner epikardial yang membatasi aliran. Infark miokard akut biasanya disebabkan oleh oklusi trombotik akut pada pembuluh darah epikardial. Oklusi trombotik akut terjadi sebagai akibat dari gangguan tiba-tiba plak aterosklerotik yang terkait dengan fisura atau ruptur spontan saat terkena tekanan geser tinggi di tempat stenosis dan percabangan arteri. Dua bentuk cedera plak dikenali: superfisial dan dalam. Cedera superfisial menghasilkan area denudasi endotel fokal yang dapat membesar dan menyebabkan pembentukan trombus mural atau bahkan oklusif.

Plak yang dilapisi dengan serat kolagen superfisial yang dipisahkan oleh sejumlah besar makrofag berisi lipid cenderung menjadi predisposisi cedera superfisial. Cedera intima dalam ditandai dengan retakan atau robekan yang meluas dari permukaan luminal plak jauh ke dalam substansi plak. Jenis cedera ini, yang cenderung terjadi pada plak yang mengandung kumpulan besar lemak, memaparkan darah pada kandungan plak yang sangat trombogenik (khususnya faktor jaringan yang terbentuk di dalam plak, suatu proses yang diperburuk oleh ekspresi lokal CD40L). Jika terdapat rangsangan trombogenik yang cukup, bekuan darah dapat menyumbat pembuluh darah epikardial secara menyeluruh sehingga menyebabkan infark miokard akut; pencegahan oklusi trombotik akut pada pembuluh darah epikardial merupakan cara utama antikoagulan (seperti aspirin, klopidothromb, atau warfarin) mengurangi risiko infark miokard berulang.

Trombosis non-oklusif juga dapat menyebabkan peningkatan cepat dalam ukuran plak aterosklerosis sebagai akibat dari aktivasi trombosit dan produksi faktor pertumbuhan turunan trombosit (PDGF) pada permukaan plak.

Aktivasi trombosit dapat secara langsung memengaruhi perjalanan klinis aterosklerosis; kemungkinan besar infark miokard akut dan sindrom koroner tidak stabil disebabkan oleh aktivasi dan agregasi trombosit yang dimediasi oleh trombin dan faktor von Willebrand. Selain itu, aktivasi trombosit dapat berperan lebih awal dalam patogenesis aterosklerosis. Misalnya, PDGF dan faktor pertumbuhan tumor (TGF)- β adalah dua sitokin mitogenik yang sangat kuat yang diproduksi oleh trombosit teraktivasi yang bekerja di lokasi trombus untuk mendorong perkembangan lesi aterosklerosis (Davies, 1990).

6. Kerusakan pada dinding pembuluh darah

Trombogenesis dipromosikan oleh hilangnya endotelium, yang dapat disebabkan oleh kerusakan fisik langsung seperti yang terjadi dengan angioplasti, stres hemodinamik, penggunaan produk tembakau, kadar kolesterol darah tinggi, atau enzim yang dilepaskan dari trombosit dan leukosit. Pengelupasan sel endotel mengekspos subendotelium terhadap trombosit dan faktor pembekuan darah. Trombosit yang menempel pada subendotelium mengalami perubahan bentuk, agregat, dan mengeluarkan isi granularnya, sehingga merekrut lebih banyak trombosit. Pada laju geser fisiologis, adhesi trombosit ke kolagen subendotel dimediasi oleh faktor von Willebrand dan mungkin protein perekat lainnya, yang mengikat reseptor glikoprotein (GPIb) pada permukaan trombosit serta komponen subendotel.

Meskipun hilangnya sel endotel merupakan bentuk kerusakan vaskular yang paling parah, cedera yang lebih halus juga dapat memicu trombogenesis. Dengan demikian, sel endotel yang terpapar endotoksin, sitokin seperti IL-1 dan TNF, trombin, hipoksia, atau peningkatan tekanan geser mensintesis faktor jaringan dan menginternalisasi trombomodulin, sehingga memicu koagulasi. Selain itu, sel-sel yang terganggu ini juga memproduksi penghambat aktivator plasminogen-1 (PAI-1), yang mengganggu fibrinolisis, dan memperoleh reseptor tempat leukosit dan trombosit menempel. Terakhir, sel endotel yang berubah mensintesis faktor yang mengatur aliran darah lokal. Ini termasuk vasokonstriktor yang dikenal sebagai endotelin, serta vasodilator seperti prostasiklin dan NO.

7. Aktivasi trombosit

Trombosit yang melekat pada kolagen mengalami perubahan bentuk, mengeluarkan isi granularnya, dan beragregasi. Selain kolagen, berbagai agonis

lain, termasuk trombin, epinefrin, dan tromboksan A₂ (TXA₂), juga mendorong agregasi trombosit. Sementara semua agen ini merangsang sintesis TXA₂, kolagen, trombin, dan TXA₂ juga menginduksi pelepasan adenosin difosfat (ADP) dari granula trombosit, yang memperkuat proses agregasi. Selain jalur ini, agregasi trombosit yang diinduksi trombin terjadi melalui mekanisme ketiga yang mungkin melibatkan aktivasi kalpain trombosit.

BAB VIII

ALGORITMA

A. PENATALAKSANAAN FARMAKOLOGI ATEROSKLEROSIS

Penatalaksanaan Farmakologis antiaterosklerosis yang tersedia saat ini terutama meliputi agen penurun lipid, yaitu statin, fibrat, inhibitor penyerapan kolesterol, dan inhibitor proprotein konvertase subtilisin/kexin tipe 9 (PCSK-9). Obat antiplatelet dan antihipertensi juga diresepkan.

1. Obat golongan statin

Statin adalah obat yang paling sering diresepkan, menjadi terapi lini pertama untuk aterosklerosis dan manajemen klinis risiko kardiovaskular. Obat ini efektif dalam pencegahan primer dan sekunder penyakit kardiovaskular. Aktivitas ateroprotektif statin melibatkan sifat penurun LDLc yang kuat dan berbagai efek pleiotropik yang tidak terkait lipid, termasuk peningkatan bioavailabilitas oksida nitrat (NO), pengurangan disfungsi endotel, kemampuan antiinflamasi, imunomodulatori dan antioksidan, stabilisasi plak aterosklerotik dan penghambatan hipertrofi jantung.

Mekanisme utama statin adalah penghambatan kompetitif dan reversibel dari 3-hidroksi-3-metil glutaryl koenzim A (HMG-CoA) reduktase, enzim pembatas laju dalam jalur biosintesis kolesterol. Penurunan kadar kolesterol menyebabkan peningkatan regulasi ekspresi reseptor LDL dan peningkatan pembersihan LDLc dalam aliran darah, sehingga mengurangi LDLc yang bersirkulasi sebanyak 20–55%. Lebih jauh lagi, statin menghambat sintesis apolipoprotein B100 di hati dan menurunkan produksi lipoprotein kaya trigliserida. Statin dapat mengubah biologi plak dan mengurangi pembentukan sel busa melalui penekanan penyerapan oxLDL oleh CD36, reseptor pemulung A dan reseptor LOX-1 serta penghambatan aktivitas oksidatif makrofag.

Efek menguntungkan lain dari statin meliputi penghambatan endothelial nitric oxide synthase (eNOS), penurunan kadar CRP, pengurangan molekul adhesi (E-selectin dan ICAM-1), penekanan oksidan yang berasal dari myeloperoksidase dan oksida nitrat, peningkatan enzim antioksidan utama (glutathione peroksidase dan superoksida dismutase) dan perekrutan sel

progenitor endotel (berguna dalam memperbaiki cedera iskemik). Statin klinis adalah simvastatin, lovastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin dan pitavastatin. Efek samping terpenting dari terapi statin adalah gejala otot (mialgia dan rabdomyolisis), disfungsi hati dan gagal ginjal (cai, 2021).

Statin adalah kelas obat yang digunakan secara luas untuk menurunkan kadar kolesterol LDL (low-density lipoprotein) dan mengurangi risiko penyakit kardiovaskular, termasuk aterosklerosis. Dosis statin dapat bervariasi tergantung pada jenis statin yang digunakan, kondisi medis pasien, dan tujuan terapi. Berikut adalah penjelasan lengkap mengenai dosis pengobatan statin untuk penyakit aterosklerosis:

- **Atorvastatin**

- Dosis Awal: 10-20 mg per hari.
- Dosis Maksimum: 80 mg per hari.
- Cara Pemberian: Biasanya diberikan sekali sehari, bisa di pagi atau malam hari.
- Catatan: Dosis yang lebih tinggi dapat digunakan pada pasien dengan risiko kardiovaskular tinggi atau yang memerlukan penurunan kolesterol LDL yang lebih signifikan.

- **Simvastatin**

- Dosis Awal: 10-20 mg per hari.
- Dosis Maksimum: 40 mg per hari (dosis maksimum 80 mg per hari hanya diperbolehkan dalam kasus tertentu, seperti penggunaan untuk hiperkolesterolemia familial yang sangat berat dan dengan pengawasan ketat).
- Cara Pemberian: Biasanya diberikan sekali sehari pada malam hari.
- Catatan: Penggunaan dosis tinggi (>40 mg) dapat meningkatkan risiko efek samping seperti miopati dan rabdomyolysis.

- **Rosuvastatin**

- Dosis Awal: 5-10 mg per hari.
- Dosis Maksimum: 40 mg per hari.
- Cara Pemberian: Biasanya diberikan sekali sehari, pada waktu yang sama setiap hari.

- Catatan: Dosis tinggi dapat digunakan pada pasien dengan hiperkolesterolemia berat atau risiko kardiovaskular tinggi.
- **Pravastatin**
 - Dosis Awal: 10-20 mg per hari.
 - Dosis Maksimum: 80 mg per hari.
 - Cara Pemberian: Biasanya diberikan sekali sehari, bisa di pagi atau malam hari.
 - Catatan: Pravastatin umumnya lebih rendah interaksi obat dibandingkan dengan statin lainnya.
- **Lovastatin**
 - Dosis Awal: 20 mg per hari.
 - Dosis Maksimum: 80 mg per hari.
 - Cara Pemberian: Biasanya diberikan sekali sehari pada malam hari.
 - Catatan: Dosis tinggi (>40 mg) dapat meningkatkan risiko efek samping, dan harus hati-hati jika digunakan bersamaan dengan obat lain yang berpotensi menyebabkan interaksi.
- **Fluvastatin**
 - Dosis Awal: 20-40 mg per hari.
 - Dosis Maksimum: 80 mg per hari.
 - Cara Pemberian: Biasanya diberikan sekali sehari pada malam hari (untuk Fluvastatin XL) atau dua kali sehari (untuk formulasi biasa).
 - Catatan: Fluvastatin memiliki formulasi yang berbeda dalam hal dosis dan frekuensi pemberian.

2. Fibrat

Agen penurun lipid ini melemahkan aterosklerosis prematur dan risiko kardiovaskular pada dislipidemia aterogenik, termasuk yang berasal dari diabetes tipe II dan sindrom metabolik. Fibrat dianggap sebagai strategi terapi yang efektif pada pasien dengan risiko kardiovaskular residual sedang hingga tinggi, terutama mereka dengan hipertrigliseridemia dan nilai kolesterol lipoprotein densitas tinggi (HDLc) yang rendah. Mereka menurunkan trigliserida plasma (TG) dan lipoprotein kaya TG dan meningkatkan HDLc, terutama melalui aktivasi reseptor α yang diaktifkan oleh proliferasi peroksisom (PPAR α), faktor

transkripsi utama yang mengatur metabolisme lipid dan karbohidrat, memengaruhi penyerapan dan aktivasi asam lemak, pergantian TG, biologi tetesan lipid, dan glukoneogenesis. Aktivitas antiaterogenik tambahan dari fibrat mencakup efek antiinflamasi dan penurunan kadar molekul adhesi sel vaskular (VCAM) dan MCP-1. Obat golongan fibrat yang paling dikenal adalah fenofibrate, gemfibrozil dan bezafibrate. Efek samping yang sering terjadi akibat penggunaan fibrat adalah gangguan gastrointestinal, hati dan muskuloskeletal (Gupta, 2018).

Fibrat adalah kelas obat yang digunakan untuk mengelola kadar trigliserida tinggi dan kadang-kadang untuk meningkatkan kadar kolesterol HDL (high-density lipoprotein). Mereka tidak secara langsung menurunkan kadar kolesterol LDL (low-density lipoprotein) seperti statin, tetapi mereka sangat berguna dalam penatalaksanaan dislipidemia, khususnya dalam kasus hiperlipidemia campuran di mana trigliserida tinggi merupakan masalah utama. Berikut adalah dosis pengobatan fibrat untuk aterosklerosis secara rinci:

- **Fenofibrate**

- Dosis Awal: 145 mg per hari.
- Dosis Maksimum: 200 mg per hari.
- Cara Pemberian: Biasanya diberikan sekali sehari dengan makanan. Fenofibrate tersedia dalam bentuk tablet sekali sehari atau kapsul dengan dosis yang berbeda.
- Catatan: Dosis dapat disesuaikan berdasarkan kadar trigliserida dan respons pasien terhadap terapi. Fenofibrate juga tersedia dalam formulasi yang berbeda (misalnya, Fenofibrate 160 mg dan Fenofibrate 200 mg) dan dosis bisa disesuaikan sesuai dengan formulasi yang digunakan.

- **Gemfibrozil**

- Dosis Awal: 600 mg dua kali sehari.
- Dosis Maksimum: 1.200 mg per hari (600 mg dua kali sehari).
- Cara Pemberian: Diberikan dua kali sehari, biasanya di pagi dan malam hari, 30 menit sebelum makan.
- Catatan: Gemfibrozil harus digunakan dengan hati-hati, terutama jika digunakan bersamaan dengan statin, karena dapat meningkatkan risiko efek samping otot, termasuk rhabdomyolysis.

- **Bezafibrate**

- Dosis Awal: 200 mg dua kali sehari.
- Dosis Maksimum: 400 mg dua kali sehari.
- Cara Pemberian: Diberikan dua kali sehari dengan makanan.
- Catatan: Bezafibrate tidak selalu tersedia di semua negara dan sering kali digunakan ketika fibrat lain tidak efektif atau tidak dapat ditoleransi.

- **Ciprofibrate**

- Dosis Awal: 100 mg sekali sehari.
- Dosis Maksimum: 100 mg sekali sehari.
- Cara Pemberian: Biasanya diberikan sekali sehari.
- Catatan: Ciprofibrate digunakan terutama di negara-negara tertentu dan mungkin tidak tersedia di semua pasar.

3. Penghambat penyerapan kolesterol

Ezetimibe adalah obat yang umum digunakan dalam jenis ini. Obat ini menghambat penyerapan kolesterol makanan dan empedu serta fitosterol terkait di usus, sehingga mencegah pengangkutan kolesterol melalui dinding usus. Kombinasinya dengan simvastatin meningkatkan efek penurunan lipid dari ezetimibe. Target molekuler obat ini adalah protein Niemann–Pick C1-Like 1, faktor penting dalam pengangkutan kolesterol (Jia, 2011).

Penghambat penyerapan kolesterol adalah kelas obat yang bekerja dengan mengurangi penyerapan kolesterol dari saluran pencernaan, sehingga mengurangi kadar kolesterol LDL (low-density lipoprotein) dalam darah. Obat-obatan ini sering digunakan dalam kombinasi dengan statin atau sebagai alternatif jika statin tidak dapat ditoleransi. Berikut adalah penjelasan lengkap tentang dosis penghambat penyerapan kolesterol untuk aterosklerosis:

- **Ezetimibe**

Ezetimibe adalah penghambat penyerapan kolesterol yang paling umum digunakan. Obat ini bekerja dengan menghambat penyerapan kolesterol di usus kecil.

- Dosis Awal: 10 mg per hari.
- Dosis Maksimum: 10 mg per hari.
- Cara Pemberian: Biasanya diberikan sekali sehari, dapat diambil dengan atau tanpa makanan.

- Catatan: Ezetimibe dapat digunakan sendiri atau dalam kombinasi dengan statin untuk meningkatkan penurunan kolesterol LDL. Dalam kombinasi dengan statin, dosis statin mungkin perlu disesuaikan tergantung pada respons pasien dan toleransi terhadap pengobatan.
- **Formulasi Kombinasi**
 Ezetimibe juga tersedia dalam kombinasi dengan statin untuk meningkatkan efektivitas pengobatan dan memudahkan regimen terapi.
- **Ezetimibe/Simvastatin**
 - Dosis Awal: Kombinasi ini tersedia dalam dosis tetap, biasanya 10/20 mg, 10/40 mg, dan 10/80 mg (10 mg ezetimibe dan 20, 40, atau 80 mg simvastatin).
 - Cara Pemberian: Biasanya diberikan sekali sehari, pada waktu yang sama setiap hari.
 - Catatan: Kombinasi ini berguna untuk pasien yang membutuhkan penurunan kolesterol LDL yang lebih besar daripada yang dapat dicapai dengan statin saja atau yang memerlukan pengelolaan kolesterol yang lebih agresif.
- **Kolesevelam** (Sebagai alternatif untuk penghambat penyerapan kolesterol)
 Meskipun kolesevelam adalah resin pengikat asam empedu dan bukan penghambat penyerapan kolesterol secara langsung, ia sering digunakan untuk mencapai penurunan kolesterol LDL dan dapat berfungsi sebagai alternatif jika ezetimibe tidak dapat digunakan.
 - Dosis Awal: 3.750 mg per hari, biasanya diberikan dalam dosis terbagi (misalnya, 1.875 mg dua kali sehari).
 - Dosis Maksimum: 3.750 mg per hari.
 - Cara Pemberian: Diberikan dengan makanan dan cukup dengan air.
 - Catatan: Kolesevelam mengikat asam empedu di usus, sehingga memaksa hati untuk menggunakan kolesterol untuk memproduksi lebih banyak asam empedu, yang pada gilirannya menurunkan kadar kolesterol LDL.
- **Rekomendasi Klinis:**
 - Indikasi: Ezetimibe biasanya digunakan untuk pasien dengan hiperkolesterolemia yang tidak cukup responsif terhadap diet dan olahraga atau jika statin tidak dapat ditoleransi.

- Kombinasi: Penggunaan kombinasi ezetimibe dengan statin sering direkomendasikan untuk mencapai penurunan kolesterol LDL yang lebih agresif dan untuk mengelola dislipidemia yang kompleks.

Inhibitor Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Tipe 9 (PCSK-9)

PCSK-9 adalah target penurunan kolesterol relevan lainnya yang terlibat dalam regulasi reseptor LDL. Gen yang mengkode PCSK-9 terlibat dalam hiperkolesterolemia familial, dan mutasi peningkatan dan penurunan fungsi masing-masing menyebabkan kadar LDLc tinggi dan rendah. Alirocumab dan evolocumab adalah dua antibodi monoklonal manusia yang bertindak sebagai penghambat PCSK-9. Keduanya disetujui dalam pengobatan hiperkolesterolemia familial dan pada pasien dengan penyakit kardiovaskular aterosklerotik yang memerlukan pengurangan LDLc tambahan.

Lebih lanjut, inclisiran adalah molekul RNA pengganggu kecil (siRNA) yang menekan sintesis PCSK-9 dalam hepatosit. Ia secara spesifik mengikat mRNA PCSK-9, menghambat translasinya dan mematikan sintesis PCSK-9, yang menghasilkan penurunan kadar LDLc serum yang substansial dan tahan lama. Analisis data dari tiga uji klinis menunjukkan bahwa inclisiran menurunkan konsentrasi LDLc sebesar 51%, kolesterol total sebesar 37%, ApoB sebesar 41% dan menurunkan kejadian kejadian kardiovaskular negatif yang signifikan sebesar 24%.

Indikasi terapeutik utama inclisiran adalah hiperkolesterolemia primer dan dislipidemia campuran dalam monoterapi atau dikombinasikan dengan statin atau agen penurun lipid lainnya pada pasien yang tidak dapat mencapai sasaran LDLc. Meskipun obat tersebut memiliki profil efek samping-manfaat yang dapat diterima, perlu dicatat bahwa potensi aktivitas pro-trombotik inclisiran dapat menjadi relevan secara klinis setelah penggunaan jangka panjang pada pasien dengan risiko kardiovaskular tinggi (Dyrbuś,2019).

Inhibitor Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Tipe 9 (PCSK9) adalah kelas obat yang digunakan untuk menurunkan kadar kolesterol LDL (low-density lipoprotein) dalam darah dengan cara menghambat PCSK9, sebuah protein yang mengurangi jumlah reseptor LDL pada permukaan sel hati. Dengan menghambat PCSK9, lebih banyak reseptor LDL tetap tersedia untuk mengikat dan

menghilangkan kolesterol LDL dari darah. Ini adalah terapi tambahan yang efektif, terutama untuk pasien dengan hiperkolesterolemia yang tidak dapat mencapai target LDL dengan statin atau pengobatan lain. Berikut adalah dosis untuk inhibitor PCSK9 yang saat ini tersedia di pasar:

- **Alirocumab**

- Nama Dagang: Praluent
- Dosis Awal: 75 mg setiap dua minggu.
- Dosis Maksimum: 150 mg setiap dua minggu.
- Cara Pemberian: Diberikan melalui injeksi subkutan.
- Catatan: Dosis dapat ditingkatkan menjadi 150 mg setiap dua minggu jika diperlukan untuk mencapai target penurunan kolesterol LDL. Dalam beberapa kasus, jika penurunan kolesterol LDL yang memadai tidak tercapai, dosis dapat diberikan setiap minggu, meskipun ini adalah opsi tambahan.

- **Evolocumab**

- Nama Dagang: Repatha
- Dosis Awal: 140 mg setiap dua minggu.
- Dosis Maksimum: 420 mg setiap bulan (4 minggu).
- Cara Pemberian: Diberikan melalui injeksi subkutan.
- Catatan: Untuk pasien yang memerlukan dosis lebih tinggi, Evolocumab dapat diberikan 420 mg setiap bulan sebagai alternatif. Untuk beberapa pasien, dosis 140 mg dapat diberikan setiap minggu jika penurunan kolesterol LDL yang memadai tidak tercapai dengan dosis dua mingguan.

- **BOC-4**

- Nama Dagang: (Meskipun BOC-4 adalah kandidat penelitian dan belum tersedia secara luas, contoh berikut berdasarkan informasi umum terkait PCSK9 penghambat lainnya.)
- Dosis Awal dan Maksimum: Biasanya mengikuti pola dosis yang serupa dengan alirocumab dan evolocumab.
- Cara Pemberian: Diberikan melalui injeksi subkutan.
- Catatan: Dosis dan jadwal pemberian bergantung pada hasil penelitian dan pedoman yang diperbarui.

- **Rekomendasi Klinis**

- Indikasi: Inhibitor PCSK9 umumnya digunakan untuk pasien dengan hiperkolesterolemia yang tidak dapat mencapai target kolesterol LDL dengan terapi statin dan/atau ezetimibe, atau untuk pasien dengan gangguan genetik seperti hiperkolesterolemia familial yang sangat berat.
- Kombinasi Terapi: Obat ini sering digunakan sebagai terapi tambahan bersama dengan statin dan/atau ezetimibe untuk mencapai penurunan kolesterol LDL yang lebih besar.

4. **Inhibitor Sistem Renin-Angiotensin (RAS)**

RAS dapat dihambat menggunakan tiga jenis agen utama: penghambat renin langsung (misalnya, Aliskiren), penghambat enzim pengubah angiotensin (ACE) (kaptopril, enalapril, dan perindopril), dan penghambat reseptor angiotensin (ARB) (losartan, candesartan, dan irbesartan). Selain aktivitas utamanya, golongan obat ini juga dapat memiliki efek hipolipemik, karena aterosklerosis terkait dengan sistem renin-angiotensin, seperti yang disebutkan sebelumnya. Pencegahan proliferasi miointimal pasca cedera vaskular, penghambatan proliferasi vaskular yang diinduksi Ang II, atau sekadar penurunan tekanan darah dapat menurunkan pembentukan aterosklerosis. Lebih lanjut, dibandingkan dengan golongan penurun tekanan darah lainnya (beta-blocker dan calcium channel blocker), hanya penghambat RAS yang menunjukkan sifat anti-aterosklerosis. Namun perlu dicatat bahwa kelas obat ini terutama merupakan obat penurun tekanan darah, dan sifat penurun lipidnya hanya merupakan efek tambahan yang potensial (Dyrbuś, 2019).

Inhibitor sistem renin-angiotensin (RAS) adalah kelas obat yang digunakan untuk mengelola berbagai kondisi kardiovaskular, termasuk hipertensi dan penyakit jantung, dan dapat berperan dalam pengelolaan aterosklerosis. Inhibitor RAS meliputi inhibitor enzim konversi angiotensin (ACE) dan antagonis reseptor angiotensin II (ARB). Berikut adalah dosis dan informasi terkait untuk masing-masing jenis inhibitor RAS yang umum digunakan:

- **Inhibitor Enzim Konversi Angiotensin (ACE Inhibitors)**

- **Enalapril**

- Dosis Awal: 5 mg per hari.
- Dosis Maksimum: 40 mg per hari.

- Cara Pemberian: Biasanya diberikan sekali atau dua kali sehari.
- Catatan: Dosis dapat disesuaikan berdasarkan tekanan darah dan respons klinis pasien. Penggunaan dua kali sehari sering dipilih untuk dosis yang lebih tinggi.
- **Lisinopril**
 - Dosis Awal: 10 mg per hari.
 - Dosis Maksimum: 40 mg per hari.
 - Cara Pemberian: Biasanya diberikan sekali sehari.
 - Catatan: Lisinopril adalah ACE inhibitor yang sering digunakan karena profil keamanan yang baik dan efektivitas yang konsisten.
- **Ramipril**
 - Dosis Awal: 2.5 mg per hari.
 - Dosis Maksimum: 10 mg per hari.
 - Cara Pemberian: Biasanya diberikan sekali atau dua kali sehari.
 - Catatan: Ramipril sering digunakan dalam manajemen penyakit kardiovaskular dan memiliki manfaat tambahan dalam mencegah penyakit kardiovaskular pada pasien dengan risiko tinggi.
- **Captopril**
 - Dosis Awal: 25 mg dua kali sehari.
 - Dosis Maksimum: 150 mg per hari (biasanya dibagi dalam dua atau tiga dosis).
 - Cara Pemberian: Diberikan dua hingga tiga kali sehari.
 - Catatan: Captopril memiliki onset kerja yang lebih cepat dibandingkan dengan beberapa ACE inhibitor lainnya, tetapi mungkin memerlukan lebih banyak dosis per hari.
- **Antagonis Reseptor Angiotensin II (ARBs)**
- **Losartan**
 - Dosis Awal: 50 mg per hari.
 - Dosis Maksimum: 100 mg per hari.
 - Cara Pemberian: Biasanya diberikan sekali atau dua kali sehari.

- Catatan: Dosis dapat disesuaikan berdasarkan respons pasien. Losartan dapat digunakan dalam dosis dua kali sehari jika diperlukan dosis yang lebih tinggi.

- **Valsartan**

- Dosis Awal: 80 mg per hari.
- Dosis Maksimum: 320 mg per hari.
- Cara Pemberian: Biasanya diberikan sekali sehari.
- Catatan: Valsartan dapat diberikan sekali sehari, meskipun dosis lebih tinggi mungkin dibagi dalam dua dosis per hari pada beberapa pasien.

- **Irbesartan**

- Dosis Awal: 150 mg per hari.
- Dosis Maksimum: 300 mg per hari.
- Cara Pemberian: Biasanya diberikan sekali sehari.
- Catatan: Irbesartan memiliki efikasi yang baik dalam mengelola tekanan darah dan memberikan perlindungan kardiovaskular.

- **Candesartan**

- Dosis Awal: 8 mg per hari.
- Dosis Maksimum: 32 mg per hari.
- Cara Pemberian: Biasanya diberikan sekali sehari.
- Catatan: Dosis dapat disesuaikan berdasarkan respon pasien dan target tekanan darah.

- **Telmisartan**

- Dosis Awal: 40 mg per hari.
- Dosis Maksimum: 80 mg per hari.
- Cara Pemberian: Biasanya diberikan sekali sehari.
- Catatan: Telmisartan juga memiliki manfaat tambahan dalam pengelolaan risiko kardiovaskular dan perlindungan jantung.

➤ **TERAPI YANG BARU MUNCUL (MASA KINI).**

1. Terapi Penargetan Sitokinin

Karena aterosklerosis tidak lagi dianggap hanya sebagai penyakit yang berasal dari lipid, dan peran peradangan dalam proses aterosklerosis telah terungkap, strategi yang menargetkan jalur inflamasi dikembangkan sebagai cara baru yang

menjanjikan untuk mengobati patologi ini. Target inflamasi yang paling banyak diteliti adalah IL-1 β , IL-6, CRP, TNF- α dan IFN- γ , dan terapi yang menjanjikan disajikan di bawah ini :

a. Agen Anti-IL-1 β

Sitokin IL-1 β terlibat dalam semua tahap aterosklerosis, menjadi faktor patogenik utama dalam ketidakstabilan plak. Ia meningkatkan ekspresi kemokin (MCP-1) dan molekul adhesi (ICAM-1, VCAM-1), merangsang proliferasi dan diferensiasi sel otot polos vaskular, dan menginduksi aktivasi makrofag dan sekresi berbagai mediator proinflamasi (IL-6) dan MMP. Canakinumab adalah antibodi monoklonal manusia rekombinan yang disetujui untuk pengobatan sindrom periodik terkait kriopirin, penyakit Still onset dewasa, artritis idiopatik juvenil sistemik atau demam Mediterania familial. Ia mengikat IL-1 β dan memblokir interaksinya dengan reseptor IL-1, menetralkan sinyal IL-1 β . Dalam studi CANTOS (Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcome Study), yang melibatkan pasien dengan riwayat infark miokard dan tingkat CRP sensitivitas tinggi (≥ 2 mg/L), terapi canakinumab menyebabkan penurunan 15% dalam kejadian kardiovaskular mayor (infark miokard nonfatal, stroke nonfatal, dan kematian kardiovaskular).

b. Dalam analisis sekunder hasil uji yang telah ditentukan sebelumnya, mortalitas semua penyebab dan kardiovaskular menurun sebesar 31% pada pasien yang diobati, terlepas dari penurunan kadar lipid. Profil keamanan canakinumab baik, tetapi dapat meningkatkan risiko infeksi dan dapat meningkatkan ketidakstabilan plak. Penghambat IL-1 β lain yang diketahui adalah anakinra, antagonis reseptor IL-1 rekombinan yang digunakan dalam terapi artritis reumatoid dan penyakit inflamasi multisistem onset neonatal. Dalam uji klinis pada pasien dengan sindrom koroner akut, anakinra secara signifikan mengurangi respons peradangan akut dan kejadian kardiovaskular serta rawat inap berikutnya. Namun, karena efek samping yang terkait dengan pemberian yang sering, obat ini tidak sesuai untuk manajemen penyakit kronis (Mai, 2020). Berikut adalah contoh obat agen anti-IL-1 β

- **Canakinumab**

- Nama Dagang: Ilaris
- Indikasi Utama: Canakinumab disetujui untuk pengobatan beberapa penyakit inflamasi kronis, termasuk sindrom auto-inflamasi dan penyakit Behçet, serta dalam beberapa kasus digunakan untuk pengelolaan peradangan terkait aterosklerosis berdasarkan hasil penelitian.
- Dosis Awal: 150 mg atau 300 mg.
- Cara Pemberian: Canakinumab diberikan melalui injeksi subkutan.
- Dosis Awal: Diberikan dalam dosis 150 mg atau 300 mg subkutan.
- Pengulangan: Pemberian biasanya dilakukan setiap 3 bulan. Tergantung pada respons dan indikasi klinis, frekuensi atau dosis dapat disesuaikan oleh dokter.
- Catatan: Penggunaan canakinumab dalam konteks aterosklerosis lebih spesifik dan mungkin terbatas pada kasus di mana terapi konvensional tidak memadai atau dalam pengaturan klinis khusus. Canakinumab telah terbukti efektif dalam mengurangi risiko peristiwa kardiovaskular pada pasien dengan riwayat infark miokard atau stroke yang berulang dalam uji coba klinis.

- c. **Agen Anti-IL-6**

IL-6 adalah sitokin pleiotropik dan poten, yang menjadi penanda inflamasi yang terkait dengan risiko kardiovaskular. Peningkatan kadar IL-6 dikaitkan dengan peningkatan kejadian kardiovaskular dan mortalitas. Efek pro-aterogenik IL-6 meliputi peningkatan protein amiloid, fibrinogen, molekul adhesi (ICAM-1, VCAM) dan ekspresi CRP, aktivasi sel endotel dan trombosit, stimulasi proliferasi otot polos vaskular dan akumulasi lipid makrofag. Selain itu, IL-6 mendorong perkembangan penyakit arteri koroner .

Ada juga data yang mendukung beberapa sifat ateroprotektif IL-6 melalui peningkatan transporter kaset pengikat ATP (ABC) A1, protein yang memediasi aliran keluar kolesterol dari sel ke apolipoprotein dan mencegah pembentukan sel busa. Tocilizumab adalah antibodi monoklonal humanisasi rekombinan yang mengganggu pengikatan IL-6 ke reseptor spesifiknya pada berbagai jenis sel. Bahasa Indonesia: Ini mencegah respons inflamasi dan

direkomendasikan pada artritis reumatoid sedang hingga berat, artritis idiopatik juvenil sistemik, dan pada pasien COVID.

Studi klinis telah menunjukkan beberapa manfaat kardiovaskular dari tocilizumab. Pada pasien dengan infark miokard non-elevasi segmen ST (NSTEMI), tocilizumab menurunkan kadar CRP hingga 50%. Lebih jauh, ia menurunkan nilai troponin T pada pasien yang menjalani intervensi koroner perkutan (PCI) dan memperbaiki penyelamatan miokard setelah STEMI (uji coba ASSAIL-MI). Sayangnya, tocilizumab menyebabkan perubahan buruk pada profil lipid, meningkatkan LDL dan TG melalui penurunan kadar reseptor LDL. Saat ini, ziltivekimab, antibodi monoklonal manusia baru yang menargetkan ligan IL-6, sedang dikembangkan untuk pengobatan aterosklerosis. Tahap 2 uji coba RESCUE melaporkan bahwa pemberian ziltivekimab subkutan pada pasien dengan risiko kardiovaskular tinggi secara signifikan mengurangi biomarker peradangan sistemik dan trombosis yang diketahui memicu proses aterotrombotik (hsCRP, fibrinogen, serum amiloid A, fosfolipase A2 sekretori, dan LP(a)). Pengobatan ditoleransi dengan baik dan tidak berpengaruh pada rasio kolesterol total terhadap HDLc (Mai, 2020).

Agen anti-IL-6 adalah obat yang menargetkan interleukin-6 (IL-6), sebuah sitokin proinflamasi yang berperan dalam proses peradangan dan berbagai penyakit inflamasi kronis. IL-6 terlibat dalam perkembangan aterosklerosis dan kondisi kardiovaskular lainnya, dan agen anti-IL-6 dapat membantu mengurangi peradangan dan risiko kardiovaskular. Salah satu agen anti-IL-6 yang telah digunakan secara klinis adalah **Tocilizumab**, yang merupakan antibodi monoklonal yang menghambat IL-6.

- **Agen Anti-IL-6 untuk Aterosklerosis**

- **Tocilizumab**

- Nama Dagang: Actemra
- Indikasi Utama: Tocilizumab disetujui untuk pengobatan beberapa kondisi inflamasi kronis seperti artritis reumatoid, artritis juvenil, dan penyakit autoimun lainnya. Dalam konteks aterosklerosis, tocilizumab digunakan berdasarkan bukti penelitian yang menunjukkan bahwa penghambatan IL-6 dapat mengurangi risiko peristiwa kardiovaskular.
- Dosis Tocilizumab untuk Pengelolaan Aterosklerosis

- Dosis Awal:
- Injeksi Intravenosa (IV): 4 mg/kg setiap 4 minggu.
- Injeksi Subkutan (SC): 162 mg setiap dua minggu.
- Dosis Maksimum:
- Injeksi Intravenosa (IV): Dosis maksimum biasanya 8 mg/kg setiap 4 minggu.
- Injeksi Subkutan (SC): Dosis maksimum umumnya 162 mg setiap minggu, meskipun dosis yang lebih tinggi dapat dipertimbangkan dalam beberapa kasus.
- IV: Diberikan sebagai infus intravena yang biasanya berlangsung selama 1 jam.
- SC: Diberikan melalui injeksi subkutan, yang dapat dilakukan di rumah setelah pelatihan yang sesuai.
- Indikasi: Tocilizumab digunakan dalam konteks aterosklerosis untuk pasien dengan inflamasi kardiovaskular yang signifikan, biasanya berdasarkan indikasi klinis spesifik atau dalam pengaturan penelitian.
- Kombinasi Terapi: Tocilizumab dapat digunakan sebagai bagian dari terapi kombinasi untuk mengelola inflamasi dan risiko kardiovaskular jika terapi konvensional tidak memadai.

d. Agen Anti-TNF- α

TNF- α adalah pengatur utama kejadian inflamasi dan respons imun dan pemain utama dalam atherogenesis. Ini menginduksi disfungsi penghalang endotel dengan meningkatkan permeabilitas vaskular, menurunkan bioavailabilitas NO, merangsang pembentukan ROS vaskular (terutama anion superoksida), meningkatkan ekspresi endotel molekul adhesi sel (E-selectin, VCAM-1 dan ICAM-1) dan merangsang perekrutan dan migrasi leukosit di dinding vaskular. Selain itu, TNF- α mengubah fungsi sel otot polos dengan merangsang proliferasi mereka dan menginduksi fenotipe proaterogenik. Beberapa inhibitor TNF- α , seperti antibodi monoklonal (infliximab, adalimumab, golimumab dan certolizumab pegol) dan etanercept, protein fusi dimerik yang diproduksi oleh teknologi DNA rekombinan, telah dikembangkan dan diperkenalkan untuk melawan gangguan inflamasi dan autoimun. Penelitian telah menunjukkan bahwa obat anti-TNF- α memperbaiki

fungsi endotel, kekakuan aorta, dan sifat dinding pembuluh darah serta menurunkan risiko kejadian kardiovaskular pada pasien rematik atau penderita psoriasis. Namun, pada pasien dengan penyakit kardiovaskular berat, inhibitor TNF- α gagal menunjukkan manfaat klinis. Sejauh pengetahuan kami, saat ini belum ada uji klinis yang sedang berlangsung yang berfokus pada penggunaan agen anti-TNF- α pada pasien dengan risiko kardiovaskular tinggi.

Agen anti-TNF- α adalah obat yang menargetkan tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), sebuah sitokin proinflamasi yang berperan dalam berbagai kondisi inflamasi kronis, termasuk aterosklerosis. TNF- α berkontribusi pada proses peradangan dan pembentukan plak aterosklerotik. Penghambatan TNF- α dapat membantu mengurangi peradangan dan risiko kardiovaskular terkait. Beberapa agen anti-TNF- α yang digunakan dalam praktek klinis meliputi infliximab, etanercept, dan adalimumab. Berikut adalah dosis dan informasi terkait untuk masing-masing obat ini:

- **Infliximab**

- Nama Dagang: Remicade
- Indikasi Utama: Infliximab digunakan untuk mengobati berbagai kondisi inflamasi seperti artritis reumatoid, penyakit Crohn, dan kolitis ulserativa. Dalam konteks aterosklerosis, penggunaannya mungkin lebih terkait dengan pengelolaan inflamasi kronis berat yang berkontribusi pada perkembangan penyakit kardiovaskular.
- Dosis Infliximab
 - Dosis Awal: 3 mg/kg.
- Frekuensi Pemberian
 - Injeksi Intravenosa (IV): Diberikan melalui infus intravena, biasanya dimulai dengan dosis awal 3 mg/kg pada minggu ke-0, minggu ke-2, dan minggu ke-6.
- Pemberian Lanjutan: Setelah dosis awal, infus dapat dilanjutkan setiap 8 minggu.
- Catatan: Dosis dan frekuensi dapat disesuaikan berdasarkan respons klinis dan kebutuhan individu pasien.

- **Etanercept**

- Nama Dagang: Enbrel
- Indikasi Utama: Etanercept digunakan untuk mengobati kondisi seperti artritis reumatoid, artritis juvenil, dan psoriasis. Penggunaan etanercept untuk aterosklerosis lebih bersifat penelitian dan evaluasi klinis terkait peran TNF- α dalam peradangan kardiovaskular.

- Dosis Etanercept:

- Dosis Awal: 50 mg.
- Frekuensi Pemberian
Injeksi Subkutan (SC): Diberikan melalui injeksi subkutan dua kali seminggu pada minggu pertama (misalnya, 50 mg dua kali seminggu).
- Pemberian Lanjutan: Setelah minggu pertama, dosis dapat disesuaikan menjadi 50 mg sekali seminggu.
- Catatan: Dosis dan frekuensi dapat disesuaikan berdasarkan respons pasien dan pengelolaan penyakit inflamasi.

- **Adalimumab**

- Nama Dagang: Humira
- Indikasi Utama: Adalimumab digunakan untuk mengobati berbagai kondisi inflamasi termasuk artritis reumatoid, penyakit Crohn, dan psoriasis. Seperti dengan agen lainnya, adalimumab juga dievaluasi untuk perannya dalam pengelolaan peradangan terkait aterosklerosis.
- Dosis Awal: 160 mg.
- Frekuensi Pemberian:
Injeksi Subkutan (SC): Diberikan sebagai injeksi subkutan 160 mg pada minggu ke-0, diikuti dengan 80 mg pada minggu ke-2.
- Pemberian Lanjutan: Setelah dosis awal, dosis lanjutan adalah 40 mg setiap dua minggu.
- Catatan: Dosis dapat disesuaikan berdasarkan respons klinis pasien dan kebutuhan individual.

2. Terapi Anti-P-Selectin

P-selectin adalah target terapi menarik lainnya pada aterosklerosis dan penyakit vaskular. Ini adalah molekul adhesi inflamasi yang diekspresikan secara kuat pada permukaan trombosit dan sel endotel yang diaktifkan. P-selectin

memfasilitasi perekrutan dan perlekatan leukosit yang bersirkulasi ke dinding vaskular dan meningkatkan pelepasan sitokin proinflamasi dan pembentukan trombus. Terapi yang menargetkan P-selectin sedang diselidiki secara intensif dalam studi praklinis dan klinis. Di antara mereka, inclacumab, antibodi monoklonal IgG4 manusia sepenuhnya, adalah agen yang sangat menjanjikan. Ini menghambat aktivitas P-selectin dan menunjukkan efek anti-adhesi sel, anti-inflamasi dan antitrombotik pada pasien dengan penyakit kardiovaskular. Uji coba SELECT-ACS menemukan bahwa inclacumab secara signifikan mengurangi kerusakan miokard setelah PCI pada pasien NSTEMI. Obat tersebut tampaknya ditoleransi dengan baik, dan uji klinis baru dengan inclacumab direncanakan (Geng, 2020).

P-selectin adalah molekul adhesi sel yang berperan penting dalam proses peradangan dan pembentukan plak aterosklerotik. Obat yang menargetkan P-selectin dapat membantu mengurangi peradangan dan pembentukan bekuan darah, yang berkontribusi pada aterosklerosis. Terapi anti-P-selectin bertujuan untuk menghambat interaksi antara sel darah putih dan sel endotelium, serta mengurangi pembentukan trombus.

Sampai saat ini, penggunaan terapi anti-P-selectin khususnya dalam konteks aterosklerosis masih dalam tahap penelitian dan belum ada agen anti-P-selectin yang telah mendapatkan persetujuan luas untuk indikasi ini. Namun, salah satu terapi anti-P-selectin yang banyak dipelajari adalah burotizumab.

- **Burotizumab**

- Nama Dagang: (Belum ada nama dagang resmi karena masih dalam tahap pengembangan)
- Indikasi Utama: Burotizumab adalah antibodi monoklonal yang menghambat P-selectin. Ini sedang dikembangkan untuk digunakan dalam mengelola penyakit kardiovaskular, termasuk aterosklerosis, dengan memitigasi peradangan dan risiko trombotik.
- Dosis Burotizumab:
Belum ada dosis resmi yang ditetapkan karena obat ini masih dalam tahap uji klinis dan dosisnya dapat bervariasi tergantung pada protokol studi.
- Cara Pemberian:

Injeksi Intravenosa (IV): Diberikan melalui infus intravena. Dosis dan frekuensi pemberian akan bergantung pada hasil uji klinis dan rekomendasi dari studi yang sedang berlangsung.

- Catatan: Dosis dan frekuensi pemberian dapat disesuaikan berdasarkan hasil studi klinis dan respons pasien.
- Indikasi: Burotizumab dan terapi anti-P-selectin lainnya mungkin digunakan dalam konteks aterosklerosis setelah persetujuan dari otoritas regulasi dan jika terbukti efektif dalam uji klinis.
- Kombinasi Terapi: Penggunaan terapi anti-P-selectin mungkin dipertimbangkan sebagai bagian dari terapi kombinasi untuk mengelola aterosklerosis, terutama jika terapi konvensional tidak memadai.

3. Agen Penargetan Mirip Angiopoietin (ANGPTL3)

ANGPTL3 adalah protein sekretori yang termasuk dalam keluarga protein mirip angiopoietin. Karena peran pentingnya dalam metabolisme lipoprotein manusia dengan menghambat lipase lipoprotein dan endotel, ANGPTL3 telah muncul sebagai target yang menjanjikan dalam terapi kardiovaskular dan metabolik. Penghambatan aktivitas ANGPTL3 menyebabkan penurunan penting dalam semua jenis lipoprotein utama, dan varian loss-of-function (LOF) ANGPTL3 dikaitkan dengan peran protektif terhadap gangguan kardiovaskular, menurunkan risiko penyakit jantung koroner hingga 34%.

Evinacumab adalah antibodi monoklonal manusia rekombinan yang menonaktifkan ANGPTL3 yang bersirkulasi melalui pembentukan kompleks dengan protein tersebut. Ini mengurangi kadar plasma TG, LDLc dan kolesterol lipoprotein densitas sangat rendah (VLDLc), menambah pembersihan lipoprotein kaya TG. Pada tahun 2021, evinacumab disetujui oleh FDA untuk pengobatan hiperkolesterolemia familial homozigot. Terapi intensif berdasarkan evinacumab, alirocumab, dan atorvastatin, yang menargetkan semua lipoprotein yang mengandung apoB, dapat memberikan pendekatan antiaterosklerosis yang lebih baik. Kombinasi ini menghambat perkembangan lesi aterosklerosis, mengurangi luas, ukuran, dan proliferasi makrofag dalam plak (Geng, 2020).

Agen penargetan mirip angiopoietin (ANGPTL3) adalah terapi baru yang bertujuan untuk menurunkan kadar lipid dalam darah dengan menargetkan angiopoietin-like protein 3 (ANGPTL3). ANGPTL3 adalah protein yang berperan

dalam regulasi metabolisme lipid dan kolesterol, dan peningkatan kadar ANGPTL3 berhubungan dengan risiko penyakit kardiovaskular, termasuk aterosklerosis. Salah satu agen yang menargetkan ANGPTL3 adalah Evinacumab. Evinacumab adalah antibodi monoklonal yang dirancang untuk menghambat fungsi ANGPTL3 dan telah menunjukkan hasil menjanjikan dalam studi klinis.

- **Evinacumab**

- Nama Dagang: (Belum ada nama dagang resmi karena obat ini baru dalam tahap pengembangan)
- Indikasi Utama: Evinacumab dirancang untuk mengobati gangguan dislipidemia dan kondisi terkait, termasuk aterosklerosis dengan peningkatan risiko kardiovaskular akibat kadar lipid yang tinggi.
- Injeksi Intravenosa (IV): Dosis awal yang umumnya digunakan adalah 15 mg/kg.
- Frekuensi Pemberian:
Injeksi IV: Biasanya diberikan setiap 4 minggu. Ini adalah skema pemberian yang direkomendasikan berdasarkan hasil studi klinis awal.
- Rekomendasi Klinis
Indikasi: Evinacumab dan terapi sejenis mungkin digunakan dalam konteks aterosklerosis, terutama pada pasien dengan gangguan lipid yang sulit diatasi dengan terapi konvensional atau yang memiliki risiko kardiovaskular tinggi.
- Kombinasi Terapi: Evinacumab dapat dipertimbangkan sebagai bagian dari terapi kombinasi untuk mengelola kadar lipid dan risiko kardiovaskular, terutama jika terapi lain tidak cukup efektif.

4. Tumbuhan Tradisional.

Tumbuhan bawang Dayak (*Eleutherine Bulbosa*) merupakan salah satu tanaman yang dibudidayakan masyarakat untuk pengobatan tradisional. *Eleutherine Bulbosa* sudah lama dimanfaatkan masyarakat sebagai obat alami untuk berbagai penyakit. seperti dapat menurunkan kadar hiperkolesterolemia dan aterosklerosis. Hiperkolesterolemia adalah keadaan yang ditandai dengan tingginya kadar kolesterol di dalam darah. Selain itu, juga dapat menurunkan hipertensi. Hipertensi merupakan suatu keadaan dimana tekanan darah melebihi batas normal, dimana tekanan sistolik diatas

140 mmHg dan tekanan darah diastolik diatas 90 mmHg. Hasil Pengujian yang telah dilakukan menunjukkan bahwa golongan flavonoid yang berperan dalam penurunan kadar kolesterol tinggi yaitu antosianin dan kuersetin. sedangkan senyawa alkaloid berperan dalam menurunkan tekanan darah tinggi. Pemberian fraksi etil asetat *Eleutherine Bulbosa* mampu menurunkan kadar kolesterol tinggi dan tekanan darah sistolik-diastolik yang tinggi (Andika, M., *et al.* 2024).

B. PENATALAKSANAAN NON-FARMAKOLOGI ATEROSKLEROSIS

Pencegahan primer penyakit kardiovaskular aterosklerotik merupakan metode yang lebih baik untuk mengurangi risiko kardiovaskular. Hal ini dicapai dengan mengurangi prevalensi obesitas, yang dianggap sebagai masalah yang paling mendesak karena memengaruhi profil lipid, metabolisme glukosa, peradangan, dan perkembangan penyakit. Kendala utama untuk intervensi primer yang berhasil adalah bahwa aterosklerosis dimulai pada masa kanak-kanak dan terus berlanjut sepanjang hidup seseorang, yang menunjukkan bahwa faktor risiko pada masa kanak-kanak mirip dengan faktor risiko pada masa dewasa (Riccioni G,2021).

Penyakit kardiovaskular aterosklerotik merupakan penyebab utama kematian dan kecacatan. Kelangsungan hidup yang lama dengan penyakit kronis menjelaskan mengapa prevalensi, beban, dan biaya penyakit ini tetap tinggi. Mengingat masalah ini, pengobatan agresif harus dimulai pada indikasi pertama dan dilanjutkan selama beberapa tahun, bersamaan dengan pengurangan faktor risiko penyakit seperti adipositas visceral, dislipidemia, hipertensi, dan diabetes (Riccioni G,2021).

Faktor gaya hidup berisiko rendah diketahui dapat mengurangi risiko penyakit kardiovaskular secara multifaktorial, dengan prognosis yang baik. Namun, prognosis negatif diberikan oleh faktor risiko yang terkait dengan gaya hidup tidak sehat, seperti pola makan yang buruk, gaya hidup yang tidak banyak bergerak, polusi udara, kurang tidur, dan stres psikososial. Faktor gaya hidup berisiko tinggi menyebabkan adaptasi fenotipik dengan mempertahankan lingkungan pro-inflamasi yang mendukung aterosklerosis, dan gaya hidup berisiko rendah mengubah interaksi antara jaringan dari lingkungan pro-inflamasi menjadi anti-inflamasi (Riccioni G,2021).

Dari perspektif ini, mengurangi faktor risiko, bersamaan dengan memastikan gaya hidup seimbang, merupakan pesan kesehatan masyarakat yang kuat bagi dokter dan pasien. Perubahan gaya hidup berikut dapat membantu mencegah atau mengurangi perkembangan aterosklerosis: berhenti merokok, latihan fisik secara teratur, penurunan berat badan, pembatasan kalori atau puasa, dan manajemen stress (Riccioni G,2021).

1. Pembatasan kalori

Pembatasan kalori (CR) adalah konsep yang melibatkan intervensi diet dengan asupan energi yang dikurangi secara kronis atau berkala, tanpa malnutrisi. CR memperpanjang umur sehat pada berbagai spesies hewan dan manusia, tetapi keterbatasan terpenting bagi manusia adalah keberlanjutan jangka panjangnya. CR menghasilkan adaptasi seluler dan metabolik yang menunda proses penuaan, memperpanjang umur maksimal, dan secara konsisten meningkatkan resistensi insulin.

Menurut (Luigi Fontana et al, 2013), mempelajari efek jangka panjang CR dengan mengevaluasi faktor risiko aterosklerosis pada orang yang membatasi asupan makanan dengan tujuan memperlambat penuaan. Untuk menunjukkan efek jangka panjang CR, mereka mengevaluasi faktor risiko aterosklerosis pada orang yang membatasi asupan makanan untuk memperlambat penuaan. Studi ini dilakukan pada 18 orang yang mengikuti CR selama rata-rata 6 tahun dan 18 orang sehat lainnya yang mengikuti diet khas Amerika. Ketebalan intima-media arteri karotis, komposisi tubuh, faktor pertumbuhan yang berasal dari trombosit AB (PDGF-AB), CRP, tekanan darah, lipid dan lipoprotein serum, glukosa puasa, dan insulin dinilai. Orang-orang dalam kelompok CR memiliki berat badan lebih rendah, BMI $19,6 \pm 1,9$ (persentase lemak tubuh $8,7 \pm 7\%$), dibandingkan kelompok pembanding BMI $25,9 \pm 3,2$ kg/m² (persentase lemak tubuh $24 \pm 8\%$). Kolesterol total serum, kolesterol lipoprotein densitas rendah, dan rasio kolesterol total serum terhadap kolesterol lipoprotein densitas tinggi (HDL-C) lebih rendah pada kelompok CR. Trigliserida, CRP, PDFG-AB, tekanan darah sistolik dan diastolik, glukosa puasa, dan insulin puasa semuanya jauh lebih rendah pada kelompok CR, sedangkan HDL-C lebih tinggi, dibandingkan pada kelompok diet Amerika. Ketebalan intima-media arteri karotis <40% lebih rendah pada

kelompok CR dibandingkan pada kelompok pembanding. Mereka menyimpulkan bahwa CR jangka panjang memiliki efek perlindungan yang kuat terhadap aterosklerosis pada individu yang sehat.

CR dianggap sebagai intervensi diet yang paling efektif dan dapat direproduksi, dan diketahui memengaruhi proses penuaan dan meningkatkan harapan hidup sehat pada primata dan hewan pengerat. CR melibatkan pengurangan kebutuhan diet sebesar 20–40% dibandingkan dengan asupan normal; pengurangan yang melebihi 40% dapat dianggap sebagai intervensi yang parah, yang menghasilkan efek yang menguntungkan dan merugikan. Namun, tidak ada kesepakatan umum mengenai seberapa parah CR yang dibutuhkan untuk mendapatkan manfaat yang terukur pada berbagai organ dan sistem (Parrado, 2008).

CR meningkatkan faktor risiko penyakit kardiometabolik, risiko yang meliputi sindrom metabolik, dislipidemia aterogenik (trigliserida dan glukosa puasa meningkat, kolesterol lipoprotein densitas tinggi (HDL) berkurang), serta tekanan darah tinggi dan diabetes, dan lingkar pinggang yang besar. Adipositas visceral dan subkutan yang menyebabkan pradiabetes dan diabetes tipe 2 dianggap sebagai faktor risiko yang paling tidak berdaya dalam penyakit kardiometabolik. CR juga dapat meningkatkan faktor risiko dengan memaksakan keseimbangan energi negatif - baik pada model hewan maupun manusia (Parrado, 2008).

CR dianggap sebagai intervensi yang paling hemat biaya untuk mengurangi berat badan dan mengendalikan faktor risiko penyakit kardiovaskular. Untuk mencapai penurunan berat badan dan manfaat metabolik, perlu untuk menginduksi keseimbangan energi negatif dengan mengurangi asupan kalori pada subjek obesitas. Keseimbangan energi negatif ini akan berdampak baik pada faktor risiko penyakit kardiovaskular, khususnya aterosklerosis. CR mengurangi berat badan, lingkar pinggang dengan mengurangi lemak visceral, kadar insulin dan meningkatkan sensitivitas insulin, dan lipid serum, yang akan menginduksi pengurangan adipokin proinflamasi, IL-6, IL-12, IL-18, dan TNF α , dll., serta peningkatan adipokin antiinflamasi, adiponektin dan omentin, dan menyebabkan pengurangan stres oksidatif yang signifikan. Penurunan berat badan karena CR meningkatkan dilatasi yang dimediasi aliran, yang pada gilirannya, secara

signifikan meningkatkan fungsi endotel in vitro pada orang dewasa yang kelebihan berat badan (Parrado, 2008).

CR memiliki mekanisme molekuler kompleks yang melibatkan pengurangan insulin (jalur IGF-1) dan pensinyalan mirip insulin, jalur kinase pensinyalan target rapamycin mamalia (mTOR), dan peningkatan modulator keseimbangan energi sirtuin. Dari mekanisme kompleks yang sama, penurunan dicapai pada mediator pro-inflamasi, produksi ROS, dan faktor pertumbuhan. Sirtuin bertanggung jawab atas efek CR yang bermanfaat dan meningkatkan umur panjang pada banyak spesies hewan. Sirtuin telah terbukti memainkan peran penting dalam adaptasi fisiologis terhadap CR dengan dua karakteristik yang berbeda: resistensi terhadap stres oksidatif dan pemrograman ulang metabolik untuk metabolisme oksidatif (diperlukan untuk mengakses energi setinggi mungkin dari sumber bahan bakar). Sirtuin (terutama sirtuin 1) terlibat dalam banyak efek fisiologis, seperti peradangan, penuaan, apoptosis biogenesis mitokondria, dan kontrol jam sirkadian (Parrado, 2008).

2. Puasa

Bersama dengan CR, puasa terbukti menjadi strategi yang efektif untuk mengoptimalkan kesehatan, mengurangi berat badan, dan menunda penuaan. Hasil dari investigasi yang terkontrol dengan baik pada model eksperimen hewan dan manusia telah memvalidasi metode tersebut sebagai metode yang efektif, tetapi dalam situasi tertentu, kepatuhan subjek manusia membuat hal ini tidak dapat dilakukan. Puasa didefinisikan sebagai tidak adanya makanan atau minuman berkalori selama periode mulai dari 12 jam hingga 16 jam atau, lebih parah lagi, 22 jam. Selama jam-jam yang diizinkan, 2–3 kali makan masih dimakan dengan interval satu jam, dan makanan utuh masih dikonsumsi. Puasa dikaitkan dengan ketogenesis dan mendorong perubahan dalam jalur metabolisme dan proses seluler, seperti lipolisis, autofagi, dan ketahanan terhadap stres (Fontana , 2015).

Pada tahun 2015, Longo VD et al. menyimpulkan bahwa puasa intermiten kurang ketat daripada CR 40% tradisional, karena asupan kalori harian mirip dengan CR pendek dan ketat. Para penulis menyoroti efek positif puasa intermiten pada kesehatan kardiovaskular . Bentuk puasa yang paling layak adalah puasa

intermiten, termasuk puasa alternatif atau puasa 2 hari seminggu, misalnya. Bentuk puasa intermiten yang paling banyak dibahas adalah makan dengan pembatasan waktu, di mana individu berpuasa selama 16 jam–20 jam sehari; pendekatan 5:2, yang berarti 2 hari pembatasan energi per minggu yang tidak berurutan; atau hari-hari alternatif dengan puasa total (Longgo, 2015).

Puasa intermiten telah menunjukkan kemanjurannya terhadap perkembangan klinis penyakit kardiovaskular, peradangan, intoleransi glukosa, resistensi insulin, obesitas, dan hipertensi. Mekanisme puasa intermiten yang diketahui adalah peningkatan respons adaptif seluler dan molekuler terhadap stres, dan di sini kami menyebutkan aktivitas enzim antioksidan endogen, fungsi mitokondria, proteostasis, dan autofagi, serta pengurangan peradangan dan stres oksidatif (Longgo, 2015).

Dalam studi klinis pada individu setengah baya, Stekovic S. et al. menunjukkan bahwa puasa intermiten selama 4 minggu memperbaiki parameter kardiovaskular, penanda inflamasi, kadar triiodothyronine dan LDL, dan secara signifikan mengurangi massa lemak tubuh. Apakah puasa intermiten secara langsung memengaruhi penanda kardiovaskular, atau apakah risiko kardiovaskular menurun akibat penurunan berat badan, masih bisa diperdebatkan. Namun, puasa selama 3–24 minggu mengurangi berat badan individu yang terdaftar dalam studi tersebut, dan hasil terbaik diperoleh pada individu yang mengonsumsi makanan rendah kalori setiap hari saat berpuasa (Longgo, 2015).

Klempel MC et al. membandingkan puasa alternatif dan puasa periodik dan menunjukkan bahwa puasa alternatif jauh lebih efektif dalam mengurangi berat badan. Namun, kedua strategi puasa menunjukkan efek positif dalam mengurangi kadar trigliserida, sehingga menurunkan berat badan (Longgo, 2015).

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa penurunan berat badan akibat puasa intermiten dikaitkan dengan penurunan tekanan darah sistolik dan diastolik, yang menunjukkan bahwa kedua strategi tersebut mencegah perkembangan dari prahipertensi menjadi hipertensi. Puasa intermiten memiliki efek positif pada individu dengan pradiabetes dengan menurunkan glukosa darah, tetapi tidak ada perubahan yang diamati pada individu yang sehat. Bukti yang dilaporkan menunjukkan manfaat pada individu yang berpuasa pada hari-hari

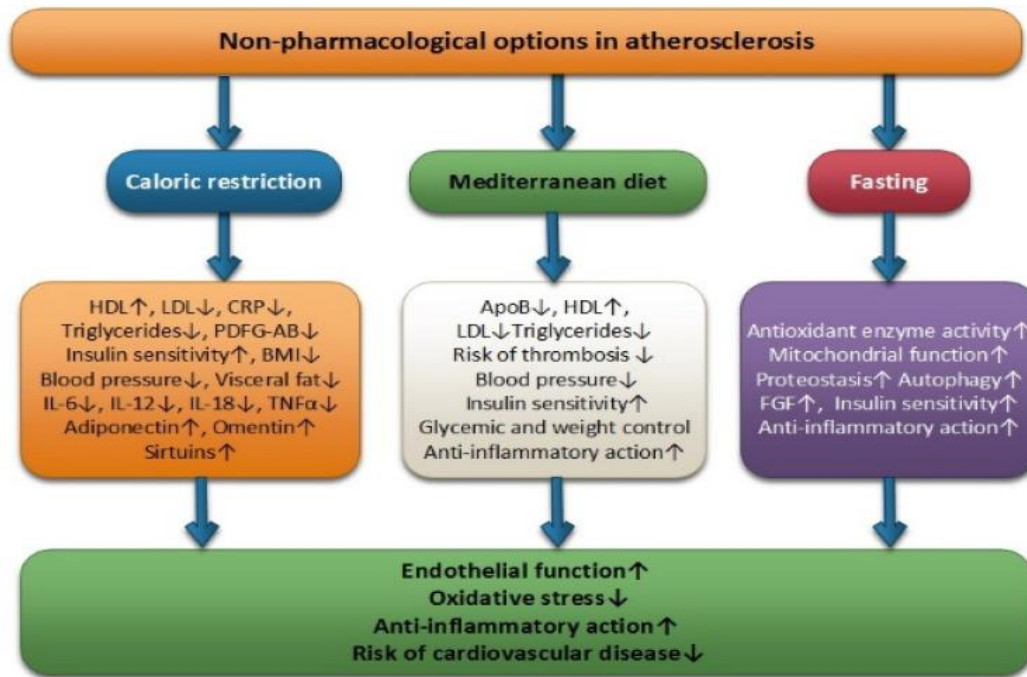
alternatif, dan kadar insulin menurun secara signifikan. Argumen kuat telah dibuat untuk mendukung penurunan konsentrasi insulin dalam penelitian di mana subjek memiliki CR parah, dan kadar insulin yang lebih rendah dikaitkan dengan tingkat keparahan pembatasan energy (Longgo, 2015).

3. Pola makan

Penyakit kardiovaskular diketahui menjadi penyebab kematian utama di negara-negara maju karena konsumsi makanan olahan, tinggi karbohidrat, dan tinggi lemak. Namun, telah diamati bahwa kejadian penyakit kardiovaskular jauh lebih rendah di negara-negara Mediterania, dan ini terutama disebabkan oleh kebiasaan makan. Pada pasien dengan penyakit jantung koroner, mengikuti diet Mediterania lebih efektif dalam mengurangi perkembangan aterosklerosis daripada mengikuti diet rendah lemak. Tampaknya konsumsi minyak zaitun extra virgin merupakan elemen kunci yang dapat mencegah perkembangan aterosklerosis, karena minyak zaitun sebagian besar dikonsumsi dalam diet Mediterania (Knoops, 2006).

Diet Mediterania kaya akan ikan, sayuran, biji-bijian utuh, buah, kacang-kacangan, dan minyak zaitun murni. Dalam tinjauan sistematis tentang pengaruh gaya hidup dan perubahan pola makan pada pasien dengan penyakit jantung koroner, Iestra JA dkk. menunjukkan bahwa tingkat kematian menurun pada subjek yang mengonsumsi minyak zaitun murni dibandingkan dengan mereka yang mengonsumsi lemak lain. Hal ini dapat dijelaskan oleh peningkatan fungsi endotel, penurunan kolesterol serum, dan tekanan darah yang lebih rendah yang ditemukan pada individu yang mengikuti diet Mediterania (Iestra JA dkk, 2005).

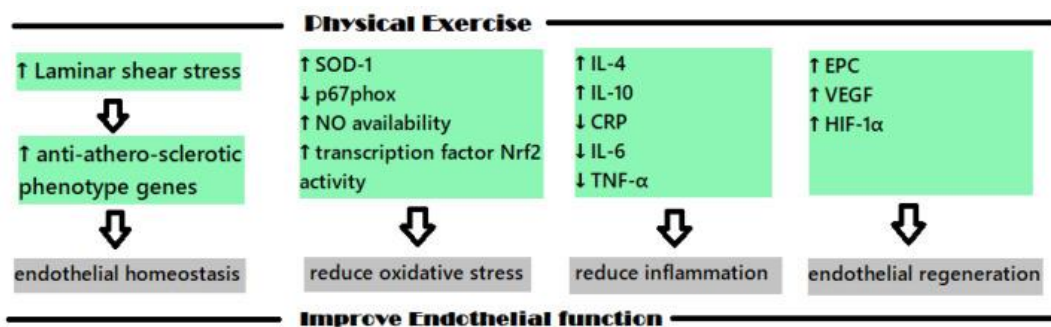
Puasa, diet Mediterania, dan CR dapat dianggap sebagai alat klinis yang berguna dalam pengelolaan penyakit kardiovaskular aterosklerotik dengan mengelola faktor risiko konvensional. Pilihan non-farmakologis ini berhubungan positif dengan peningkatan fungsi endotel, efek anti-inflamasi, dan pengurangan stres oksidatif rendah, sehingga mengurangi risiko penyakit kardiovaskular (gambar 20).



Gambar 20. Pilihan nonfarmakologis dalam aterosklerosis: pembatasan kalori, diet Mediterania dan puasa (Iestra JA dkk, 2005).

4. Latihan fisik

Dampak perlindungan yang dimiliki oleh latihan fisik (PE) terhadap sistem kardiovaskular telah dipelajari dalam beberapa tahun terakhir dengan tujuan untuk menjelaskan mekanisme yang terlibat; peningkatan protein syok panas, enzim antioksidan dan pengatur konsentrasi proliferasi miosit jantung tampaknya merupakan pergeseran molekuler dan biokimia yang terlibat. Gambar 21 menunjukkan mekanisme utama yang terlibat dalam dampak positif PE pada disfungsi endotel.



Gambar 21. Mekanisme utama yang terlibat dalam efek kardiovaskular protektif PE (Leung FP,2008).

Endotelium adalah lapisan tunggal sel endotel yang bertindak sebagai antarmuka antara aliran darah dan intima pembuluh darah. Karena sel-sel endotel terorganisasi agar selaras dengan arah aliran darah, mereka secara langsung dipengaruhi oleh gaya fisik yang disebabkan oleh aliran ini. Ketika sustain laminar shear stress (LSS) bekerja secara *in vitro*, peningkatan regulasi gen fenotip anti-aterosklerotik ditentukan pada tingkat fisiologis, yang tampaknya juga terwujud secara *in vivo*. Jenis-jenis gen ini diidentifikasi menggunakan metode GeneCalling, dan beberapa perwakilannya adalah sebagai berikut: intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), eNOS, Cu/Zn superoxide dismutase (SOD), thrombomodulin, aldehyde dehydrogenase 6, SMAD6, heme oxygenase-1, cyclooxygenase 2, transforming growth factor (TGF)- β 1. Gen-gen yang berhubungan dengan LSS berhubungan dengan peradangan, stres oksidatif dan metabolisme, apoptosis, pertumbuhan dan diferensiasi sel, dan tampaknya memainkan peran penting dalam menjaga homeostasis endotel (Leung FP, 2008).

Misalnya, faktor transkripsi “nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf2)” memainkan peran penting dalam efek positif PE pada disfungsi endotelium karena ia terkait dengan perlawanan organisme terhadap stres oksidatif. Nrf2 mengatur ekspresi beberapa antioksidan, seperti NQO-1, glutathione-S-transferase, glutathione peroxidase, dan HO-1 ketika berlokasi di dalam nukleus; namun, dengan tidak adanya radikal bebas oksidatif, ia biasanya tetap tidak aktif di dalam sitoplasma sel (Leung FP, 2008).

Selama PE, respons inflamasi jangka pendek muncul, yang diikuti oleh respons adaptif antiinflamasi jangka panjang. Respons inflamasi jangka pendek ini berkorelasi dengan peningkatan jumlah leukosit, oksidan, dan kadar protein C-reaktif (CRP). Ketika latihan dilakukan secara metodis, penurunan kadar molekul pro-inflamasi diperhatikan, dan peningkatan kadar molekul anti-inflamasi juga diperhatikan; zat-zat seperti IL-4 dan IL-10 diproduksi dan kadar CRP, IL-6 dan TNF- α menurun. Mengenai IL-6, sitokin ini memiliki efek pro-inflamasi dan anti-inflamasi; efek anti-inflamasi hadir ketika molekul ini disekresikan dalam otot

dan terkait dengan efek penghambatan yang dimilikinya pada TNF- α , IL-10, IL-1ra dan IL-1 β (Leung FP, 2008).

Sel prekursor endotel (EPC) merupakan sel penting yang terlibat dalam regenerasi endotelium dan, tergantung pada jumlahnya, sel-sel ini berhubungan positif dengan fungsi vaskular. Sel-sel ini berasal dari sumsum tulang dan merupakan prekursor sel endotel yang bersirkulasi, tetapi kadarnya dalam sirkulasi biasanya kecil dan, ketika cedera muncul, tubuh harus memobilisasinya dalam kadar yang lebih tinggi dengan tujuan mendukung perbaikan endotel. Studi yang dilakukan di bidang ini telah mengungkapkan bahwa upaya fisik dapat bertindak sebagai dorongan untuk mobilisasi EPC dari sumsum tulang (Leung FP, 2008).

Efek PE pada fungsi vaskular dan pengukuran kesehatan lainnya pada pasien anak yang selamat dari cedera otak onkologi dipelajari oleh Long et al. Dalam studi 48 minggu ini, 13 orang yang selamat berusia antara 16 dan 23 tahun diikutsertakan. Intervensi latihan berlangsung selama 24 minggu dan berbagai variabel dinilai di awal studi dan pada minggu ke-24 dan ke-48. Fungsi endotel dinilai menggunakan dilatasi yang dimediasi aliran (FMD). Pengukuran lain juga dilakukan: komposisi tubuh, tekanan darah, denyut jantung, kekuatan otot, kapasitas aerobik, antropometri, daya tahan otot dan tingkat aktivitas fisik menggunakan akselerometer. Hasil pada awal dibandingkan dengan yang diperoleh setelah 28 minggu intervensi latihan dan FMD arteri brakialis mengalami peningkatan, yang menunjukkan bahwa latihan memiliki dampak positif pada fungsi vaskular (Leung FP, 2008).

5. Stimulasi Saraf Vagus

Dari pokok bahasan yang telah dibahas sebelumnya, tampak bahwa mekanisme patofisiologis yang terlibat dalam pembentukan aterosklerosis adalah stimulasi simpatis yang berlebihan, proses inflamasi, stres oksidatif, dan disfungsi endotel. Menemukan cara untuk memerangi faktor-faktor ini secara bersamaan akan menjadi cara yang ideal untuk pencegahan aterosklerosis. Stimulasi saraf vagus dapat memenuhi kriteria ini. Ada beberapa metode nonfarmakologis untuk mengaktifkan saraf vagus, seperti stimulasi listrik invasif dan noninvasif pada

saraf vagus, dan stimulasi saraf vagus noninvasif selama berbagai jenis pernapasan dalam atau selama pelatihan biofeedback variabilitas denyut jantung (Levine YA, 2014).

Stimulasi saraf vagus (VNS) dapat memodulasi keadaan redoks miokardium untuk mengurangi stres oksidatif. VNS mengurangi oksidasi protein dalam satu penelitian pada tikus dengan infark miokard. Dengan menggunakan jalur antiinflamasi kolinergik, VNS dapat mengurangi kadar sitokin dengan pelemahan proses inflamasi. Jalur penghambatan ini mungkin penting untuk mengendalikan refleks saraf inflamasi, dengan potensi besar dalam memerangi penyakit inflamasi. Beberapa penelitian klinis telah menggunakan stimulator saraf implan untuk mengaktifkan saraf vagus, yang telah melaporkan hasil yang menggembirakan dalam meredakan peradangan kronis. Dalam model eksperimental, telah dilaporkan bahwa gangguan sinyal neuronal di saraf vagus memperburuk peradangan sistemik (Levine YA, 2014).

Aktivitas saraf vagus menghambat aktivitas simpatis. Saraf vagus juga menyebabkan peningkatan peptida intestinal vasoaktif, yang kemudian meningkatkan aliran darah koroner. Hipoksia akibat stimulasi simpatis yang berlebihan, stres oksidatif dan peradangan berkontribusi pada pembentukan lingkaran setan yang dapat berhasil diatasi oleh VNS (Levine YA, 2014).

VNS dapat berupa subkutan (sVNS) atau transkutan (tVNS). sVNS disetujui untuk pengobatan epilepsi refrakter dan depresi. VNS menggunakan elektroda bipolar yang disalurkan di bawah kulit, dililitkan di sekitar saraf vagus kiri di leher, dan dihubungkan ke generator pulsa yang ditanamkan melalui pembedahan di dinding dada atau aksila. Metode VNS yang kurang invasif dikembangkan, menggunakan penempatan elektroda di dalam vena jugularis interna pada tingkat tulang belakang C5–C7 (disebut sebagai VNS transvena). Tidak ada bukti bahwa VNS transvena dapat menurunkan kadar sitokin hingga saat ini (Levine YA, 2014).

Stimulasi listrik invasif pada saraf vagus sulit dan memiliki banyak risiko, seperti trauma pada saraf vagus, yang dapat dengan mudah terjadi selama isolasi bedah, dan suspensi saraf pada elektroda. Fisiologi saraf secara signifikan dipengaruhi oleh manuver kompresi dan peregangan selama manipulasi. Hal ini menyebabkan tekanan fisik pada saraf, yang mengganggu fungsi saraf. Elektroda yang digunakan untuk menstimulasi saraf vagus dapat dibuat dari platinum-

iridium, perak, dan tungsten-titanium. Karakteristik elektro yang paling penting adalah integritas permukaan yang bersentuhan dengan saraf vagus dan pengiriman beban yang stabil ke konverter sumber tegangan arus konstan berkualitas tinggi (Levine YA, 2014).

Komponen penting lain dari kontak langsung adalah bahwa antarmuka yang tidak beracun, efisien, dan stabil harus dibuat antara elektroda stimulasi dan saraf. Integritas elektroda dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor, seperti paparan jangka panjang terhadap larutan penyangga garam, sehingga sangat penting untuk mengukur impedansi listrik pada antarmuka selama stimulasi listrik (Levine YA, 2014).

Penggunaan klinis VNS yang paling umum melibatkan implantasi bedah dari perangkat generator denyut terprogram yang tersedia secara komersial (NCP System; Cyberonics, Inc., Houston, TX, AS) . Generator ditanamkan secara subkutan di dada kiri atas atau tepi aksila kiri. Kabel elektroda dipasang ke saraf vagus servikal tengah kiri melalui sayatan kedua di area leher kiri. Kabel dilewatkan melalui terowongan subkutan dan dipasang ke generator denyut. Berbagai komplikasi bedah dapat terjadi, termasuk infeksi luka dan suara serak akibat kelumpuhan sementara atau permanen pada pita suara kiri, yang dapat ditemukan pada sekitar 1% pasien (Levine YA, 2014).

Untuk mengatur parameter generator stimulasi dan memprogram mode operasinya, diperlukan laptop. Sistem transmisi/pemrograman akan dihubungkan ke laptop ini, yang akan diletakkan di kulit pasien, di atas perangkat. Parameter yang dapat diatur adalah sebagai berikut: arus pengisian (intensitas stimulus listrik, diukur dalam miliampere (mA)), lebar pulsa (durasi pulsa listrik, diukur dalam mikrodetik), frekuensi pulsa (diukur dalam Hertz (Hz)), dan siklus kerja on/off (waktu stimulus on dan off, diukur dalam detik atau menit). Pengaturan awal untuk keempat parameter tersebut masing-masing dapat disesuaikan untuk mengoptimalkan efikasi (untuk pengendalian kejang atau pengendalian gejala lainnya, tergantung pada indikasinya) dan tolerabilitas (Levine YA, 2014). Generator berjalan terus-menerus, tetapi pasien dapat mematikan VNS untuk sementara dengan memegang magnet di atas perangkat, dan VNS dapat dihidupkan dan dimatikan oleh programmer. Masa pakai baterai generator pulsa

bergantung pada parameter stimulus dan dapat diganti secara permanen atau dilepas dengan prosedur bedah sederhana (Levine YA, 2014).

Sistem perangkat VNS (CardioFit System; BioControl Medical Ltd., Yehud, Israel) telah dikembangkan untuk pengobatan gagal jantung. Perangkat yang dapat diprogram ini ditanamkan di dinding dada kanan. Ini dihubungkan ke vagus serviks kanan menggunakan manset yang dirancang untuk mengaktifkan serat eferen vagal secara istimewa (dimaksudkan untuk memengaruhi fungsi jantung). Alat pacu jantung mendeteksi denyut jantung dan berhenti pada ambang bradikardia yang telah ditentukan sebelumnya. Studi fase II praklinis saat ini menunjukkan bahwa VNS serviks kanan kronis aman dan efektif untuk mengobati gagal jantung. Sistem VNS serupa (FitNeS System; BioControl Medical Ltd., Yehud, Israel) telah dirancang, dengan elektroda manset yang mengaktifkan serat aferen secara istimewa, yang bertujuan untuk meminimalkan efek samping VNS yang umum terkait dengan stimulasi serat eferen. VNS serviks kiri menggunakan alat ini dijelaskan pada lima pasien epilepsi, yang menunjukkan beberapa manfaat dan tidak mengalami efek samping yang khas dari VNS (Levine YA, 2014).

Metode tVNS yang paling tidak invasif menggunakan stimulasi superfisial saraf vagus melalui kulit, yang dapat diaplikasikan pada permukaan anterolateral leher (tVNS serviks) atau pada conchae cyma di telinga (tVNS auricle). Studi tentang pengurangan peradangan yang disebabkan oleh tVNS baru saja dimulai, tetapi beberapa di antaranya menjanjikan. Sebuah studi baru-baru ini pada 26 pasien migrain yang menerima tVNS serviks ($n = 14$) atau stimulasi semu dilakukan selama 2 bulan. Stimulasi diberikan sendiri secara bilateral, dua kali sehari selama 120 detik. Sebelum dan setelah 2 bulan serum IL-1 β , IL-6, IL-10, dan TNF α diukur. Setelah periode 2 bulan, serum IL-1 β lebih tinggi dalam kondisi kontrol semu dibandingkan dengan kelompok tVNS, dan hanya sedikit perbaikan yang diamati pada pasien migrain (Levine YA, 2014).

Dalam studi lain, 20 pria dan wanita sehat diacak untuk menerima stimulasi nVNS atau semu pada pukul 8.30 pagi, 12 siang, dan 6 sore. Sampel darah awal diambil pada pukul 8 pagi, dan sampel darah lainnya diambil 90 menit dan 24 jam setelah sesi stimulasi pertama. Studi ini menyoroti penurunan signifikan pada kadar IL-1 β , TNF, IL-8, protein inflamasi makrofag [MIP]-1 α , dan protein kemoatraktan monosit [MCP]-1, yang diamati pada kelompok nVNS yang

distimulasi non-lipopolisakarida (LPS) setelah 24 jam. Kelompok nVNS menunjukkan peningkatan signifikan kadar IL-10 yang distimulasi LPS pada titik waktu 24 jam dibandingkan dengan stimulasi semu (Levine YA, 2014).

Studi-studi ini mengungkapkan hasil yang beragam, tetapi tVNS yang kurang invasif diizinkan, yang akan meningkatkan kemampuan kita untuk menguji efek kausal VNS pada peradangan. Mengingat kebaruan VNS pada manusia untuk efek anti-inflamasi, tidak ada metode pengobatan yang terstandardisasi (metodologi pemberian, durasi, kadar saat ini) sehingga pengembangan pedoman baru bagi para peneliti dan praktisi yang tertarik pada modulasi saraf vagus untuk pengendalian peradangan diperlukan. Penelitian di masa mendatang menggunakan sampel yang lebih besar diperlukan untuk memberikan bukti yang lebih kuat mengenai efek tVNS pada peradangan (Levine YA, 2014).

Lebih jauh lagi, tVNS berkontribusi pada berkurangnya aktivitas di daerah otak limbic, dan baru-baru ini ditemukan meningkatkan aktivitas di anterior cingulate dan korteks prefrontal kiri. Studi-studi ini mungkin menunjukkan bahwa tVNS dapat meningkatkan kontrol eksekutif dan regulasi emosi. Fungsi eksekutif yang lebih tinggi dapat memodulasi faktor risiko seperti merokok, pola makan yang tidak sehat, dan perilaku sedenter, dan dapat memoderasi hubungan niat-perilaku antara aktivitas fisik dan perilaku pola makan (Levine YA, 2014).

Perangkat stimulasi saraf listrik transkutan juga dapat digunakan untuk memberikan tVNS dengan menempatkan elektroda kontak di daerah cymba cup. Pasien dapat memberikan tVNS sendiri, yang dapat diberikan secara unilateral atau bilateral (tergantung pada sistem perangkat yang digunakan), tetapi tidak ada paradigma klinis yang ditetapkan tentang bagaimana tVNS harus diberikan (yaitu, parameter stimulasi, durasi dan frekuensi perawatan di setiap sesi stimulasi, durasi perawatan) (Levine YA, 2014).

Jenis lain dari perangkat tVNS (gammaCore; electroCore LLC, Basking Ridge, NJ, AS) telah mendapat persetujuan Eropa untuk pengobatan profilaksis dan akut dari sakit kepala cluster, migrain, hemikrania persisten, dan sakit kepala akibat penggunaan obat secara berlebihan. Terapi menggunakan gammaCore diberikan melalui perangkat genggam dengan dua permukaan kontak stimulasi datar yang mengirimkan sinyal listrik khusus di sekitar saraf vagus. Perangkat tersebut

diletakkan di leher di atas saraf vagus di area tempat denyut nadi subjek dapat ditemukan. (Levine YA, 2014).

Intensitas stimulasi dikontrol oleh pasien, dan penerapan stimulasi berlangsung selama 90 detik. Pasien mungkin mengalami kelegaan sakit kepala saat ini digunakan sesuai kebutuhan, tetapi perangkat tersebut dapat digunakan beberapa kali sehari untuk mencegah sakit kepala (Levine YA, 2014). Penelitian VNS telah meningkat secara eksponensial dalam beberapa tahun terakhir. Perluasan pengetahuan tentang mekanisme kontrol saraf terhadap peradangan vaskular, menyeimbangkan aktivitas sistem saraf otonom, mengurangi ROS/RNS akan menjadi penting untuk pengobatan penyakit kardiovaskular seperti aterosklerosis (Levine YA, 2014).

Metode non-invasif lain yang merangsang saraf vagus adalah pernapasan vagal terukur, yang dilakukan selama berbagai jenis aktivitas fisik, meditasi, yoga, atau selama pelatihan biofeedback variabilitas detak jantung (HRVB). Terdapat peningkatan bukti bahwa yoga tampaknya memiliki efek menguntungkan pada sistem kardiovaskular melalui penurunan regulasi sumbu hipotalamus-hipofisis-adrenal (sumbu HPA) dan SNS dengan meningkatkan aktivitas vagal dan dengan meningkatkan sensitivitas baroreseptor. Yoga dapat mengembalikan keseimbangan otonom antara SNS dan PNS, dengan penghambatan hipotalamus posterior, yang menghasilkan penurunan aktivitas SNS (Levine YA, 2014).

Kiecolt-Glaser et al. (2014) menemukan penurunan kadar IL-6, IL-1B, atau TNF- α setelah 3 bulan latihan yoga. Dalam sebuah penelitian, peneliti menemukan kadar faktor transkripsi faktor nuklir- κ B yang lebih rendah, dan kadar reseptor glukokortikoid meningkat setelah sesi yoga. Selain itu, reseptor TNF terlarut Tipe II tetap stabil dalam kelompok yoga, sedangkan, pada kelompok kontrol, terus meningkat, mencerminkan peningkatan peradangan. Sarvottam et al. (2013) menemukan penurunan kadar IL-6 plasma, peningkatan kadar adiponektin, dan kadar endotelin-1 yang tidak berubah di antara individu yang berisiko metabolik setelah 10 hari intervensi yoga (Kiecolt-Glaser JK, 2014).

HRVB adalah pelatihan terapi non-invasif yang bertujuan untuk meningkatkan osilasi detak jantung melalui umpan balik waktu nyata dan pelatihan pernapasan lambat. HRVB memiliki efek positif pada gejala psikologis dan meningkatkan kesejahteraan. Lehrer et al. baru-baru ini melakukan tinjauan sistematis dan meta-

analitik tentang kemanjuran HRVB dan/atau pernapasan terukur (enam napas/menit) dan menyimpulkan bahwa HRVB meningkatkan kesehatan dan kinerja emosional dan fisik. HRVB mungkin memiliki efek pengaturan pada fungsi sistem saraf otonom. Dengan meningkatkan aktivitas vagal dan mengurangi aktivitas SNS, HRVB dapat menjadi metode yang menjanjikan untuk penanganan berbagai macam penyakit kronis.

Bukti efek biofeedback pada peradangan masih terbatas. Dalam sebuah penelitian oleh Lehrer et al. (2010), 11 orang dewasa yang sehat menerima pemberian endotoksin, dan kemudian pasien secara acak ditugaskan untuk pelatihan biofeedback atau kondisi kontrol. Parameter HRV dan sitokin serum (IL-6, IL-8, TNF α) diukur. Pelatihan biofeedback menghasilkan peningkatan dalam ukuran domain waktu HRV, meskipun tidak ada perbedaan kelompok yang diamati dalam kadar sitokin. Penelitian lain menguji efek pelatihan biofeedback pada peradangan saluran napas. Setelah 3 bulan, peningkatan RSA istirahat dan penurunan eNO diamati pada kelompok biofeedback, tetapi tidak pada control. HRVB secara signifikan menurunkan tekanan darah sistolik dan meningkatkan sensitivitas barorefleks. HRVB dikaitkan dengan penurunan tekanan darah sistolik sebagai respons terhadap latihan. Dengan demikian, HRVB adalah teknik yang relatif sederhana dan non-invasif yang dapat diimplementasikan dalam program rehabilitasi jantung. Peningkatan aktivitas sistem saraf otonom merupakan salah satu mekanisme penting yang melaluinya umpan balik HRV memengaruhi hasil kardiovaskular (Lehrer, *et al.*, 2010).

DAFTAR PUSTAKA

- Akhmedov A., Sawamura T., Chen C.-H., Kraler S., Vdovenko D., Lüscher TF Reseptor lipoprotein densitas rendah teroksidasi mirip lektin-1 (LOX-1): Penggerak penting penyakit kardiovaskular aterosklerotik. *Eur. Heart J.* 2021; 42 :1797–1807. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa770.
- Alexander RW Hipertensi dan Patogenesis Aterosklerosis. *Hipertensi.* 1995; 25 :155–161. doi: 10.1161/01.HYP.25.2.155.
- Andika, M., Fauzia, H.D., Sari, P.N., Hasanah, R., Putra, F.A., Fitriani, O.S., Rahmadasmi, N., (2024). Uji Efektivitas Fraksi Etil Asetat Eleutherine Bulbosa Terhadap Penurunan Kadar Kolesterol Total, Tekanan Darah Sistolik-Diastolik Pada Tikus Putih Jantan., *Journal of Pharmacy and Science.* 7 (2), 93-101.
- Aschoff L. Pendahuluan. Dalam: Cowdry EV, ed. *Arteriosklerosis: Sebuah Masalah Pengawasan.* New York: Macmillan; Tahun 1933 :1.
- Barnes, P. J. (2006). "Mechanisms of Development of Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *Proceedings of the American Thoracic Society*, 3(6), 484-489.
- Böyum A. Isolasi sel mononuklear dan granulosit dari darah manusia. Isolasi sel mononuklear dengan satu sentrifugasi, dan isolasi granulosit dengan menggabungkan sentrifugasi dan sedimentasi pada 1 g. *Scand. J. Clin. Lab. Investig. Suppl.* 1968; 97 :77–89.
- Cai T., Abel L., Langford O., Monaghan G., Aronson JK, Stevens RJ, Lay-Flurrie S., Koshiaris C., McManus RJ, Hobbs RDF, dkk. Hubungan antara statin dan kejadian buruk dalam pencegahan primer penyakit kardiovaskular: Tinjauan sistematis dengan metaanalisis berpasangan, jaringan, dan respons dosis. *BMJ.* 2021; 374 :n1537. doi: 10.1136/bmj.n1537.
- Callans DJ. Management of the patient who has been resuscitated from sudden cardiac death. *Circulation.* 2002;105:2704-7.
- Chandrasoma Parakrama, Taylor Clive R. *concise Pathology* 3rd edition. 1998. Appleton & Lange Stamford, Connecticut . p.315-322.

- Cleeman, J. I., & Grundy, S. M. (2004). "Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement." *Circulation*, 109(3), 433-438.
- Davies MJ. Pandangan makro dan mikro tentang kerusakan pembuluh darah koroner pada penyakit jantung iskemik. *Sirkulasi* tahun 1990 September; 82(3 Tambahan):II38-II46.
- Demer LL, Tintut Y. Kalsifikasi Vaskular: Patobiologi penyakit multifaset. *Sirkulasi*. 2008; 117 :29382948.doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743161.
- Di Marco A, Anguera I, Schmitt M, Klem I, Neilan TG, White JA, et al. Late gadolinium enhancement and the risk for ventricular arrhythmias or sudden death in dilated cardiomyopathy: systematic review and meta-analysis. *JACC Heart Fail*. 2017;5:28-38
- Dyrbuś K, Mariusz G., Penson P., Ray KK, Banach M. Apakah ada harapan baru dalam pengelolaan gangguan lipid? *J. Clin. Lipidol*. 2019; 14 :16–27. doi: 10.1016/j.jacl.2019.11.001.
- Dzau VJ. Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease; a unifying hypothesis. *Hipertension*. 2001; 37: 1047- 52
- Fontana L., Partridge L. Meningkatkan kesehatan dan umur panjang melalui pola makan: Dari organisme model ke manusia. *Cell*. 2015; 161 :106–118. doi: 10.1016/j.cell.2015.02.020.
- Geng X., Mihaila R., Yuan Y., Strutt S., Benz J., Tang T., Mayer C., Oksenberg D. Inclacumab, antibodi anti-P-selectin yang sepenuhnya manusia, secara langsung mengikat daerah pengikatan PSGL-1 dan menunjukkan penghambatan adhesi sel yang kuat dan tahan lama. *Blood*. 2020; 136 ((Suppl. S1)):10–11. doi: 10.1182/blood-2020-140530.
- Gimbrone MA, Jr., García-Cardena G. Endotelium Vaskular, Hemodinamika, dan Patobiologi Aterosklerosis. *Cardiovasc. Pathol*. 2013; 22 :9–15. doi: 10.1016/j.carpath.2012.06.006.

- Gupta KK, Ali S., Sanghera RS Pilihan farmakologis pada aterosklerosis: Tinjauan bukti yang ada. *Cardiol. Ther.* 2019; 8 :5–20. doi: 10.1007/s40119-018-0123-0.
- Haemmig S., Simion V., Yang D., Deng Y., Feinberg MW Long noncoding RNAs dalam penyakit kardiovaskular, diagnosis, dan terapi. *Curr. Opin. Cardiol.* 2017; 32 :776–783. doi: 10.1097/HCO.0000000000000454.
- Hankey, G. J., & Brennan, S. A. (2015). "Epidemiology and prevention of stroke." *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 49(5), 453-467.
- Hansson, G. K., & Hermansson, A. (2011). The immunology of atherosclerosis. *Nature Reviews Immunology*, 11(6), 448-462.
- Hursting SD, Dunlap SM, Ford NA, Hursting MJ, Lashinger LM Pembatasan kalori dan pencegahan kanker: Perspektif mekanistik. *Cancer Metab.* 2013; 1 :10. doi: 10.1186/2049-3002-1-10.
- Iestra JA, Kromhout DMPHP, Van der Schouw YT, Grobbee DE, Boshuizen HC, Van Staveren WA Estimasi ukuran efek perubahan gaya hidup dan pola makan terhadap mortalitas semua penyebab pada pasien penyakit arteri koroner: Tinjauan sistematis. *Circulation.* 2005; 112 :924–934.
- Jia L., Betters JL, Yu L. Protein Niemann-pick C1-like 1 (NPC1L1) dalam transportasi kolesterol di usus dan hati. *Annu. Rev. Physiol.* 2011; 73 :239–259. doi: 10.1146/annurev-physiol-012110-142233.
- Jones, P. H., & Davidson, M. H. (2006). "The Role of Bile Acid Sequestrants in the Management of Dyslipidemia." *American Journal of Cardiology*, 97(8), 15C-22C.
- Kiecolt-Glaser JK, Bennett JM, Andridge R., Peng J., Shapiro CL, Malarkey WB, Glaser R. Dampak yoga terhadap peradangan, suasana hati, dan kelelahan pada penyintas kanker payudara: Uji coba terkontrol acak. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2014; 32 :1040–1049.
- Knoops KTB, Fidanza F., Alberti-Fidanza A., Kromhout D., Van Staveren WA Perbandingan tiga skor diet yang berbeda dalam kaitannya dengan mortalitas

- 10 tahun pada subjek lansia Eropa: Proyek HALE. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2006; 60 :746–755. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602378.
- Krauss, R. M., & McPherson, R. (2019). Diagnosis and Management of Dyslipidemia: An Update. *Journal of the American College of Cardiology*, 73(5), 672-694.
- Kumar, Abbas, Fausto, Mitcheel. Robbins Basic Pathology. 8th edition. Elsevier . 2007. p343-353. 2.
- Leung FP, Yung LM, Laher I, Yao X, Chen ZY, Huang YU Olahraga, dinding pembuluh darah, dan penyakit kardiovaskular. *Sports Med.* 2008; 38 :1009–1024.
- Levine YA, Koopman FA, Faltys M., Caravaca A., Bendele A., Zitnik R., Vervoordeldonk MJ, Tak PP Neurostimulasi jalur antiinflamasi kolinergik memperbaiki penyakit pada artritis yang diinduksi kolagen pada tikus. *PLoS ONE.* 2014; 9 :e104530.
- Libby, P. (2002). "Inflammation in atherosclerosis." *Nature*, 420(6917), 868-874.
- Linton MF, Babaev VR, Huang J., Linton EF, Tao H., Yancey PG Apoptosis Makrofag dan Eferositosis dalam Patogenesis Aterosklerosis. *Circ. J.* 2016; 80 :2259–2268. doi: 10.1253/circj.CJ-16-0924
- Longo VD, Antebi A., Bartke A., Barzilai N., Brown-Borg HM, Caruso C., Curiel TJ, de Cabo R., Franceschi C., Gems D., dkk. Intervensi untuk memperlambat penuaan pada manusia: Apakah kita siap? *Aging Cell.* 2015; 14 :497–510. doi: 10.1111/accel.12338.
- Lopes-Virella MF, Virella G. Peran Patogen Antibodi LDL Termodifikasi dan Kompleks Imun dalam Aterosklerosis. *J. Atheroscler. Thromb.* 2013; 20 :743–754. doi: 10.5551/jat.19281.
- Mai W., Liao Y. Penargetan IL-1 β dalam pengobatan aterosklerosis. *Front Immunol.* 2020; 11 :589654. doi: 10.3389/fimmu.2020.589654.
- Morady F. Ablasi kateter pada aritmia supraventrikular: keadaan terkini. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004 27 125–142.

- Mudau M., Genis A., Lochner A., Strijdom H. Disfungsi endotel: Prediktor awal aterosklerosis. *Cardiovasc. J. Afr.* 2012; 23 :222–231. doi: 10.5830/CVJA-2011-068.
- Nabar A, Rodriguez LM, Timmermans C. dkk. Efek ablasi isthmus atrium kanan terhadap terjadinya fibrilasi atrium: pengamatan pada empat pasien yang mengalami atrial flutter tipe I dengan atau tanpa fibrilasi atrium terkait. *Circulation* 1999 99 1441–1445.
- Nissen, S. E., & Wolski, K. (2007). "Effect of Rosuvastatin on the Risk of Myocardial Infarction and Stroke in Patients with Diabetes Mellitus." *New England Journal of Medicine*, 357(5), 349-359.
- Olofsson PS, Levine YA, Caravaca A., Chavan SS, Pavlov VA, Faltys M., Tracey KJ Aktivasi listrik satu pulsa dan searah pada saraf vagus servikal mengurangi TNF dalam endotoxemia. *Bioelectron. Med.* 2015; 2 :37–42.
- Pickett CC, Zimetbaum PJ. Palpitations: a proper evaluation and approach to effective medical therapy. *Curr Cardiol Rep.* 2005;7:362-7.
- Puri R., Nissen SE, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, Erbel R., Libby P., Raichlen JS, John JS, Wolski K., dkk. Faktor-faktor yang mendasari regresi ateroma koroner dengan terapi statin yang manjur. *Eur. Heart J.* 2013; 34 :1818–1825. doi: 10.1093/eurheartj/eh084.
- Rahimi Z. Polimorfisme penyisipan/penghapusan ACE (I/D) dan nefropati diabetik. *J Nephrothol.* 2012; 1 :143–51.
- Rea, R. F., & Hollander, J. A. (2005). "Ezetimibe: A New Approach to Lowering Cholesterol." *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 5(2), 113-118.
- Reitsma S., Slaaf DW, Vink H., van Zandvoort MAMJ, Oude Egbrink MG Glikokaliks endotel: Komposisi, fungsi, dan visualisasi. *Pflug. Arch. Eur. J. Physiol.* 2007; 454 :345–359. doi: 10.1007/s00424-007-0212-8.
- Rhodin JA Ultrastruktur kapiler vena mamalia, venula, dan vena pengumpul kecil. *J. Ultrastruct. Res.* 1968; 25 :452–500. doi: 10.1016/S0022-5320(68)80098-X.

- Riccioni G., Sblendorio V. Aterosklerosis: Dari biologi hingga pengobatan farmakologis. *J. Geriatr. Cardiol. JGC.* 2012; 9 :305–317. doi: 10.3724/SP.J.1263.2012.02132.
- Ross Russell. (2011). Atherosclerosis – An Inflammatory Disease. *N.Engl.J.Med.* 199 340:115-126.
- Rudijanto Achmad. The Role of vascular Smooth Muscle Cells on the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Acta Medica Indonesiana.* Vol.XXXIX, 2007, 4: 86-91
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014;383:955-62.
- Schoen J Frederick. Blood Vessels. In: Kumar, Abbas, Fausto. Robbins and Cotran Pathologic Basis of disease. 7th ed. Elsevier Saunders, 2005. p.516- 524. 3.
- Souilhol C., Serbanovic-Canic J., Fragiadaki M., Chico TJ, Ridger V., Roddie H., Evans PC Respons endotel terhadap tekanan geser pada aterosklerosis: Peran baru gen perkembangan. *Nat. Rev. Cardiol.* 2010; 17 :52–63. doi: 10.1038/s41569-019-0239-5.
- Strydom HC, Chandler AB, Glagov S., Guyton JR, Insull W., Rosenfeld ME, Schaffer SA, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW Definisi lesi awal, bercak lemak, dan lesi intermediet aterosklerosis. Laporan dari Komite Lesi Vaskular Dewan Arteriosklerosis, American Heart Association. *Circulation.* 1994; 89 :2462–2478. doi: 10.1161/01.CIR.89.5.2462.
- Steffel J., Lüscher TF, Tanner FC Faktor Jaringan dalam Penyakit Kardiovaskular. *Sirkulasi.* 2006; 113 :722–731. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.567297
- Stone, N. J., Robinson, J. G., Lichtenstein, A. H., et al. (2014). "2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults." *Journal of the American College of Cardiology*, 63(25_part_B), 2889-2934.

- Takigawa M, Takahashi A, Kuwahara T, Okubo K, Takahashi Y, Watari Y, et al. Long-term follow-up after catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation: the incidence of recurrence and progression of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7:267-73.
- Ungvari Z., Parrado-Fernandez C., Csiszar A., de Cabo R. Mekanisme yang mendasari pembatasan kalori dan pengaturan rentang hidup: Implikasi terhadap penuaan vaskular. *Circ. Res.* 2008; 102 :519–528. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.107.168369.
- Whelton, P. K., Carey, R. M., Aronow, W. S., et al. (2018). "2017 ACC/AHA Hypertension Guidelines: A Summary of the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Hypertension Guidelines." *Journal of the American College of Cardiology*, 71(19), 2199-2268.
- Whelton, P. K., Carey, R. M., Aronow, W. S., et al. (2018). "2017 ACC/AHA Hypertension Guidelines: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines." *Hypertension*, 71(6), e13-e115.
- Yuniadi Y, Moqaddas H, Hanafy DA, Munawar M. Atrial fibrillation ablation guided with electroanatomical mapping system: a one year follow up. *Med J Indones.* 2010;19:172-8.
- Zhang B., Gu J., Qian M., Niu L., Zhou H., Ghista D. Korelasi antara analisis kuantitatif tegangan geser dinding dan ketebalan intima-media dalam perkembangan aterosklerosis pada arteri karotis. *Biomed. Eng. Online.* 2017; 16 :137. doi: 10.1186/s12938-017-0425-9.

