

**EVALUASI SONOGRAFI DAN EKHOGENSITAS PENEBALAN
KOMPLEKS INTIMA MEDIA ARTERI KAROTIS, SERTA hs-CRP
PADA PENDERITA PJK PEROKOK**

***AN EVALUATION ON SONOGRAPHY, ECHODENSITY OF
CAROTID ARTERY INTIMA MEDIA THICKNESS, AND hs-CRP IN
SMOKING PATIENTS OF CORONARY HEART DISEASE***

T E S I S

**Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Magister
dan Dokter Spesialis Radiologi**

Program Studi

Biomedik – Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu Radiologi

Disusun dan Diajukan oleh

F A I S A L

Kepada

**PASCASARJANA KEDOKTERAN
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU
(*COMBINED DEGREE*)
PROGRAM STUDI RADIOLOGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2012**

TESIS

**EVALUASI SONOGRAFI DAN EKHDENSITAS PENEHALAN
KOMPLEKS INTIMA MEDIA ARTERI KAROTIS, SERTA hs-CRP
PADA PENDERITA PJK PEROKOK**

Disusun dan diajukan oleh :

F a i s a l
Nomor Pokok : P1507209084

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis
pada tanggal 21 Februari 2012

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui :

Komisi Penasihat

Prof.Dr.dr. Bachtiar Murtala, Sp.Rad.(K)

Ketua

Prof.Dr.dr. Muhammad Ilyas,Sp.Rad.(K)

Anggota

Ketua Program Studi Biomedik,

Direktur Program Pascasarjana,

Prof.dr.Rosdiana Natzir,Ph.D

Prof.Dr.Ir.Mursalim,Msc

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Faisal
Nomor Pokok : P1507209084
Program Studi : Biomedik
Konsentrasi : Combined Degree – PPDS Radiologi

Menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa tesis yang saya tulis ini merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini merupakan hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Februari 2012
Yang menyatakan,

Faisal

DAFTAR ISI

| | Halaman |
|--|---------|
| HALAMAN JUDUL | i |
| LEMBAR PENGESAHAN | ii |
| PERNYATAAN KEASLIAN TESIS | iii |
| DAFTAR ISI | iv |
| PRAKATA | vi |
| ABSTRAK | x |
| DAFTAR TABEL | xii |
| DAFTAR SINGKATAN | xiii |
| DAFTAR LAMPIRAN | xiv |
| BAB I PENDAHULUAN | |
| 1.1. Latar Belakang Masalah | 1 |
| 1.2. Rumusan Masalah | 7 |
| 1.3. Tujuan Penelitian | 7 |
| 1.4. Manfaat Penelitian | 8 |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA | |
| Patogenesis Pembentukan Aterosklerosis | 10 |
| Rokok dan Metabolisme Nikotin | 16 |
| Komponen Rokok dan Disfungsi Vaskuler | 17 |
| Peran Inflamasi terhadap Proses Aterosklerosis | 19 |
| C-Reactive Protein (CRP) | 20 |
| High Sensitive-CRP (hs-CRP) | 22 |
| Hubungan CRP dan Plak Arteri Karotid | 23 |
| Ultrasonografi (USG) Arteri Karotis | 24 |
| Pengukurun Kompleks Intima Media | 26 |

| | | |
|----------------|---|----|
| | Ekshodensitas Plak | 29 |
| | Kerangka Teori | 33 |
| BAB III | KERANGKA KONSEP | |
| | 3.1. Bagan Hubungan Variabel Penelitian | 34 |
| | 3.2. Variabel Penelitian | 35 |
| | 3.3. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif | 35 |
| | 3.4. Hipotesis Penelitian | 38 |
| BAB IV | METODE PENELITIAN | |
| | 4.1. Desain Penelitian | 39 |
| | 4.2. Populasi dan Sampel | 39 |
| | 4.3. Metode Pengumpulan Data | 41 |
| | 4.4. Cara Pemeriksaan | 42 |
| | 4.5. Analisis Data | 46 |
| | 4.6. Tempat dan Waktu Penelitian | 46 |
| | 4.7. Alur Penelitian | 47 |
| BAB V | HASIL PENELITIAN | 48 |
| BAB VI | PEMBAHASAN | 55 |
| BAB VII | KESIMPULAN DAN SARAN | 60 |
| | DAFTAR PUSTAKA | 61 |
| | LAMPIRAN | |

PRAKATA

Puji syukur saya panjatkan ke hadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan hidayahNya sehingga saya dapat menyelesaikan tesis dengan judul **EVALUASI SONOGRAFI DAN EKHODENSITAS PENEBALAN KOMPLEKS INTIMA MEDIA ARTERI KAROTIS, SERTA hs-CRP PADA PENDERITA PJK PEROKOK** sebagai salah satu persyaratan dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Radiologi maupun Program Pendidikan Magister.

Saya menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan sehingga dengan segala kerendahan hati saya menerima kritik, saran dan koreksi dari semua pihak. Banyak kendala yang penulis hadapi dalam penyusunan tesis ini, namun berkat bantuan dan kerja sama dari berbagai pihak maka tesis ini dapat selesai pada waktunya.

Pada kesempatan ini pula saya ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang sedalam-dalamnya kepada:

1. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan Ketua Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah memberikan kesempatan kepada kami untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu di Bagian Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.
2. Prof.Dr.dr. Muhammad Ilyas,Sp.Rad(K) selaku Kepala Bagian Radiologi FK-Unhas sekaligus sebagai Komisi Penasihat / Pembimbing, atas segala arahan

dan bimbingan yang diberikan selama saya menjalani pendidikan di Bagian Radiologi serta atas segala arahan dan bimbingan selama penelitian hingga penyusunan dan penulisan karya akhir ini.

3. Prof.Dr.dr.Bachtiar Murtala, SpRad(K) selaku Ketua Komisi Penasehat, Pembimbing Utama dan Guru saya, atas segala arahan, nasehat dan bimbingan yang diberikan selama saya menjalani pendidikan di Bagian Radiologi serta atas segala arahan dan bimbingan selama penelitian hingga penyusunan dan penulisan karya akhir ini.
4. Prof. dr. dr. Ali Aspar M, Sp.PD, Sp.JP(K), FIHA dan Dr. dr. Arifin Seweng, MPH, atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan dan pelaksanaan penelitian, sampai dengan penyusunan tesis ini.
5. Prof.dr.Misbahuddin Adnan,Sp.Rad, Prof.dr.Arief Gella,Sp.Rad(Alm), dr.Frans Liyadi,Sp.Rad(K), dr.Nurlaily Idris,Sp.Rad(K), dr.Luthfi Attamimi,Sp.Rad., dr.Junus Baan,Sp.Rad., dr.Hasanuddin,Sp.Rad.Onk., dr.Sri Asriyani,Sp.Rad, dr.Mirna Muis,Sp.Rad, dr.Nikmatia Latief,Sp.Rad., dr.Dario Nelwan,Sp.Rad., dr.Isdiana Kaelan,Sp.Rad., dr.Amir,Sp.Rad., dr.M.Abduh,Sp.Rad., dr.Iskandar,Sp.Rad, dr.Achmad Dara,Sp.Rad., dr.Sri Mulyati,Sp.Rad., serta seluruh pembimbing dan dosen luar biasa dalam lingkup Bagian Radiologi FK-Unhas atas arahan dan bimbingan selama saya menjalani pendidikan.
6. Direksi beserta seluruh staf RS Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar atas kesempatan yang diberikan kepada kami untuk menjalani pendidikan di rumah sakit ini.

7. Kepala Instalasi Radiologi RS Dr. Wahidin Sudirohusodo beserta seluruh staf yang telah membantu dan memberikan kerja sama yang baik selama masa pendidikan dan penyelesaian tesis ini.
8. Bapak Bupati dan Direktur Rumah Sakit Mokopido Kabupaten Tolitoli yang telah memberikan ijin dan kesempatan kepada saya untuk menjalani pendidikan spesialis.
9. Kedua orang tua saya, Ayahanda Yahya Kanang dan Ibunda Halimah Karim yang telah mendidik dan membesarkan saya dengan tulus dan penuh kasih sayang, senantiasa memberikan dukungan serta mendoakan kebahagiaan dan kesuksesan saya.
10. Isteri saya tercinta, dr. Nur Cyntia Kornelius, atas segala kesabaran, pengertian dan doa tulusnya selama ini.
11. Terkhusus kepada anakku tersayang, Mohammad Khanza yang senantiasa sabar, memberikan hiburan, menghilangkan segala kelelahan dan kepenatan kala belajar dan menyelesaikan tugas-tugas.
12. Teman-teman angkatan 21, Leli, Olive, K' Echa, Imel, Icha, Rai, K' Ning, K' Dewi, Paulina, Agus, Upik, Metril, K' Zatri, K' Ilo, K' Sabri, K' Kahar, K' Ompe, Ratna, Masyita dan seluruh teman PPDS Radiologi Unhas serta semua yang telah banyak memberikan bantuan, motivasi dan dukungan kepada saya selama masa pendidikan dan penyelesaian tesis ini.
13. Saudara – saudara saya Hayati, Multazam, Faradilah, dan Ghazaly serta Saudara ipar saya Ruslan dan Wawan, yang senantiasa memberikan cinta dan kasih sayang, serta dukungan moril yang tak terhingga. Kemenakan – kemenakan saya Nunung, Lala, Alika.

14. Kepada semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, yang telah memberi bantuan baik moril maupun materiil, saya ucapkan terima kasih tak terhingga.

Melalui kesempatan ini pula saya haturkan permohonan maaf yang setulus-tulusnya atas segala kesalahan dan kekhilafan yang telah saya lakukan selama masa pendidikan sampai selesainya tesis ini.

Akhirnya saya berharap semoga tesis ini bermanfaat bagi kita semua dan dapat memberikan sumbangan bagi perkembangan ilmu pengetahuan khususnya di bidang Radiologi di masa yang akan datang. Semoga Allah SWT senantiasa menyertai dan meridhai setiap langkah pengabdian dan amal ibadah kita. Amin.

Makassar, Februari 2012

F a i s a l

ABSTRAK

FAISAL. *Evaluasi Sonografi dan Ekhodensitas Penebalan Kompleks Intima Media Arteri Karotis, serta hs-Crp pada Penderita PJK Perokok* (dibimbing oleh Bachtiar Murtala, Muhammad Ilyas, Frans Liyadi, Ali Aspar, Arifin Seweng)

Penelitian bertujuan menganalisis hubungan antara hs-CRP dengan penebalan dan ekhodensitas kompleks intima media (KIM) arteri karotis pada penderita PJK perokok.

Penelitian dilakukan terhadap 52 pasien PJK perokok yang telah menjalani angiografi koroner. Pemeriksaan meliputi pengukuran hs-CRP dan evaluasi ketebalan serta ekhodensitas KIM arteri karotis menggunakan ultrasonografi dan komputerisasi. hs-CRP merupakan penanda risiko terjadinya penyakit kardiovaskuler.

Hasil penelitian menunjukkan kadar hs-CRP ≤ 10 mg/L yang berisiko terjadinya penyakit kardiovaskuler sebanyak 33 sampel (63.46%) dengan KIM arteri karotis kedua sisi yang menebal. Kadar hs-CRP > 10 mg/L yang tidak berisiko terjadinya penyakit kardiovaskuler ada 16 sampel (30.76%) dengan KIM arteri karotis kanan yang menebal dan 15 sampel (28.84%) dengan KIM arteri karotis kiri yang menebal. Pada kadar hs-CRP ≤ 10 mg/L yang berisiko terjadinya penyakit kardiovaskuler sebanyak 32 sampel (61.53%) dengan ekhodensitas KIM arteri karotis kedua sisi yang hipoekhoik. Kadar hs-CRP > 10 mg/L yang tidak berisiko terjadinya penyakit kardiovaskuler ada 16 sampel (30.76%) dengan ekhodensitas KIM arteri karotis kedua sisi yang hipoekhoik. Berdasarkan hasil uji statistik ditemukan tidak ada hubungan yang bermakna antara kadar hs-CRP, penebalan dan ekhodensitas KIM arteri karotis.

Kata kunci : hs-CRP, ekhodensitas, intima , karotis

ABSTRACT

FAISAL. *An Evaluation On Sonography, Echodensity of Carotid Artery Intima Media Thickness, and hs-Crp in Smoking Patients of Coronary Heart Disease* (supervised by Bachtiar Murtala, Muhammad Ilyas, Frans Liyadi, Ali Aspar, Arifin Seweng)

The aim of research is to find out the relationship between hs-CRP concentration as the risk sign of occurrence of cardiovascular disease and echo density of carotid intimamedia thickness (CIMT) in patients of coronary heart disease.

The research was conducted to 52 smoking patients of coronary heart disease who have undergo coronary angiography. The examination involved the measurement of hs-CRP, thickness evaluation, and carotid intima media thickness using ultrasonography and computerization.

The result of the research reveals that hs-CRP level ≤ 10 mg/L is risky for the occurrence of cardiovascular disease with 33 samples (63.46%) in which carotid intima media thickness (CIMT) in both sides becomes thick. The level of hs-CRP >10 mg/L is not risky for the occurrence of cardiovascular disease with 16 samples (30.76%) in which carotid intima media thickness (CIMT) in right side becomes thick, and carotid intima media thickness (CIMT) in left side with 15 samples (28.84%) also becomes thick. The level of hs-CRP ≤ 10 mg/L is risky for the occurrence of cardiovascular disease with samples 32 (61.53%) in which echo density of carotid intima media thickness (CIMT) is hypoechoic in both sides. The level of hs-CRP >10 mg/L is not risky for the occurrence of cardiovascular disease with 16 samples in which echo density of carotid intima media thickness (CIMT) is hypoechoic in both sides. Based on the results of statistic test there is no no significant correlation between hs-CRP level and thickness and echo density of carotid intima media thickness (CIMT).

Key-word : hs-CRP, echo density, CIMT, carotid

DAFTAR TABEL

Tabel 1 : Karakteristik sampel

Tabel 2 : Distribusi sampel berdasarkan umur, kadar hs-CRP, ketebalan dan ekhodensitas KIM

Tabel 3 : Hubungan hs-CRP dengan ketebalan KIM arteri karotis komunis kanan

Tabel 4 : Hubungan hs-CRP dengan ketebalan KIM arteri karotis komunis kiri

Tabel 5 : Hubungan hs-CRP dengan ekhodensitas KIM arteri karotis komunis kanan

Tabel 6 : Hubungan hs-CRP dengan ekhodensitas KIM arteri karotis komunis kiri

DAFTAR SINGKATAN

| Singkatan | Keterangan |
|--------------------------------|--|
| AF | Amaurosis Fugax |
| AHA | American Heart Assosiation |
| ASE | American Society of Echocardiography |
| BMI | Body Mass Index |
| CABG | <i>coronary arteri bybass grafting</i> |
| CRP | C-Reactive Protein |
| GSM | Gray Scale Median |
| HDL | High Desity Lipoprotein |
| hs-CRP | High Sensitive C-reactive Protein |
| IL-6 | <i>Interleukin-6</i> |
| KIM | Kompleks Intima Media |
| LDL | Low Density Lipoprotein |
| mg/L | Miligram per liter |
| MHz | Megahertz |
| NO | Nitric Oxide |
| PJK | Penyakit Jantung Koroner |
| TIA | Transcient Ischemic Attack |
| TNF-α | <i>Tumor Necrosis Factor-α</i> |
| USG | Ultrasonografi |
| WHO | World Health Organization |

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 : Informed Consent

Lampiran 2 : Curriculum Vitae

Lampiran 2 : Keterangan kelayakan etik (*ethical clearance*)

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG MASALAH

Berdasarkan laporan organisasi kesehatan dunia, angka kematian akibat penyakit kardiovaskular diperkirakan akan meningkat jadi 17.5 juta hingga 20 juta pada 2015 (WHO, 2008). Selain itu, penyakit ini di Asia lebih sering menyerang yang berusia lebih muda ketimbang di negara – negara belahan Barat. Hampir separuh dari mereka yang meninggal karena penyakit kronis, termasuk penyakit jantung dan stroke, berada dalam usia produktif, yakni 15 – 69 tahun.

Penyakit jantung koroner (PJK) adalah penyakit jantung yang disebabkan penyempitan atau stenosis arteri koroner karena terjadinya aterosklerosis pada dinding arteri, baik disertai gejala klinis atau tanpa gejala sekalipun.¹

Aterosklerosis merupakan kondisi sistemik berupa penebalan dinding dan penyempitan lumen arteri yang utamanya terjadi pada arteri elastika, seperti aorta dan arteri karotis, serta arteri muskularis besar maupun sedang. Manifestasi klinis utama aterosklerosis selain penyakit kardiovaskuler seperti penyakit jantung koroner (PJK) adalah stroke dan penyakit vaskuler perifer, dengan tingkat keparahan yang bervariasi.^{2,3}

Saat ini aterosklerosis merupakan penyebab kematian utama di negara maju dan diperkirakan kurang dari 25 tahun mendatang akan pula menjadi penyebab utama kematian di negara berkembang seiring dengan perubahan pola diet, gaya hidup dan meningkatnya prevalensi perokok usia muda. Faktor risiko utama adalah merokok sigaret, diet tinggi lemak, hipertensi, diabetes mellitus dan riwayat penyakit dalam keluarga.⁴⁻⁶

Diantara resiko mayor tersebut, data WHO 2005 menyebutkan bahwa kematian akibat merokok mencapai 400.000 orang per tahun dan pada tahun 2025 angka tersebut diperkirakan akan mencapai 10 juta kematian.⁶⁻⁸

Dahulu proses aterogenesis hanya dikenal sebagai proses yang diakibatkan oleh akumulasi lipid pada dinding arteri. Berdasarkan penelitian ditemukan bahwa proses aterogenesis lebih dari sekedar akumulasi lipid, melainkan bahwa lesi aterosklerotik mencerminkan suatu rangkaian respon molekular dan selular spesifik yang dapat digambarkan sebagai suatu kondisi inflamasi.⁹

Penelitian menunjukkan bahwa aterosklerosis merupakan penyakit yang dinamik dan progresif, yang diakibatkan oleh kombinasi disfungsi endotel dan inflamasi. Endotel vaskular mampu bereaksi terhadap perubahan tekanan hemodinamik dan bereaksi dengan melepaskan berbagai senyawa vasoaktif. Homeostasis vaskular dijaga melalui keseimbangan antara *endothelium-derived relaxing factors* dan *endothelium-derived contracting factors*.

Gangguan pada keseimbangan faktor-faktor ini yang dimediasi oleh inflamasi dan faktor risiko kardiovaskular tradisional akan menyebabkan mudah terjadinya atheroma pada pembuluh darah.⁹

Inflamasi kronis berkontribusi secara signifikan terhadap morbiditas dan mortalitas pada pasien dengan penyakit jantung koroner. Dari beberapa studi diketahui bahwa proses inflamasi memegang peranan penting dalam pathogenesis penyakit kardiovaskuler. Proses inflamasi terlibat dalam perlukaan sel endotel, disfungsi endotel, pengerahan sel inflamasi, proliferasi sel otot polos, akumulasi lipid serta mempengaruhi terbentuknya *vulnerable plaque*.¹⁰⁻²

Proses inflamasi melibatkan penanda proinflamasi seperti *Interleukin-6 (IL-6)* dan *Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α)* yang menginduksi sintesis *hepatic reaktan fase akut* seperti CRP yang merupakan penanda risiko kardiovaskular dan faktor penanda independen.¹⁰⁻⁵

Mediator inflamasi berperan pada inisiasi, progresi, dan koyaknya plak aterosklerotik. Penanda-penanda (markers) proses inflamasi dan aterogenesis dapat memberikan informasi mengenai risiko individu untuk mengalami penyakit kardiovaskular. C-Reactive Protein (CRP) adalah salah satu faktor risiko yang dapat memicu disfungsi endotel melalui gangguan pada produksi dan bioaktivitas nitric oxide (NO).⁹

Korelasi antara aterosklerosis arteri karotis dan penyakit jantung koroner sudah tidak dapat dipungkiri karena aterosklerosis dianggap menjadi suatu penyakit sistemik. Hal itu sudah dilaporkan bahwa pasien di Jepang yang menjalani *coronary arteri bybass grafting (CABG)* karena PJK yang berat mempunyai insiden stenosis karotis yang tinggi.⁵

Metode intervensi dan non intervensi secara luas digunakan untuk mendeteksi aterosklerosis. Arteri karotis adalah target pencitraan penilaian non invasif terhadap morfologi dinding pembuluh darah pada penyakit aterosklerosis. Hal ini sebabkan ukuran arteri karotis yang relatif besar, posisinya yang superfisial dekat permukaan kulit, serta letaknya yang terisolasi dari struktur yang bergerak seperti jantung, sehingga prosedur pemeriksaan pada arteri karotis lebih mudah dilakukan.¹⁵⁻⁶

Pengukuran Kompleks Intima Media (KIM) arteri karotis dalam penelitian kedokteran banyak mengalami peningkatan sejak pertengahan tahun 1990an. *American Heart Assosiation (AHA)* merekomendasikan pengukuran KIM sebagai metode paling baik untuk identifikasi aterosklerosis. Hal ini disebabkan kualitas penebalan tunika intima media merupakan petanda awal terjadinya aterosklerosis. KIM juga digunakan sebagai petanda untuk mengevaluasi regresi dan progresi aterosklerosis pada penyakit kardivaskuler.^{15,17}

Dalam suatu penelitian yang dilakukan di Jepang oleh *Shuzou Tanimoto dkk* dan dipublikasikan tahun 2005, ditemukan prevalensi stenosis arteri karotis yang tinggi pada pasien penyakit jantung koroner di Jepang sama seperti di negara-negara barat, dan skrining stenosis arteri karotis disarankan pada pasien dengan PJK khususnya pasien tua dengan beberapa penyempitan pembuluh darah jantung.¹⁸

Dalam kaitannya dengan penebalan kompleks intima media arteri karotis, terdapat penelitian lain tentang karakteristik plak arteri karotis. Dipaparkan pada penelitian tersebut bahwa temuan plak arteri karotis yang hipoechoic pada USG memiliki tendensi yang lebih untuk memberikan manifestasi klinis (AF, TIA, stroke). Walaupun hasil penelitian tersebut telah dipromosikan, namun *Tegos TJ et al* menegaskan bahwa karakteristik penebalan kompleks intima media dan plak arteri karotis komunis tetap menjadi kontroversial dengan tidak adanya kriteria standar dalam penggunaan alat USG dan proses scanning. Beberapa faktor yang kemudian berhubungan dengan visualisasi misalnya *operator-dependent* dalam mengevaluasi gambaran *ultrasonic* plak.^{17,19}

Kendala tersebut telah terselesaikan berkat bantuan analisis komputer yang objektif, kuantitatif dan *operator-independent* dalam penilaian echotexture plak. Dalam rangka mengurangi variabilitas pada proses komputerisasi ini (penyetingan alat USG, scan dan image yang diolah dengan komputer). *Elatrozi et al* mengajukan

kriteria standar tertentu dan metode berbasis komputer dengan tujuan menormalisasikan gambar digital plak karotid. Metode ini bertujuan untuk memfasilitasi komparabilitas karakteristik *ultrasonic* jaringan plak karotis.²⁰⁻¹

Banyak penelitian melaporkan hubungan antara KIM dengan adanya dan beratnya aterosklerosis. Telah pula dibuktikan bahwa keadaan dinding arteri karotis mencerminkan keadaan dinding arteri karotis, sehingga penebalan kompleks intima media arteri karotis atau terdapatnya plak pada arteri karotis dapat dipakai sebagai jendela terdapatnya aterosklerosis pada pembuluh darah jantung.^{15,17}

Keterikatan antara rokok dan terjadinya aterosklerosis yang dideteksi dengan penentuan ketebalan KIM dan terbentuknya plak, melalui proses inflamasi yang ditandai oleh petanda inflamasi hs-CRP belum banyak diteliti.

Sehingga diperlukan pengetahuan tentang peranan hs-CRP sebagai petanda proses inflamasi dan petanda risiko kardiovaskular terhadap proses terjadinya aterosklerosis, dimana pemeriksaan sonografi penebalan kompleks intima media arteri karotis dan ekhodensitas plak dianggap memiliki peran dalam penilaian derajat aterosklerosis.

1.2 RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian di atas maka dirumuskan pertanyaan penelitian: Apakah ada hubungan antara hs-CRP dengan sonografi penebalan kompleks intima media dan ekhodensitas plak arteri karotis pada penderita PJK perokok ?

1.3 TUJUAN PENELITIAN

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara hs-CRP dengan sonografi penebalan kompleks intima media dan ekhodensitas plak arteri karotis pada penderita PJK perokok.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Menilai sonografi penebalan kompleks intima media arteri karotis pada penderita PJK perokok.
- b. Menilai ekhodensitas plak arteri karotis dengan metode berbasis komputer pada penderita PJK perokok.
- c. Membandingkan rerata ukuran sonografi penebalan kompleks intima media arteri karotis dengan hs-CRP pada penderita PJK perokok.
- d. Membandingkan ekhodensitas plak arteri karotis dengan hs-CRP pada penderita PJK perokok.

1.4 MANFAAT PENELITIAN

1.4.1 Manfaat untuk penulis

Penelitian ini sebagai salah satu persyaratan dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu (*Combined Degree*) Program Studi Radiologi.

1.4.2 Manfaat untuk instansi dan lembaga

- a. Apabila terbukti penebalan kompleks intima media dan ekhodensitas plak arteri karotis berhubungan dengan kejadian PJK pada perokok beresiko tinggi yang ditandai oleh petanda inflamasi kardiovaskular hs-CRP, maka akan mempermudah tenaga medik dalam mengidentifikasi lebih dini proses aterosklerosis melalui pemeriksaan ultrasonografi yang non invasif pada kelompok perokok yang beresiko tinggi terjadi komplikasi kardiovaskular.
- b. Mengaplikasikan metode berbasis komputer dalam menilai ekhodensitas plak arteri karotis.

1.4.3 Manfaat untuk pengembangan ilmu

- a. Memberikan informasi ilmiah mengenai peran B-mode ultrasound dalam menilai adanya aterosklerosis arteri koroner jantung berdasarkan penebalan kompleks intima media dan ekhodensitas plak arteri karotis.
- b. Mengetahui peran hs-CRP sebagai salah satu petanda resiko timbulnya aterosklerosis arteri karotis komunis dan arteri koroner jantung pada kelompok perokok.
- c. Data penelitian ini sebagai acuan untuk penelitian lebih lanjut mengenai aterosklerosis pada arteri – arteri besar lainnya dalam kaitannya dengan perokok.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

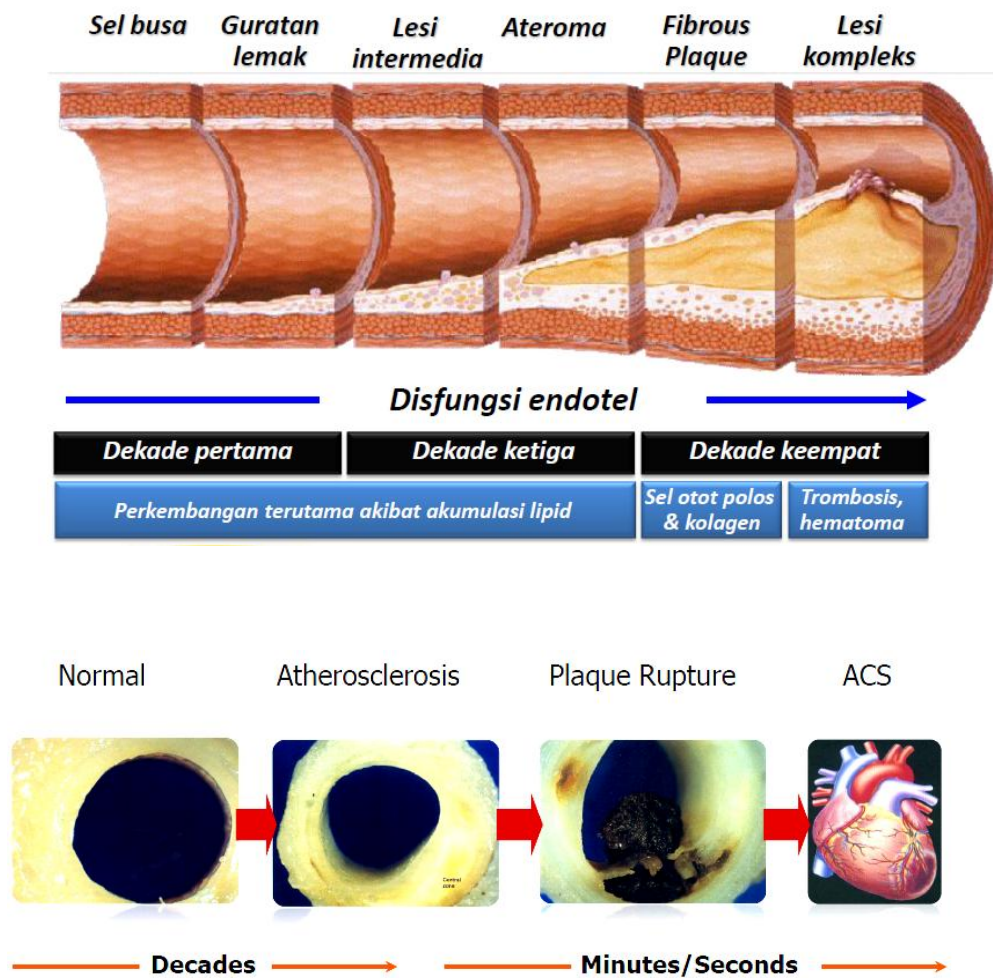
Patogenesis pembentukan aterosklerosis

Trombosis adalah pembentukan suatu massa abnormal di dalam sistem peredaran darah makhluk hidup yang berasal dari komponen – komponen darah. Massa abnormal itu disebut trombus dan bila terlepas dari dinding pembuluh darah disebut embolus. Berdasarkan komposisinya trombus dapat dibedakan atas 3 jenis, yaitu *white thrombus* yang biasanya terdapat di arteri dan terutama terdiri dari trombosit, *red thrombus* yang ditemukan di vena terutama terdiri dari fibrin dan eritrosit, serta *mixed thrombus* yang komposisinya merupakan gabungan *white thrombus* dan *red thrombus*. Komposisi suatu trombus dipengaruhi oleh kecepatan aliran darah di tempat trombus itu terbentuk. Pada umumnya trombus yang banyak mengandung trombosit terbentuk di daerah dengan aliran darah yang cepat, sedangkan trombus yang banyak mengandung eritrosit dan fibrin terbentuk di daerah stasis.²²

Proses pembentukan trombus dalam arteri selanjutnya disebut aterosklerosis. Aterosklerosis diawali pada masa kanak-kanak dan bermanifestasi secara klinis pada usia menengah dan lanjut. Proses ini terutama mengenai arteri – arteri berukuran sedang, yaitu arteri koronaria, karotis, basilar, vertebral, iliaka, femoralis, dan sebagainya. Arteri-arteri yang besar, seperti aorta biasanya mengalami aneurisma sebagai

penyulit. Pada umumnya arteri yang paling berat terkena ialah arteri koronaria.

Proses aterosklerosis terbentuk dalam intima arteri. Ateroma yang tumbuh cukup besar akan menonjol ke dalam lumen arteri dan menyebabkan stenosis pada arteri tersebut.



Gambar 3. Ilustrasi waktu pembentukan aterosklerosis ²³

Dalam fase pertumbuhannya, lesi – lesi aterosklerosis dibagi menjadi:

a) *Fatty streak*

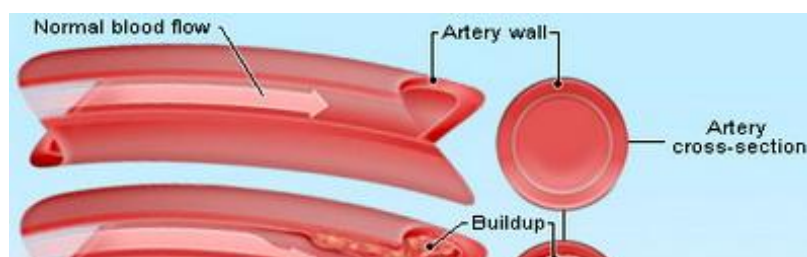
Lesi ini mulai tumbuh pada masa kanak-kanak, makroskopik berbentuk bercak berwarna kekuningan dan terdiri dari sel-sel yang disebut *foam cells*. Sel-sel ini ialah sel-sel otot polos dan makrofag yang mengandung lipid, terutama dalam bentuk *ester cholesterol*.

b) *Fibrous plaque*

Lesi ini berwarna keputihan dan sudah menonjol ke dalam lumen arteri. *Fibrous plaque* berisi sejumlah besar sel-sel otot polos dan makrofag yang berisi kolesterol dan ester kolesterol, di samping jaringan kolagen dan jaringan fibrotik, proteoglikan, dan timbunan lipid dalam sel-sel jaringan ikat. *Fibrous plaque* biasanya mempunyai *fibrous cap* yang terdiri dari otot – otot polos dan sel – sel kolagen. Di bagian bawah *fibrous plaque* terdapat daerah nekrosis dengan debris dan timbunan *ester cholesterol*.

c) *Complicated lesion*

Lesi ini merupakan bentuk lanjut dari ateroma yang disertai kalsifikasi, nekrosis, trombosis, dan ulserasi. Dengan membesarnya ateroma, dinding arteri menjadi lemah, sehingga menyebabkan oklusi arteri.



Gambar 1. Ilustrasi patogenesis aterosklerosis.
Dikutip dari kepustakaan 24

Hingga kini patogenesis aterosklerosis masih merupakan teori. Ada dua teori yang kini banyak dianut:

1) *Response-to-injury hypothesis*

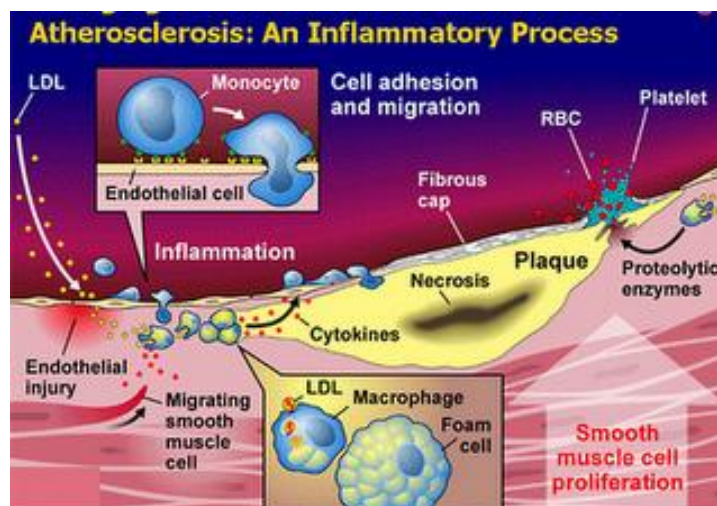
Dalam hipotesis ini peranan endotel dianggap yang terpenting, yaitu sebagai *barrier* dan pelindung dinding arteri. Bila terjadi *injury* terhadap endotel, maka kerusakan fungsi endotel menyebabkan terpacunya aterogenesis.

Proses kerusakan pembuluh darah dimulai dari disfungsi endotel, inflamasi (peradangan), oksidasi, dan pembentukan thrombus.

Disfungsi Endotel. Endotel adalah lapisan bagian dalam (tunica intima) pembuluh darah yang terdiri dari satu lapis sel dan jaringan elastik (terutama kolagen). Disfungsi endotel bisa terjadi akibat merokok, hipertensi, kelainan profil lipid (lemak darah), atau karena penyakit-

penyakit tertentu seperti diabetes. Disfungsi endotel akan memudahkan LDL menembus masuk ke dinding pembuluh darah melalui proses adhesi molekul.

Inflamasi. Di dalam dinding pembuluh darah, LDL akan menyebabkan terjadinya proses inflamasi (peradangan), yang ditandai dengan meningkatnya CRP (diperiksa di laboratorium sebagai indikator ada tidaknya inflamasi atau membaiknya pengobatan anti inflamasi). Karena inflamasi, terjadilah reaksi untuk menekan inflamasi tersebut oleh tubuh, yang ditandai oleh masuknya monosit ke dalam dinding pembuluh darah untuk mengejar LDL tersebut. Monosit yang bersifat sebagai macrofag akan mem-fagosit LDL yang menjadi penyebab inflamasi.

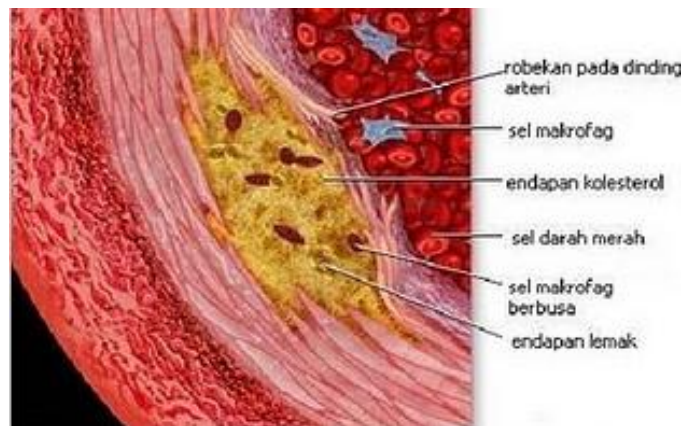


Gambar 2. Patogenesis aterosklerosis sebagai suatu proses inflamasi
Dikutip dari kepustakaan 4

Oksidasi. LDL yang difagosit oleh makrofag akan mengalami proses oksidasi, dan menyebabkan terjadinya sel busa (*Foam cell*). Proses inflamasi dan oksidasi (terutama pembentukan sel busa) yang terjadi di

dalam dinding pembuluh darah akan menyebabkan lapisan endotel terangkat sehingga terjadilah penyempitan pembuluh darah.

Pembentukan Trombus. Endotel yang terangkat akan makin meregang dan bila telah meregang maksimal, akan robek dan berdarah hingga terjadilah bekuan darah di dalam lumen (rongga) pembuluh darah. Penyempitan akibat LDL dan bekuan darah inilah yang disebut aterosklerosis.



Gambar 3. Ilustrasi terjadinya aterosklerosis.
Dikutip dari kepustakaan 24

Proses pembentukan aterosklerosis, dimulai dari disfungsi endotel, sudah dimulai sejak usia belasan tahun namun makin menghebat pada usia 30-40 tahun. Walaupun kadar lemak darah tetap normal, bisa dipastikan semua orang mengalami proses ini dengan derajat yang berbeda.

2) *Monoclonal hypothesis*

Dalam hipotesis ini diduga bahwa asal mula atheroma ialah adanya satu set otot polos yang mengalami proliferasi seperti halnya neoplasma.

Rokok dan Metabolisme Nikotin

Rokok terdiri dari dua komponen utama : fase gas dan fase tar. Fase tar mengandung nikotin yang merupakan bahan adiktif dari asap rokok. Tar sendiri mengandung banyak zat kimia, antara lain : benzena dan benzo(a)pyrene. Adapun fase gas mengandung karbon monoksida, amonia, dimetilnitrosamin, formaldehida, hidrogen sianida dan akroiein.^{25,26}

Rokok yang dihisap terdiri dari *main stream* (aliran utama) dan *side stream* (aliran samping). Aliran utama adalah asap yang masuk ke dalam mulut seorang perokok. Aliran samping adalah asap yang dipancarkan dari ujung rokok yang dibakar. Asap rokok yang ada di lingkungan adalah kombinasi antara asap aliran samping (85%) dan fraksi kecil dari asap rokok aliran utama yang dihembuskan keluar oleh perokok (15%). Asap rokok aliran samping mengandung konsentrasi komponen gas toksik yang relatif tinggi, dibandingkan dengan asap rokok aliran utama. Nikotin adalah komponen fase tar yang merupakan bahan adiktif dari asap rokok.²⁵

Nikotin adalah suatu *highly lipid – soluble alkaloid*, yang akan menguap saat rokok dinyalakan, membentuk droplet yang asapnya dihisap oleh perokok, kemudian diserap oleh tubuh dan sampai ke otak dalam waktu 10 – 19 detik, dan selanjutnya menstimulasi sistem syaraf

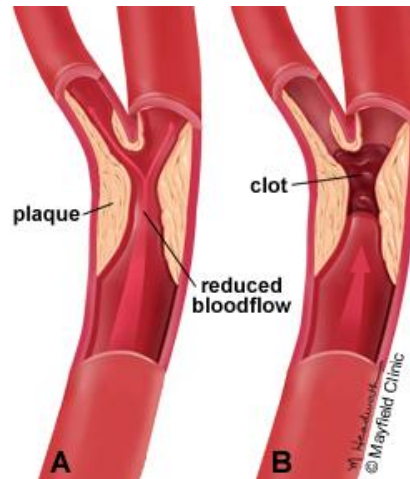
pusat, meningkatkan denyut jantung dan tekanan darah yang akhirnya mengakibatkan jantung memerlukan lebih banyak oksigen.²⁷

Nikotin dinaktifasi menjadi kotinin melalui kerja enzim CYP2A6 yang mengkatalisis sekitar 85 - 90% reaksi biotransformasi ini. Metabolisme nikotin menjadi kotinin melalui dua tahap yang melibatkan enzim *cytochrome* P450 (CYP450) dan *aldehyde oxidase*. Nikotin dieliminasi terutama oleh metabolisme di hati melalui C-oksidasi menjadi kotinin sebagai metabolit utamanya. Nikotin mempunyai waktu paruh yang relatif singkat yaitu sekitar 2 jam, sedangkan kotinin dapat mencapai 15 – 20 jam. Oleh karenanya kotinin merupakan penanda keterpaparan nikotin yang lebih stabil dibandingkan nikotin.^{3,28}

Komponen Rokok dan Disfungsi Vaskuler

Dalam rokok terkandung ribuan komponen, namun hanya sebagian kecil dari komponen ini yang sudah diisolasi. Karbon monoksida (CO) adalah salah satu komponen yang dahulu dianggap bertanggung jawab terhadap terjadinya aterosklerosis, namun beberapa data terakhir tidak menguatkan dugaan ini. Nikotin adalah komponen dalam rokok yang paling banyak diteliti yang mempengaruhi fungsi vasodilatasi endotel. Dari beberapa penelitian *in vitro* ditemukan bahwa nikotin berhubungan dengan penurunan ketersediaan NO yang merupakan vasodilator utama yang berasal dari sel endotel. Penelitian Barua dkk menunjukkan bahwa penurunan avabilitas NO baik yang berasal dari *human umbilical*

endothelial cells (HUVECs) dan *human coronary artery endothelial cells* melalui perubahan ekspresi dan aktifitas sintesa NO endotel.^{25,29}



Gambar 4. Plak aterosklerosis arteri karotis kummunis
Dikutip dari kepustakaan 30

Saat ini radikal bebas yang dimediasi stres oksidatif juga diyakini berperan terhadap terjadinya aterosklerosis. Reaksi antara radikal bebas, seperti *superoxide* dengan NO, tidak hanya menurunkan ketersediaan NO tapi juga membentuk *peroxynitrite* yang menguatkan stres oksidatif seluler. Meningkatnya stres oksidatif dan hilangnya fungsi protektif NO mempengaruhi keseimbangan antara proaterogenik dan protrombotik.²⁵

Peran Inflamasi Terhadap Proses Aterosklerosis

Aterosklerosis merupakan proses patologik yang ditandai oleh pembentukan neointima dan akumulasi lipid. Inflamasi menyertai semua fase terjadinya aterosklerosis, mulai saat inisiasi sampai terlepasnya plak dan terjadinya komplikasi. Proses inflamasi terlibat dalam perlukaan sel endotel, disfungsi endotel, pengerahan sel inflamasi, proliferasi sel otot polos dan akumulasi lipid, sehingga dapat dikatakan aterosklerosis merupakan penyakit inflamasi vaskuler.⁹

Leukosit adalah sel utama pada proses inflamasi. Terdapat bukti yang signifikan peranan leukosit dan eksaserbasinya pada kejadian aterosklerosis. Pertama, leukosit adalah komponen utama dalam proses aterosklerosis. Interaksi antara sel endotel dan leukosit yang menyebabkan perlukaan dan disfungsi endotel diyakini merupakan langkah awal terjadinya aterosklerosis. Kedua, akumulasi leukosit pada dinding pembuluh darah mengakibatkan fagositosis lipid sehingga terbentuk sel busa. Ketiga, leukosit berinteraksi dengan sel-sel otot polos menyebabkan proliferasi sel-sel otot polos. Leukosit juga sangat berperan terhadap ketidakstabilan dan rupturnya plak. Infeksi yang mengakibatkan jumlah dan aktifitas leukosit, baik pada sirkulasi maupun dinding pembuluh darah berperan penting dalam terjadinya aterosklerosis dan komplikasi yang ditimbulkannya.¹¹

Disfungsi endotel memicu proses inflamasi yang akan menghasilkan komponen-komponen inflamasi, yaitu leukosit, chemokine, cytokine dan ekspresi *cellular adhesion molecules*. Aktifasi dan

degranulasi leukosit menghasilkan pelepasan enzim myeloperoksidase (MPO) yang akan menyebabkan neointimal hyperplasia yang pada akhirnya akan menyebabkan penebalan tunika intima.^{12,31}

Proses inflamasi yang terus berlanjut akan mengakibatkan terbentuknya sel busa melalui adhesi dan infiltrasi monosit ke dalam tunika intima yang berdiferensiasi menjadi makrofag yang akan menfagositosis kolesterol. Penumpukan sel-sel busa akan membentuk inti lipid (*lipid core*) dalam tunika intima yang dikenal sebagai *plaque formation*.²⁷

C-Reactive Protein (CRP)

CRP adalah protein yang dapat mempresipitasi berbagai ligan spesifik antara lain fosfokolin pada dinding sel pneumokokus. Selain itu, CRP juga dapat mengaktifasi jalur komplemen klasik, menstimulasi fagositosis, dan berikatan dengan reseptor imunoglobulin.⁹

CRP pada awalnya diketahui diproduksi oleh hati sebagai respon terhadap sitokin inflamasi. Sel epitel dari saluran nafas dan ginjal juga dapat memproduksi CRP pada kondisi tertentu. Sel-sel neuronal juga mampu menyintesis reaktan fase akut yang terlibat dalam penyakit neurodegeneratif seperti penyakit Alzheimer. Sel otot polos arteri koroner manusia dapat menyintesis CRP akibat stimulasi sitokin inflamasi. Sel lemak (adiposit) juga dapat menyintesis CRP setelah distimulasi oleh sitokin inflamasi dan resistin.⁹

CRP yang dibuat lalu dikeluarkan ke dalam aliran darah. CRP beredar dalam darah selama 6-10 jam setelah proses inflamasi akut dan destruksi jaringan. Kadarnya memuncak dalam 48-72 jam. Seperti halnya uji laju endap darah (*erythrocyte sedimentation rate*, ESR), CRP merupakan uji non-spesifik tetapi keberadaan CRP mendahului peningkatan LED selama inflamasi dan nekrosis lalu segera kembali ke kadar normalnya.³²

CRP merupakan salah satu dari beberapa protein yang sering disebut sebagai protein fase akut dan digunakan untuk memantau perubahan-perubahan dalam fase inflamasi akut yang dihubungkan dengan banyak penyakit infeksi dan penyakit autoimun. Beberapa keadaan dimana CRP dapat dijumpai meningkat adalah radang sendi (*rheumatoid arthritis*), demam rematik, kanker payudara, radang usus, penyakit radang panggul (*pelvic inflammatory disease*, PID), penyakit Hodgkin, SLE, infeksi bakterial. CRP juga meningkat pada kehamilan trimester akhir, pemakaian alat kontrasepsi intrauterus dan pengaruh obat kontrasepsi oral.³²

Tes CRP seringkali dilakukan berulang-ulang untuk mengevaluasi dan menentukan apakah pengobatan yang dilakukan efektif. CRP juga digunakan untuk memantau penyembuhan luka dan untuk memantau pasien paska bedah, transplantasi organ, atau luka bakar sebagai sistem deteksi dini untuk kemungkinan infeksi.³²

Peningkatan konsentrasi CRP yang rendah dapat dikaitkan dengan risiko perkembangan penyakit kardiovaskular. Pasien dengan konsentrasi

CRP antara 1-3 mg/l memiliki risiko intermediate, sementara konsentrasi 3-10 mg/l memiliki risiko tinggi. Bila konsentrasi > 10 mg/l belum tentu memiliki risiko penyakit kardiovaskular tinggi karena konsentrasi yang tinggi tersebut biasanya disebabkan oleh adanya infeksi aktif atau proses autoimun. Selain memiliki risiko tinggi terkena penyakit kardiovaskular, pasien dengan konsentrasi CRP plasma sebesar 3-10 mg/l juga berisiko terkena sindrom metabolik dan kanker kolon.⁹

High sensitive-CRP (hs-CRP)

hsCRP dan CRP merupakan pemeriksaan yang bertujuan sama yaitu menentukan konsentrasi CRP pada tubuh. Perbedaannya terletak pada sensitivitasnya dimana hsCRP memiliki batas sensitivitas analitik yang jauh lebih rendah yaitu 0,1 mg/l.⁹

Uji ini dapat mendeteksi inflamasi yang terjadi akibat pembentukan plak aterosklerotik pada pembuluh arteri koroner. hsCRP merupakan uji laboratorium yang sangat sensitif untuk risiko penyakit kardiovaskuler. Uji ini sering dilakukan bersama-sama dengan tes profil lipid (kolesterol, trigliserid, HDL, LDL). Nilai hsCRP positif jauh lebih rendah daripada nilai standar CRP serum sehingga uji ini menjadi lebih berguna dalam mendeteksi risiko penyakit jantung koroner (*coronary heart disease*, CHD), stroke, dan penyakit arteri perifer.³²

Pada umumnya hs-CRP dikelompokkan menjadi dua, yaitu kelompok dengan risiko terjadinya penyakit kardiovaskuler (≤ 10 mg/L) dan kelompok yang tidak berisiko terjadinya penyakit kardiovaskuler /

infeksi (> 10 mg/L). Kemudian *American Heart Association* dan *US Centers for Disease Control and Prevention* menetapkan pembagian kelompok dengan risiko terjadinya penyakit kardiovaskuler (≤ 10 mg/L) sebagai berikut:³²

- Risiko rendah : kurang dari 1,0 mg / L
- Risiko rata-rata : 1,0-3,0 mg / L
- Risiko tinggi : di atas 3,0 mg / L

Nilai-nilai tersebut hanya merupakan bagian dari proses evaluasi untuk penyakit kardiovaskuler. Tambahan faktor-faktor risiko yang perlu dipertimbangkan adalah peningkatan kadar kolesterol, LDL, trigliserida, dan glukosa. Selain itu, merokok, tekanan darah tinggi (hipertensi), dan diabetes juga meningkatkan tingkat risiko.³²

Hubungan CRP dan Plak Arteri Karotid

Krupinski dkk menunjukkan bahwa plak karotid yang berpotensi koyak merupakan jenis plak yang aktif secara biokimia dan mengekspresikan CRP dan berbagai penanda inflamasi lainnya. Pada plak ini, CRP berlokasi terutama di area neointimal yang kaya akan sel-sel inflamasi dan microvessel. Khera dkk menunjukkan bahwa keterkaitan antara konsentrasi CRP yang lebih tinggi dan kejadian kardiovaskular mencerminkan komposisi, morfologi, dan stabilitas plak.⁹

Penentuan intima-media thickness (IMT) arteri karotid merupakan metode evaluasi yang mudah dan non invasif pada kondisi aterosklerosis

karotid dini dan bersifat independen terhadap risiko stroke serta penyakit kardiovaskuler.⁹

Ultrasonografi (USG) Arteri Karotis

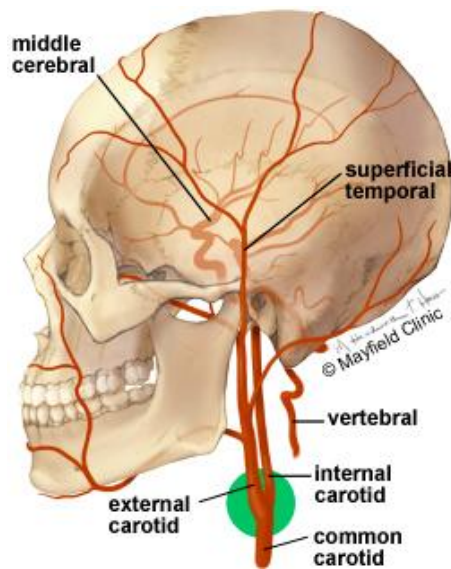
Konsensus Mannheim dan Konsensus American Society of Echocardiography (ASE) tentang penebalan intima media arteri karotis, merekomendasikan pengukuran intima media arteri karotis pada penderita yang beresiko terhadap penyakit kardiovaskular.³³

Teknik pencitraan USG telah berkembang ke tahap dimana arteri-arteri superfisial dapat dicitrakan secara non invasif, cepat dan dengan resolusi tinggi. Pencitraan USG dapat menampilkan visualisasi dinding arteri pada tiap tahapan aterosklerosis, dari normal sampai terjadinya oklusi arteri total. Arteri karotis menjadi pilihan pengukuran KIM dibanding arteri lainnya disebabkan letak arteri karotis sangat superfisial, tanpa ada struktur tulang yang menutupi dan bayangan udara yang menghalangi, serta jauh dari struktur yang bergerak, seperti jantung. USG karotis dapat mengevaluasi diameter lumen pembuluh darah, ketebalan kompleks intima media, dan menilai karakteristik plak serta perluasaannya.^{17,34-6}

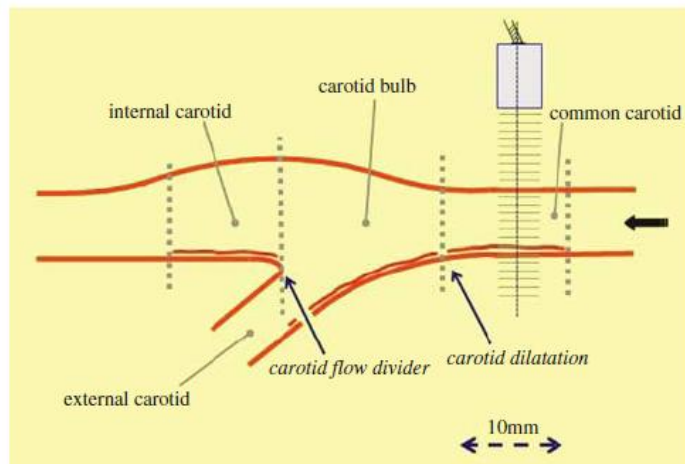
Untuk mengevaluasi arteri karotis digunakan pesawat USG B-mode resolusi tinggi dengan transduser linear 7-10 MHz. Transduser frekuensi tinggi ini dapat memperlihatkan detail anatomi vaskuler termasuk KIM.^{36,37}

Secara anatomis, arteri karotis komunis kanan dipercabangkan oleh truncus brachiocephalicus setinggi articulatio sternoclavicularis

kanan. Sedang arteri karotis kommunis kiri adalah cabang kedua dari arcus aortae yang masuk regio colli dan berada di sebelah dorsal articulatio sternoclavicula kiri. Arteri karotis kommunis berjalan vertikal masuk ke dalam trigonum caroticum dan setinggi tepi atau cartilago thyreoidea bercabang membentuk bifurcatio menjadi arteri carotis interna dan arteri carotis externus.



Gambar 5. Arteri karotis kommunis yang mempercabangkan arteri karotis kommunis eksterna dan interna. Tampak *bifurcatio* (lingkaran hijau). Dikutip dari kepustakaan 30

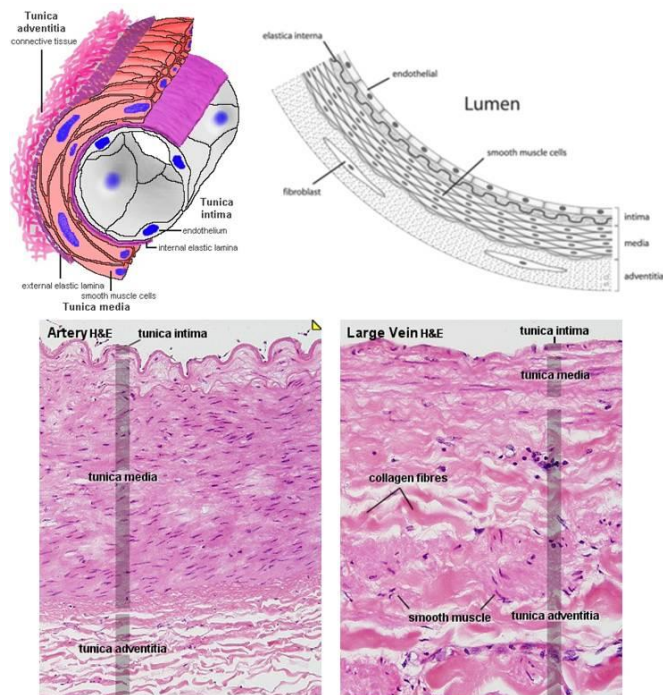


Gambar 6. Diagram skematik pemeriksaan USG arteri karotis (penampang longitudinal). Dikutip dari kepustakaan 38

Pengukuran Kompleks Intima Media

Secara histologis, dinding arteri terdiri dari tiga lapisan yaitu :

1. Lapisan intima (tunica interna), terdiri atas sel-sel endotel yang membatasi arteri dan merupakan satu-satunya bagian dinding pembuluh darah yang berinteraksi dengan komponen darah. Lapisan intima melindungi lapisan media dari komponen-komponen darah.
2. Lapisan media (tunica media), merupakan bagian otot dinding arteri dan terdiri atas sel-sel otot polos, kolagen dan elastis. Lapisan media bertanggung jawab atas kontraktilitas dan kerja pembuluh darah.
3. Lapisan adventisia (tunica externa), merupakan lapisan terluar dinding pembuluh darah dan terdiri atas sebagian sel-sel otot polos dan fibroblast. ^{4,39}



Gambar 7. Histologi arteri. Dikutip dari kepustakaan 43

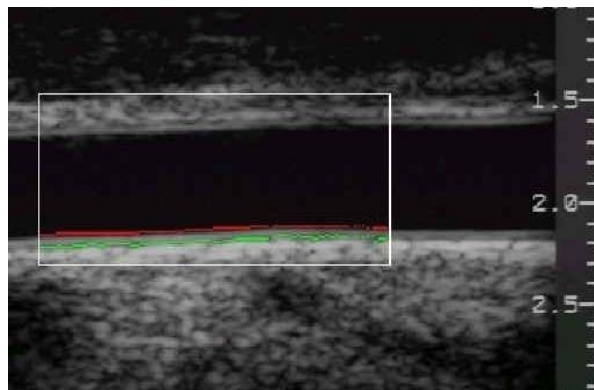
Pengukuran kompleks intima media arteri karotis dengan USG dimulai pada proyeksi transversal dan dilakukan pemeriksaan sepanjang alur arteri karotis servikal. Dimulai dari daerah supraklavikular ke arah *cranial* sampai *angulus mandibula*. Bulbus karotis tampak sebagai pelebaran arteri karotis interna dekat bifurkasio.³⁷

Proyeksi longitudinal arteri karotis normal memperlihatkan lapisan dinding karotis sebagai dua garis ekhogenik yang sejajar, dipisahkan oleh daerah hypoekhoik atau anekhoik. Ekho pertama membatasi lumen pembuluh darah dengan tunika intima, ekho kedua menggambarkan pertemuan tunika media-adventisia. Intima media adalah zona anekhoik atau hypoekhoik antara garis – garis ekhoik. Jarak antara dua garis ekhoik dan dipisahkan oleh daerah hipo ekhoik disebut sebagai kompleks intima media (KIM).^{36,37}

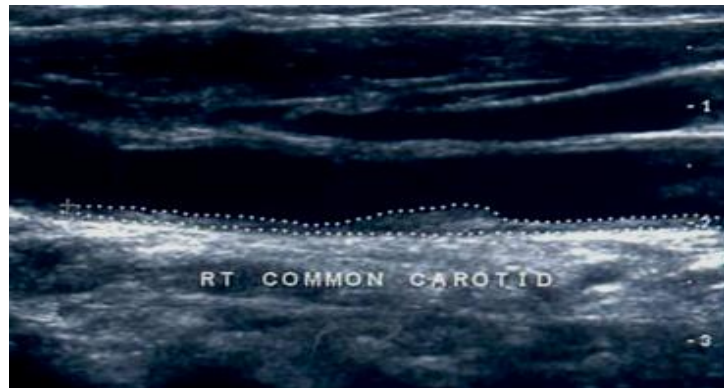
Wendelhag dkk (1992) menyatakan, pengukuran ketebalan KIM arteri karotis bisa dilakukan pada ukuran *near wall* maupun *far wall*, tetapi *near wall* KIM kadang lebih sulit dicitrakan karena struktur ekhogeni ekho kompleks adventisia mengaburkannya.⁴⁰

Wong dkk (1993) dan Wikstrand dkk (1992) membuat kesimpulan bahwa hanya *far wall* KIM yang dapat diukur secara akurat dengan USG karotis.^{41,42}

Terdapatnya lesi pada lapisan dalam pembuluh darah arteri ditetapkan berdasarkan adanya kelainan ketebalan dinding arteri, bentuk lesi (penonjolan ke dalam lumen, hilangnya keselarasan dengan tepi arteri sekitar, tepi arteri yang kasar) serta tekstur (ekho) lebih tinggi dari sekitarnya.^{33,43}



Gambar 8. Pengukuran KIM pada *far wall* arteri karotis.
Dikutip dari kepustakaan 2



Gambar 9. Penebalan KIM disertai terbentuknya plak pada Arteri Karotis Komunis. Dikutip dari kepustakaan 45

Dari penelitian yang telah dilakukan, didapatkan variasi ketebalan KIM pada individu normal diantaranya, Salonen JT (2004) mendapatkan tebal KIM pada subyek normal adalah $< 0,7$ mm. Demircan dkk (2007) menyatakan tebal KIM normal $< 0,95$ mm sedangkan Coskun dkk (2009) menyatakan penebalan KIM $> 1,0$ mm merupakan keadaan abnormal dan ini merupakan perubahan paling awal aterosklerosis. Adapun Maarifat NN (2005) mendapatkan rerata ketebalan KIM pada kelompok usia 20-30 tahun adalah $0,4$ cm.^{17,41}

Ekhodensitas Plak

Plak adalah dilatasi fokal dengan penonjolan ke dalam lumen, terdiri dari deposit kalsium atau kombinasi kalsium dan non kalsium dengan ketebalan $>50\%$ dari sisi sekitar atau penebalan $\geq 1,5$ mm.⁴⁴

Plak aterosklerosis mengandung infiltrate inflamasi, yaitu : monosit, makrofag, limfosit T dan *foam cell*. Instabilitas plak aterosklerosis tidak hanya berhubungan dengan derajat stenosis tapi juga dengan

ekhogenitas plak. Ultrasonografi dapat memberikan informasi penting tentang komponen materi anekhoik maupun ekhogenik. Material ekhogenic merefleksikan signal ultrasound dengan kuat, contohnya jaringan fibrous dan deposit kalsium sedangkan material anekhoik kurang merefleksikan signal ultrasound, contohnya darah dan lemak. Dari beberapa penelitian telah dibuktikan bahwa plak anekhoik lebih banyak menyebabkan gejala neurovaskuler dibanding plak ekhogenik.³⁵

Penilaian plak arteri karotis harus dievaluasi dengan lebih hati-hati dan ditentukan luasannya, lokasi, kontur permukaan serta tekstur plak tersebut. Tekstur plak di klasifikasikan menjadi plak homogen dan plak heterogen. Plak homogen struktur ekhonya seragam dan permukaanya halus. Plak heterogen, struktur ekhonya kompleks dan terdapat satu atau lebih area hypoekhoik fokal. Plak ulserasi pada USG terlihat sebagai area anekhoik dalam plak yang keluar ke permukaan tanpa ada ekho antara lumen dan area anekhoik tersebut.^{35,44}

Gray Weale dkk (1998) membuat klasifikasi plak berdasarkan 4 tipe, yaitu:³⁵

1. Dominan hypoekhoik plak dengan ekhogenic *cap* yang tipis.
2. Sebagian hypoekhoik dengan area ekhogenic minimal.
3. Dominan ekhogenic dengan area hypoekhoik minimal.
4. Ekhogenic / hypoekhoik homogen.

Berdasarkan klasifikasi ini, telah dilakukan penelitian dan didapatkan bahwa frekuensi gejala cerebrovascular lebih banyak terdapat

pada plak tipe 1 dan 2 (*vulnerable plaque*) sedangkan tipe 3 dan 4 (*stable plaque*) lebih bersifat asimptomatik.⁴⁵

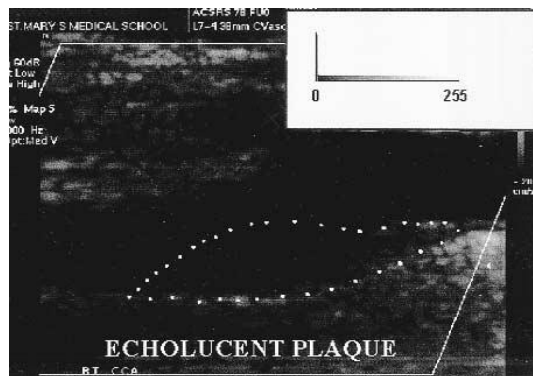
Namun karakteristik plak arteri karotis komunis tetap menjadi kontroversial dengan tidak adanya kriteria standar dalam penggunaan alat USG dan proses scanning. Beberapa faktor yang kemudian berhubungan dengan visualisasi misalnya *operator-dependent* dalam mengevaluasi gambaran ultrasonic plak.



Gambar 10. Sonografi arteri karotis.
Dikutip dari kepustakaan 46

Kendala tersebut telah terselesaikan berkat bantuan analisis komputer yang objektif, kuantitatif dan *operator-independent* dalam penilaian ekhotexture plak. Dalam rangka mengurangi variabilitas pada proses komputerisasi ini (penyetingan alat USG, scan dan gambar yang diolah dengan komputer). *Elatrozi et al* mengajukan kriteria standar tertentu dan metode berbasis komputer dengan menormalisasikan gambar digital penebalan kompleks intima media ataupun plak arteri karotis. Metode ini bertujuan untuk memfasilitasi penilaian karakteristik penebalan kompleks intima media arteri karotis.⁴⁵

Aspek plak yang dinilai dengan menggunakan metode berbasis komputer adalah ekhodensitas. Ekhodensitas adalah hasil konversi gambar ultrasonografi plak menjadi nilai GSM (*Gray Scale Median*) dengan skala 0 – 255 yang merupakan hasil analisa komputer (*Corel PHOTO-PAINT X5-SP2 version 15.2.0.661 Corel Corporation tahun 2010*) dari gambar plak yang diperoleh melalui proses pemeriksaan ultrasonografi arteri karotis.⁴⁵



Gambar 11. Plak hipoekhoik dengan ekhodensitas 0.
Dikutip dari kepustakaan 45

GSM merupakan salah satu fitur dari First Order Statistics dan mempresentasikan nilai median distribusi frekuensi *gray tones* dari pixel termasuk ROI (median ekholevel, GSM regio) dengan skala 255 *gray tones* (0 = *darkest tone*, hingga 255 = *brightest tone*). Fitur ini telah digunakan sebagai indeks dalam menggambarkan tingkat kecerahan dari ROI. Daerah yang hypoekhoik (gelap) dihubungkan dengan GSM yang cenderung mendekati angka 0, sedangkan daerah hyperekhoik (terang) dikaitkan dengan GSM yang cenderung mendekati angka 255.⁴⁵

KERANGKA TEORI

