

TESIS

**KORELASI KETEBALAN TUNIKA INTIMA MEDIA ARTERI FEMORALIS DAN ARTERI
KAROTIS BERDASARKAN ULTRASONOGRAFI DENGAN DERAJAT STENOSIS
ARTERI KORONER BERDASARKAN MSCT SCAN KARDIAK PADA PASIEN
PENYAKIT JANTUNG KORONER**

**THE CORRELATION BETWEEN TUNICA INTIMA MEDIA THICKNESS OF FEMORAL
AND CAROTID ARTERIES BASED ON ULTRASONOGRAPHY WITH STENOSIS
DEGREES OF CORONARY ARTERY BASED ON MSCT SCAN OF CARDIAC
IN CORONARY HEART DISEASE PATIENTS**

**RITA JUWITA
C112216209**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ILMU RADIOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

**KORELASI KETEBALAN TUNIKA INTIMA MEDIA ARTERI FEMORALIS DAN
ARTERI KAROTIS BERDASARKAN ULTRASONOGRAFI DENGAN DERAJAT
STENOSIS ARTERI KORONER BERDASARKAN MSCT SCAN KARDIAK PADA
PASIEN PENYAKIT JANTUNG KORONER**

TESIS

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Dokter Spesialis-1

Program Studi Ilmu Radiologi

Disusun dan Diajukan oleh

RITA JUWITA.

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ILMU RADIOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

LEMBAR PENGESAHAN

KORELASI KETEBALAN TUNIKA INTIMA MEDIA ARTERI FEMORALIS DAN ARTERI KAROTIS
BERDASARKAN ULTRASONOGRAFI DENGAN DERAJAT STENOSIS ARTERI KORONER BERDASARKAN
MSCT SCAN KARDIAK PADA PASIEN PENYAKIT JANTUNG KORONER

Disusun dan diajukan oleh :

RITA JUWITA.

Nomor Pokok : C112216209

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Radiologi
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal 23 Februari 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

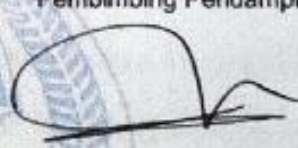
Pembimbing Utama



dr. Nikmatia Latief, Sp.Rad (K)

NIP. 19680908 199903 2 002.

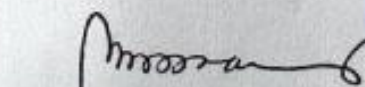
Pembimbing Pendamping



dr. Sri Aeriyan, Sp.Rad (K)M.Med.ED

NIP. 19721223 200212 2 001

Ketua Program Studi,



Dr. dr. Mirna Muis, Sp.Rad (K)

NIP. 19710908 200212 2 002

Dekan Fakultas Kedokteran



Prof. dr. Budu, Ph.D., Sp.M (K), M.Med.Ed

NIP. 19661231 199503 1 009

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : dr. Rita Juwita.

NIM : C112216209

Program Studi : Ilmu Radiologi

Jenjang : S2

Menyatakan dengan ini bahwa tesis dengan judul "Korelasi ketebalan tunika intima media arteri femoralis dan arteri karotis berdasarkan ultrasonografi dengan derajat stenosis arteri koroner berdasarkan MSCT Scan Kardiak pada pasien penyakit jantung koroner", adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 30 Maret 2021

Yang Menyatakan,



dr. Rita Juwita.)

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa atas kasih karuniaNya sehingga saya dapat menyelesaikan karya akhir ini yang berjudul **“Korelasi ketebalan tunika intima media arteri femoralis dan arteri karotis berdasarkan ultrasonografi dengan derajat stenosis arteri koroner berdasarkan MSCT Scan Kardiak pada pasien penyakit jantung koroner”**. Karya akhir ini disusun sebagai tugas akhir dalam Program Studi Dokter Spesialis-1 (Sp-1) Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Saya menyadari bahwa karya akhir ini masih sangat jauh dari sempurna sehingga dengan segala kerendahan hati saya mengharapkan kritik, saran dan koreksi dari semua pihak. Banyak kendala yang dihadapi dalam rangka penyusunan karya akhir ini, namun berkat bantuan berbagai pihak maka karya akhir ini dapat juga selesai pada waktunya.

Pada kesempatan ini pula saya ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada :

1. dr. Nikmatia Latief, Sp.Rad (K), selaku Ketua Komisi Penasehat
2. dr. Sri Asriyani, Sp.Rad (K). M.Med.Ed. selaku sekretaris Komisi Penasehat
3. Dr.dr.Burhanuddin Bahar,MSc, selaku Anggota Komisi Penasehat
4. Dr.dr.Muzakir Amir, SpJP (K) selaku Anggota Komisi Penasehat
5. Prof. Dr. dr. Bachtiar Murtala, Sp.Rad (K) selaku Anggota Komisi Penasehat

Atas segala arahan, bimbingan dan bantuan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan, pelaksanaan selama penelitian hingga penyusunan dan penulisan sampai dengan selesainya karya akhir ini. Serta ucapan terima kasih atas segala arahan, nasehat dan bimbingan yang telah diberikan selama saya menjalani pendidikan di Bagian Radiologi FK UNHAS ini.

Pada kesempatan ini pula saya ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan saya kepada :

1. Rektor Universitas Hasanuddin, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Ketua TKP-PPDS FK UNHAS, Ketua Konsentrasi PPDS Terpadu FK UNHAS dan Direktur Program Pasca sarjana Universitas Hasanuddin yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu di Bagian Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makasar.
2. dr. Sri Asriyani, Sp.Rad(K) M.Med Ed selaku Kepala Bagian Departemen Radiologi Universitas Hasanuddin, Dr.dr.Mirna Muis,Sp.Rad (K) selaku Ketua Program Studi Ilmu Radiologi Universitas Hasanuddin, dr. Rosdianah M.Kes. Sp.Rad selaku Kepala Instalasi Radiologi RS. Dr. Wahidin Sudirohusodo, Dr. dr. Mirna Muis, Sp.Rad(K) selaku Kepala Instalasi RS. Universitas Hasanuddin, Prof.Dr,dr.Muhammad Ilyas,SpRad(K),dr. Nurlaily Idris, Sp.Rad(K), dr. Junus Baan, Sp.Rad(K), dr. Luthfy Attamimi, Sp.Rad, dr. Dario Nelwan, Sp.Rad,

dr. Rafika Rauf, Sp.Rad, serta seluruh pembimbing dan dosen luar biasa dalam lingkup Bagian Radiologi FK-UNHAS atas arahan dan bimbingan selama saya menjalani pendidikan.

3. Direksi beserta seluruh staf RS Dr. Wahidin Sudirohusodo Makasar dan RSUPTN Makasar atas kesempatan yang diberikan kepada kami untuk menjalani pendidikan di rumah sakit ini.
4. Para staf Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, staf Administrasi Bagian Radiologi FK UNHAS, dan Radiografer Bagian Radiologi RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makasar atas bantuan dan kerja samanya
5. Kepada keluarga saya, suami terkasih Emil Takeshy Sampetoding, anak terkasih Edgar Xavier Sampetoding dan Rafella Jenica Sampetoding, kedua orang tua saya terkasih ayahhanda Sudarto dan ibunda Endang Sri Subekti, mertua terkasih saya Enos Sampetoding dan Elis Bara dengan tulus dan penuh kasih sayang senantiasa memberikan dukungan, bantuan dan selalu mendoakan saya
6. Kepada Kakak saya Krisna Yanti dan Sriyana, Adik saya Mentari Setiawati dan Bastian serta keponakan saya Kresya Aura Dewanti, Antonio Banderas dan Andhika serta segenap keluarga besar yang lainnya atas dukungan, bantuan dan doanya.

7. Teman terbaik angkatan Januari 2017 serta seluruh teman PPDS Radiologi lainnya yang telah banyak memberikan bantuan, motivasi dan dukungan kepada saya selama masa pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.
8. Kepada semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, yang telah memberikan bantuan baik moril maupun materil secara langsung maupun tidak langsung, saya ucapkan terima kasih.

Melalui kesempatan ini pula perkenankan saya mengucapkan mohon maaf sebesar-besarnya atas segala kesalahan dan kekhilafan saya baik disengaja maupun tidak kepada semua pihak selama menjalani pendidikan ini.

Saya berharap semoga karya akhir ini bermanfaat bagi kita semua dan dapat memberikan sumbangan bagi perkembangan Ilmu Radiologi di masa yang akan datang. Semoga Tuhan Yang Maha Esa senantiasa melimpahkan Kasih karunia-Nya serta membalas budi baik kepada semua pihak yang telah memberikan dukungannya.

Makassar, 26 Maret 2021



Rita Juwita.

ABSTRAK

RITA JUWITA. *Korelasi Ketebalan Tunika Intima Media Arteri Femoralis dan Arteri Karotis Berdasarkan Ultrasonografi dengan Derajat Stenosis Arteri Koroner Berdasarkan MSCT Scan Kardiak pada Pasien Penyakit Jantung Koroner* (dibimbing oleh Nikmatia Latief dan Sri Asriyani).

Penelitian ini bertujuan menganalisis korelasi nilai ketebalan tunika intima (*intima media thickness* – IMT) arteri femoralis dan arteri karotis menggunakan ultrasonografi dengan derajat stenosis arteri koroner menggunakan MSCT Scan Kardiak pada pasien penyakit jantung koroner.

Penelitian dilaksanakan di Departemen Radiologi RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar selama Juli hingga Desember 2020. Sampel penelitian sebanyak 32 pasien. Metode analisis data yang digunakan adalah uji korelasi Spearman's rho dan uji regresi linear.

Hasil penelitian menunjukkan adanya korelasi antara ketebalan tunika intima (IMT) arteri femoralis ($p=0,000$, $r=0,725$) dengan derajat stenosis arteri koroner. Semakin tebal tunika intima arteri femoralis, semakin tinggi derajat stenosis arteri koroner. Terdapat korelasi antara ketebalan tunika intima (IMT) arteri karotis ($p=0,011$, $r=0,445$) dengan derajat stenosis arteri koroner. Semakin tebal tunika intima arteri karotis, semakin tinggi derajat stenosis arteri koroner.

Kata kunci: penyakit jantung koroner, MSCT, kardiak, *intima medi thickness*



ABSTRACT

RITA JUWITA. *The Correlation between Tunica Intima Media Thickness of Femoral and Carotid Arteries based on Ultrasonography with Stenosis Degrees of Coronary Artery based on MSCT Scan of Cardiac in Coronary Heart Disease Patients* (supervised by Nikmatia Latief and Sri Asryani).

The research aims to analyse the correlation between the intima tunica thickness value/intima media thickness (IMT) of the femoral and carotid arteries using the ultrasonography with the coronary artery stenosis degree using Cardiac MSCT Scan in the coronary heart disease patients.

The research was conducted the Radiological Department of Central General Hospital dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar from July to December 2020. Samples were as many as 32 patients. The data were analysed using rho Spearman's correlation test and Linear Regression test.

The research result indicates that there is the correlation between the intima tunica thickness (IMT) of the femoral artery ($p=0.0000$, $r=0.725$) and the coronary artery stenosis degree, the thicker the femoral artery intima tunica, the higher the coronary artery stenosis degree. There is the correlation between the intima tunica thickness (IMT) of carotid artery ($p=0.011$, $r=0.445$) and the coronary artery stenosis degree, the thicker the carotid artery intima tunica, the higher the coronary artery stenosis degree.

Key words: Coronary heart disease, Cardiac MSCT, intima media thickness



DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK.....	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR GRAFIK.....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
DAFTAR SINGKATAN.....	xviii

BAB I. PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang.....	1
I.2 Rumusan Masalah	4
I.3 Tujuan Penelitian	4
I. 3. 1 Tujuan Umum.....	4
I. 3. 2 Tujuan Khusus	4
I.4 Hipotesis Penelitian	5
I.5 Manfaat Penelitian	5

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

II. 1 Definisi.....	7
II. 2 Epidemiologi.....	7
II. 3 Anatomi dan histologi pembuluh darah arteri.....	8

II. 3. A Anatomi arteri femoralis.....	8
II. 3. B Anatomi arteri karotis.....	10
II. 3. C Anatomi arteri koronaria.....	11
II. 3. D Histologi Pembuluh darah arteri.....	13
II.4. Mekanisme terjadinya atherosklerosis	16
II. 4. 1 Perkembangan atherosklerosis	16
II. 4. 2 Pathogenesis atherosclerosis.....	18
II. 4.2. A Peranan cedera endotel.....	18
II. 4.2. B Peranan sel otot polos pembuluh darah.....	21
II. 5 Atherosklerosis pada arteri koronaria dan kaitannya dengan penyakit Kardiovaskular.....	22
II. 6 Patogenesis atherosclerosis berdasarkan histologi.....	23
II. 7 Faktor resiko pada penyakit jantung koroner.....	26
II. 7. 1 Faktor-faktor resiko yang tidak dapat dimodifikasi.....	26
II. 7. 2 Faktor-faktor resiko yang dapat dimodifikasi.....	28
II. 8 Ultrasonografi arteri.....	31
II. 8. A Ultrasonografi arteri femoralis.....	32
II. 8. B Ultrasonografi arteri karotis.....	33
II. 9 Pengukuran IMT dengan menggunakan ultrasonografi.....	36
II.10 Derajat stenosis arteri koroner dengan menggunakan MSCT Scan Kardiak..	37

BAB III. KERANGKA PENELITIAN

A. KerangkaTeori	40
B. Kerangka Konsep.....	41

BAB IV. METODE PENELITIAN

IV. 1 Desain Penelitian.....	42
IV. 2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	42
IV. 3 Populasi Penelitian	42
IV. 4 Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	42
IV. 5 Perkiraan Besar Sampel.....	43
IV. 6 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	44
IV. 7 Identifikasi dan Klasifikasi Variabel	45
IV. 7. 1 Identifikasi variabel.....	45
IV. 7. 2 Klasifikasi variabel.....	45
IV. 8 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	45
IV. 9 Cara Kerja	47
IV. 9. 1 Alat dan bahan.....	47
IV. 9. 2 Cara kerja penelitian.....	48
IV. 10 Izin Penelitian dan <i>Ethical clearance</i>	53
IV. 11. Pengolahan dan analisis data.....	53
IV. 12 Alur penelitian.....	54

BAB V. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

V.1 Hasil Penelitian.....	55
V.2 Pembahasan	66

BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN

VI. 1 Kesimpulan.....	75
VI. 2 Saran.....	75
DAFTAR PUSTAKA.....	76

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Nilai rata-rata FIMT pada penelitian Zsuzsanna (2018).....	32
Tabel 2.2	Nilai normal CIMT pada laki-laki.....	36
Tabel 2.3	Nilai normal CIMT pada perempuan.....	36
Tabel 5.1	Distribusi sampel berdasarkan demografi.....	56
Tabel 5.2	Distribusi FIMT dan CIMT rata-rata secara keseluruhan.....	57
Tabel 5.3	Distribusi FIMT dan CIMT rata-rata berdasarkan jenis kelamin.....	58
Tabel 5.4	Distribusi FIMT rata-rata berdasarkan umur.....	59
Tabel 5.5	Distribusi CIMT rata-rata berdasarkan umur.....	59
Tabel 5.6	Distribusi derajat stenosis arteri koronaria secara keseluruhan dan jenis kelamin.....	60
Tabel 5.7	Distribusi Derajat Stenosis Arteri Koronaria dan Umur.....	61
Tabel 5.8	Korelasi antara FIMT dan CIMT dengan derajat stenosis arteri Koronaria.....	58

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Anatomi arteri femoralis.....	9
Gambar 2.	Anatomi arteri karotis	11
Gambar 3.	Anatomi arteri koronaria.....	13
Gambar 4.	Gambaran histologik lapisan-lapisan arteri.....	15
Gambar 5.	Gambaran histologik lapisan arteri elastik dan muscular.....	16
Gambar 6.	Patogenesis atherosclerosis pada penyakit jantung koroner.....	22
Gambar 7.	Contoh histologi tipe lesi atherosclerosis.....	24
Gambar 8.	Diagram faktor resiko yang menyebabkan atherosklerosis	30
Gambar 9.	Pengukuran IMT berdasarkan USG	31
Gambar 10.	Gambaran USG dari arteri femoralis.....	33
Gambar 11.	Gambaran USG dari arteri karotis	34
Gambar 12.	Contoh USG arteri femoralis dan karotis.....	35
Gambar 13.	Representasi skematis dari area pengukuran arteri karotis dan dan arteri femoralis	37
Gambar 14.	Hasil segmentasi arteri koronaria yang mengalami penyempitan	39

DAFTAR GRAFIK

Grafik 5.1 Hasil uji linearitas grafik scattred plot.....	63
---	----

DAFTAR LAMPIRAN

LAMPIRAN 1	SURAT REKOMENDASI PERSETUJUAN ETIK
LAMPIRAN 2	LEMBAR KUISIONER
LAMPIRAN 3	CURRICULUM VITAE

DAFTAR SINGKATAN

IMT = *Intima Media Thickness*

FIMT = *Femoral Intima Media Thickness*

CIMT = *Carotid Intima Media Thickness*

USG = *Ultrasonografi*

ASE = *American Society of Echocardiography*

CT = *Computed Tomography*

MRI = *Magnetic Resonance Imaging*

CFA = *Common Femoral Artery*

PJK = *Penyakit Jantung Koroner*

ACS = *Acute Coronary Syndrome*

AHA = *American Heart Association*

BSA = *Body Surface Area*

WISE = *Women's Ischemia Syndrome Evaluation*

HDL = *High Density Lipoprotein*

LDL = *Low Density Lipoprotein*

NO = *Nitric Oxide*

RISKESDAS = *Riset Kesehatan Dasar*

TNF = *Tumor Necrosis Factor*

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang

Penyakit jantung koroner adalah penyebab utama morbiditas dan mortalitas secara global. Aterosklerosis diyakini memiliki peran utama dalam patogenesis penyakit kardiovaskular yang melibatkan arteri berukuran besar dan sedang. (Themistocleous,2017)

Aterosklerosis adalah penebalan fokus dari lapisan tunika intima arteri akibat proses inflamasi selama bertahun-tahun, penyempitan luminal pada akhirnya akan mengarah pada kejadian klinis kardiovaskular. Aterosklerosis merupakan penyakit sistemik dan dapat ada di semua arteri di seluruh tubuh, termasuk arteri koroner, arteri karotis, dan femoralis. Bergantung pada lokalisasi anatomi oklusi, aterosklerosis akan menyebabkan infark miokard, infark serebral, atau iskemia tungkai. (Olvera,2019)

Ketebalan tunika intima-media (*Intima media thickness/IMT*) merupakan perubahan struktural pertama yang terdeteksi pada aterosklerosis, merupakan penanda pengganti yang penting pada aterosklerosis. (Simova,2015)

Pengukuran ketebalan *IMT* dapat dilakukan dengan B Mode ultrasonografi (USG) dan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI), walaupun banyak kelebihan dari MRI yang memiliki kemampuan untuk mencitrakan seluruh dinding arteri, termasuk dinding luar di mana plak terbentuk pada tahap paling awal, dan mengidentifikasi komponen plak.

Namun harus dipertimbangkan mengingat beberapa keterbatasan potensial dari teknik pencitraan ini. Dibandingkan dengan USG, MRI lebih mahal dan dapat membatasi penggunaannya sebagai alat skrining lini pertama untuk aterosklerosis asimtomatik. (RSNA,2018)

Pengukuran IMT arteri ekstrakoronar dengan B-Mode ultrasonografi semakin banyak digunakan untuk prediksi luas dan keparahan aterosklerosis koroner. (John, 2004)

Penelitian Khouryl et Al menunjukkan bahwa plak aterosklerotik pada arteri femoralis komunis mewakili prediktor penyakit yang lebih kuat daripada arteri karotis komunis dalam populasi 120 pasien dengan dugaan penyakit arteri koroner. (Pierleone,2016)

Penelitian Kirhmajer, ddk menunjukkan bahwa IMT arteri femoralis komunis merupakan metode noninvasif untuk menilai aterosklerosis subklinis. IMT femoral berkorelasi positif dengan kehadiran dan tingkat keparahan PJK.

Dalam sebuah penelitian post-mortem di Belanda mempelajari keberadaan plak aterosklerotik di area vaskular lainnya, seperti arteri femoralis. Untuk lebih meningkatkan kapasitas prediksi faktor risiko tradisional adalah area yang belum dipelajari, arteri femoralis adalah arteri yang paling sering terkena aterosklerosis di antara 5 situs pembuluh darah perifer, termasuk arteri karotis umum .

Penelitian Martin et all menunjukkan plak femoral mempunyai hubungan yang lebih kuat dengan faktor risiko kardiovaskular tradisional dengan skor kalsium koroner positif dari plaq pada carotis. (Marthin,2016)

Penggunaan MSCT Scan kardiak dengan kontras akhir-akhir ini semakin luas digunakan untuk mengidentifikasi adanya stenosis pada arteri koronaria. *Multi Sliced Computed Tomography* (MSCT) Scan kardiak non invasif ini merupakan suatu teknik pencitraan arteri koronaria yang menjanjikan dengan sensitivitas dan spesifitas untuk mendeteksi stenosis signifikan yaitu 94% dan 97%. (Mannan M et al, 2014)

MSCT Scan kardiak sekarang ini telah dilakukan sebagai modalitas pencitraan diagnostik untuk penilaian aterosklerosis koronaria. Berdasarkan panduan AHA (*American Heart Association*) tahun 2014 dinyatakan bahwa pasien dengan kemungkinan mengalami sindrom koroner akut dengan EKG normal, troponin kardiak normal dan tidak ada riwayat penyakit arteri koroner, pasien tersebut direkomendasikan untuk dilakukan pemeriksaan MSCT Scan kardiak. (Maffei E et al, 2016)

Penilaian ketebalan tunika intima media arteri femoralis dan arteri karotis berdasarkan USG yang berkaitan dengan derajat stenosis arteri koroner berdasarkan MSCT Scan kardiak pada pasien jantung koroner masih sangat terbatas di Indonesia dan belum pernah diteliti di departemen radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Penelitian ini diharapkan dengan pemeriksaan USG dari IMT arteri femoralis dan karotis dapat digunakan sebagai pemeriksaan yang aman, non invasif, cepat dan akurat dalam mendeteksi adanya aterosklerosis yang berkorelasi dengan stenosis arteri koroner.

I.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah diatas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut : Apakah terdapat korelasi antara ketebalan tunika intima-media arteri femoralis dan arteri karotis berdasarkan ultrasonografi dengan derajat stenosis arteri koroner berdasarkan MSCT Scan kardiak pada pasien penyakit jantung koroner.

I. 3 Tujuan Penelitian

I.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui korelasi antara ketebalan tunika intima media arteri femoralis dan arteri carotis berdasarkan ultrasonografi dengan derajat stenosis arteri koroner berdasarkan MSCT Scan kardiak pada pasien penyakit jantung koroner

I.3.2 Tujuan Khusus :

- a. Menentukan korelasi antara ketebalan tunika intima-media arteri femoralis berdasarkan ultrasonografi dengan derajat stenosis arteri koronaria berdasarkan MSCT scan kardiak

- b. Menentukan korelasi antara ketebalan tunika intima-media arteri karotis berdasarkan ultrasonografi dengan derajat stenosis arteri koronaria berdasarkan MSCT scan kardiak
- c. Menentukan ketebalan tunika intima media arteri femoralis atau arteri carotis yang paling berkorelasi dengan derajat stenosis arteri koroner berdasarkan MSCT scan kardiak pada pasien penyakit jantung koroner

I.4. Hipotesis Penelitian

Hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini adalah: ada korelasi antara ketebalan tunika intima media arteri femoralis dan arteri karotis berdasarkan ultrasonografi dengan derajat stenosis arteri koroner berdasarkan MSCT Scan kardiak pada pasien penyakit jantung koroner. Semakin tebal ketebalan tunika intima media arteri femoralis semakin tinggi derajat stenosis arteri koroner.

I.5. Manfaat Penelitian

- a. Memberikan informasi bahwa pengukuran ketebalan tunika intima media arteri karotis dan femoralis berdasarkan ultrasonografi merupakan deteksi dini munculya aterosklerosis
- b. Memberikan informasi ilmiah tentang ketebalan tunika intima-media arteri femoralis dan karotis yang paling berkorelasi dengan derajat stenosis arteri koroner

- c. Hasil penelitian ini dapat dijadikan acuan bagi klinisi dalam penanganan lanjut pasien penyakit jantung koroner
- d. Menjadikan USG dapat menjadi salah satu alat prediksi untuk mengetahui derajat stenosis arteri koroner
- e. Data penelitian ini dapat digunakan sebagai acuan untuk pengembangan penelitian lebih lanjut mengenai hubungan ketebalan tunika intima media arteri femoralis dan carotis dengan derajat stenosis pada pasien penyakit jantung koroner.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Definisi

Penyakit jantung koroner (PJK) adalah bentuk penyakit jantung yang paling umum. Ini adalah hasil dari perubahan ateromatosa pada pembuluh yang memasok jantung. PJK digunakan untuk menggambarkan berbagai gangguan klinis mulai dari aterosklerosis asimtomatik dan angina stabil hingga sindrom koroner akut (angina tidak stabil, NSTEMI, STEMI). (Olvera,2019)

II.2 Epidemiologi

World Health Organization (WHO) menyebutkan bahwa penyakit jantung koroner (PJK) menjadi salah satu masalah kesehatan dalam sistem kardiovaskular yang jumlahnya meningkat cepat dengan angka kematian 6,7 juta kasus. Peningkatan khususnya di negara-negara berkembang, salah satu diantaranya berada di Asia Tenggara. Angka kematian yang disebabkan oleh PJK mencapai 1,8 juta kasus pada tahun 2014, yang artinya PJK menjadi penyakit yang mematikan di kawasan Asia Tenggara salah satu negaranya adalah Indonesia (WHO, 2017).

Angka kematian yang disebabkan oleh PJK di Indonesia cukup tinggi mencapai 1,25 juta jiwa jika populasi penduduk Indonesia 250 juta jiwa (Kemenkes, 2014). Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018, angka kejadian penyakit jantung dan pembuluh darah semakin

meningkat dari tahun ke tahun. Setidaknya, 15 dari 1000 orang, atau sekitar 2.784.064 individu di Indonesia menderita penyakit jantung.

II.3 Anatomi dan histologi pembuluh darah arteri

II.3.A. Anatomi Arteri Femoralis

Arteri femoralis adalah pembuluh besar yang menyediakan darah beroksigen untuk struktur ekstremitas bawah dan sebagian ke dinding perut anterior.

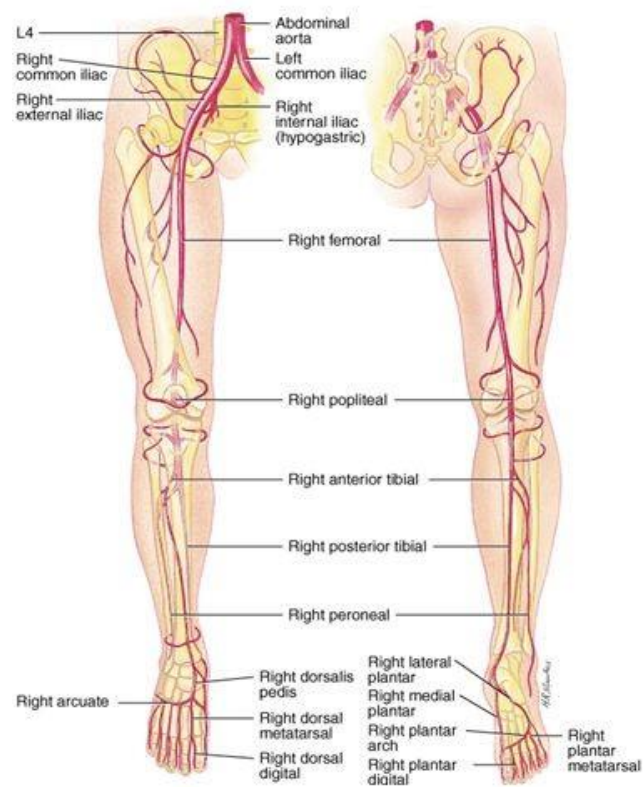
Arteri femoralis komunis terbentuk sebagai kelanjutan dari arteri iliaka eksterna di bawah level ligamentum inguinalis. Dua landmark tulang yang berguna untuk mengidentifikasi ligamentum inguinalis adalah spina iliaka anterior superior dan simfisis pubis. Arteri femoralis biasa rata-rata panjangnya sekitar 4 cm dan terletak tepat di depan kaput femoral. Panjang dan diameternya sangat bervariasi tergantung pada karakteristik seperti tinggi, berat, jenis kelamin dan etnis.

Arteri femoralis komunis mengeluarkan cabang femoralis yang dalam dan berlanjut sebagai arteri femoralis profunda. Arteri femoralis superfisial berlanjut secara distal ke tingkat adduktor hiatus di mana ia berakhir sebagai arteri poplitea. Arteri femoralis profunda berakhir sebagai arteri perforate di paha. (Weledji, 2017)

Arteri femoralis superfisial memainkan peran penting dalam memberikan darah beroksigen ke seluruh kaki bagian bawah. Sebelum memasuki saluran adduktor, itu mempercabangkan arteri genicular turun

yang memasok bagian lutut. Ketika arteri femoralis profunda melintasi kanal adduktor, arteri ini mengeluarkan cabang-cabang kecil pada otot-otot paha.(Weledji, 2017)

Dalam suatu penelitian didapatkan diameter rata-rata dan median untuk arteri femoralis komunis adalah 9,8 mm dan 9,7 mm pada subjek pria, 8,2 mm dan 8,2 mm pada subjek wanita (yaitu, tanpa perbedaan yang signifikan). Diameter arteri femoralis komunis meningkat dengan usia, baik selama pertumbuhan dan pada orang dewasa. Diameternya terkait tidak hanya dengan usia tetapi juga dengan *body surface area* (BSA) dan jenis kelamin, dengan subjek pria memiliki arteri yang lebih besar daripada subjek wanita.(Sandgreen,1999)



Gambar 2.1 Anatomi arteri femoralis (Tortora,2012)

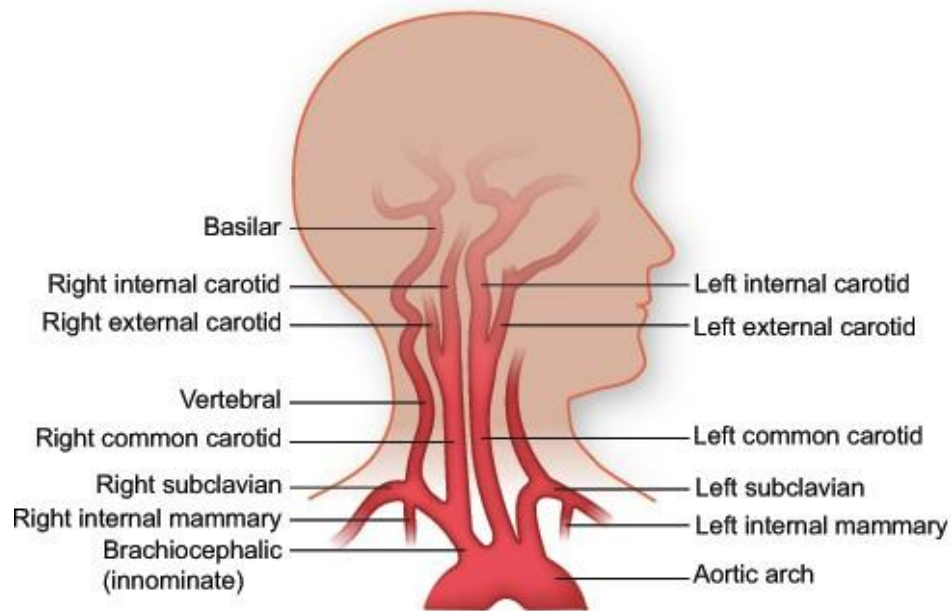
II.3.B. Anatomi Arteri Karotis

Arteri karotis adalah pembuluh darah primer yang memasok darah ke otak dan wajah. Arcus aorta mempercabangkan truncus brachiocephalicus (arteri innominata), arteri komunis sinistra dan arteri subclavia sinistra. Selanjutnya arteri innominata bercabang menjadi arteri subclavia dextra dan arteri karotis komunis dextra. Arteri karotis komunis mempunyai kaliber $6,3 \pm 0,9$ mm, berjalan vertikal masuk kedalam *trigonum caroticum*, berjalan di posterolateral kelenjar tiroid dan posterior otot sternocleidomastoideus. Bersama dengan vena jugularis interna dan nervus vagus, arteri karotis komunis dibungkus oleh *carotid sheath* dan setinggi tepi atas kartilago tiroid bercabang membentuk *bifurcatio* pada level corpus vertebra C4 menjadi arteri karotis interna dan arteri karotis eksterna. Ujung terminal arteri karotis komunis atau pangkal arteri karotis interna membentuk suatu pelebaran yang disebut sinus caroticus atau bulbus karotis. (Marrini *et al*, 2001)

Arteri karotis eksterna mempunyai lumen kecil : $4,1 \pm 0,6$ mm, terletak disebelah medioanterior dari arteri karotis interna. Arteri ini mempunyai banyak percabangan di regio colli dan fungsi utamanya adalah mensuplai darah pada struktur ekstrakranial.

Arteri karotis interna mempunyai lumen cukup besar : $4,8 \pm 0,7$ mm, berjalan vertical ke cranial melewati canalis caroticum masuk ke dalam cavum cranii. Arteri ini tidak memberi percabangan di regio colli. Arteri karotis interna dalam perjalanannya dibagi menjadi pars cervicalis, pars

sebagai arteri cerebri media, arteri cerebri anterior dan ramus communicans posterior . (Marrini *et al*, 2001)



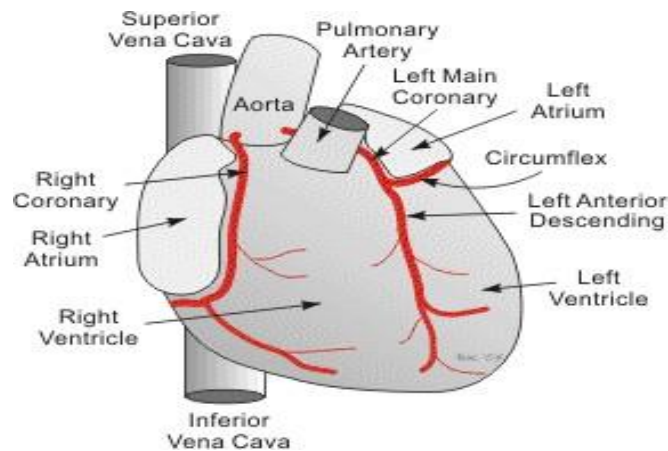
Gambar 2.2 Anatomi arteri karotis (Stepwards,2016)

II.3.C Anatomi Arteri Koronaria

Seluruh myocardium mendapat suplai darah dari arteri koronaria dextra dan arteri koronaria sinistra. Arteri koronaria dextra berpangkal pada sinus aorticus anterior (letak di depan), arteri koronaria sinistra berpangkal pada sinus aorticus posterior sinistra (letak di sebelah posterior kiri). Bentuk dari ostium arteri koronaria bulat atau oval dengan diameter yang bervariasi antara beberapa milimeter hingga 1,5 cm. Letak dari pangkal arteri koronaria membentuk sudut 90° dengan dinding aorta.

Arteri koronaria dextra memberi percabangan ramus marginalis, ramus transversus yang mengadakan anastomose dengan ramus circumflexus dari arteri koronaria sinistra, ramus descendens posterior (ramus interventricularis posterior) yang mengadakan anastomose dengan ramus descendens anterior yang dipercabangkan arteri koronaria sinistra, cabang kecil yang mensuplai conus arteriosus dan SA node.

Arteri koronaria sinistra bentuknya pendek, berukuran dari beberapa milimeter hingga 5 cm, berjalan di antara arteri pulmonalis dan auricula sinistra, bercabang dua (bifurcatio) membentuk ramus descendens anterior dan ramus circumflexus. Kadang arteri koronaria bercabang tiga (trifurcatio) membentuk ramus descendens anterior, ramus circumflexus dan ramus medianus yang berada di antara kedua cabang tersebut. Dari ramus descendens dipercabangkan ramus diagonalis. Di sebelah proximal percabangan ini terdapat cabang kecil yang mensuplai conus arteriosus dan mengadakan anastomose dengan cabang yang sama dari arteri koronaria dextra. Ramus circumflexus memberi suatu cabang disebut ramus marginalis (Marrini *et al*, 2001)



Gambar 2.3 . Anatomi arteri coronari (pandangan anterior) (Tortora, 2012)

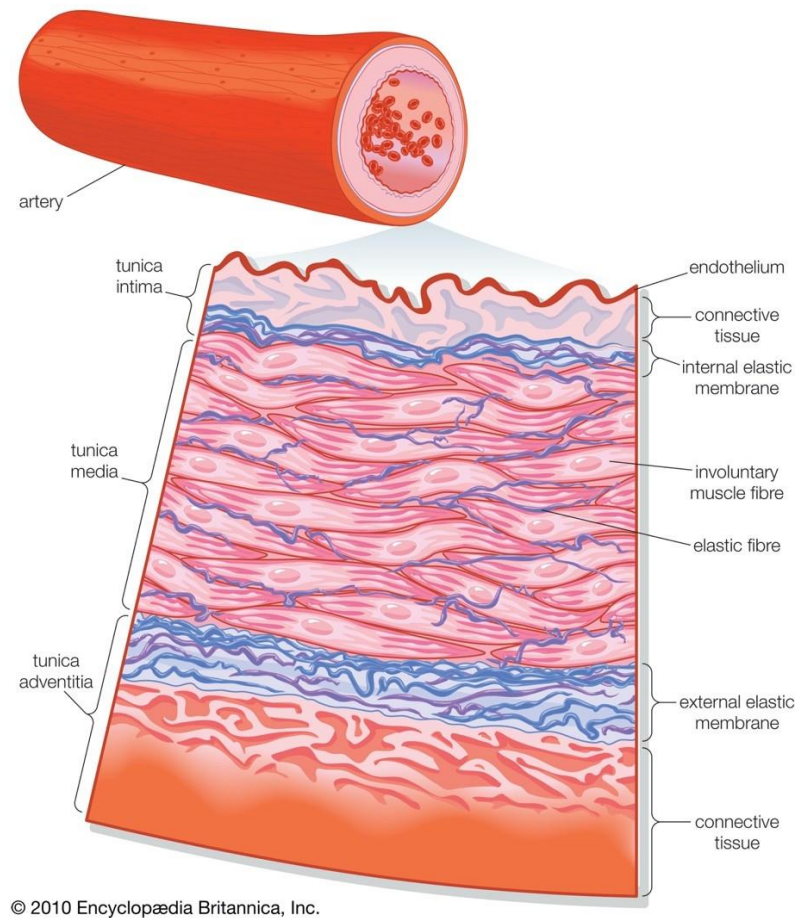
II.3.D Histologi Pembuluh Darah Arteri

Dinding arteri terdiri dari lapisan konsentrik tempat sel-sel endotel, sel-sel otot polos dan matriks ekstrasel dengan serabut elastik dan kolagen yang dapat terlihat dengan jelas. Ketiga lapisan tersebut adalah:

1. Lapisan intima (tunika intima), terdiri atas sel-sel endotel yang membatasi arteri dan merupakan satu-satunya bagian dinding pembuluh darah yang berinteraksi dengan komponen darah. Di bawah dari lapisan endotel adalah lapisan subendotel, terdiri atas jaringan penyambung jarang halus yang kadang-kadang mengandung otot polos. Lapisan intima melindungi lapisan media dari komponen-komponen darah. Beberapa hal penting mengenai endotel :

- a. Mengandung reseptor untuk LDL-C dan bekerja sebagai sawar permeabilitas yang sangat selektif.

- b. Memberikan permukaan nontrombogenik oleh lapisan heparin dan oleh sekresi PGI₂ (vasodilator kuat dan inhibitor agregasi trombosit) serta oleh sekresi plasminogen.
 - c. Mensekresi oksida nitrat (suatu vasodilator kuat)
 - d. Berinteraksi dengan trombosit, monosit, makrofag, limfosit T, dan sel-sel otot polos melalui berbagai sitokin dan faktor pertumbuhan.
- 2. Lapisan media (tunica media), merupakan bagian otot dinding arteri dan terdiri atas sel-sel otot polos, kolagen dan elastik. Lapisan media bertanggung jawab atas kontraktilitas dan kerja pembuluh darah.
- 3. Lapisan adventitia (tunica eksterna), merupakan lapisan terluar dinding pembuluh darah dan terdiri atas sebagian sel-sel otot polos pembuluh darah, yaitu arteri dan vena, terdiri dari sel endotel, sel otot polos dan matriks ekstraseluler (termasuk kolagen dan elastin).
(Brown, 2005; Junquiera, 1992; Tortora, 2012).

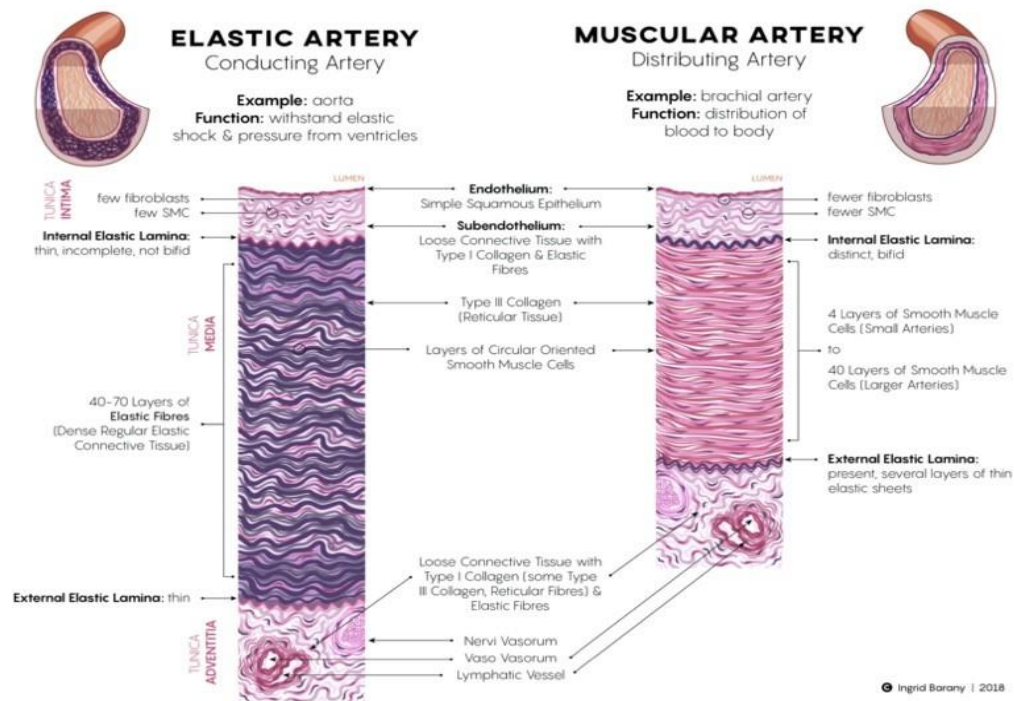


Gambar 2.4. Gambaran histologik lapisan arteri (Britanica,2016)

Ada 3 macam tipe arteri : arteri elastik, arteri muskular dan arteriole

Perbedaan utama antara arteri elastis dan muskular adalah arteri elastis terjadi paling dekat dengan jantung, mengalami tekanan hebat sementara jantung memaksa darah masuk ke dalamnya sedangkan arteri muscular bertanggung jawab untuk mengangkut darah ke berbagai jenis organ dalam tubuh. Selanjutnya tunika media arteri elastis terutama terdiri dari elastin sedangkan media tunika arteri muscular terutama terdiri dari otot polos

Arteri elastis termasuk aorta, tiga cabang utamanya, dan arteri paru-paru. Arteri muskular termasuk arteri karotis eksternal, arteri radialis dan ulnaris, arteri poplitea, arteri femoralis, dll.



Gambar 2.5. Gambaran histologik lapisan arteri elastik dan muscular (Ingrid, 2012)

II.4. Mekanisme terjadinya atherosklerosis

II.4.1. Perkembangan atherosklerosis

Perkembangan atherosklerosis 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,Abbas,2007)

Dalam perkembangan aterosklerosis maka pembentukan bercak ateroma sepanjang dinding pembuluh darah arteri akan menyebabkan pembuluh darah itu menyempit dan mengeras. (Schoen,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. *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. 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. Umumnya bercak ateroma secara progresif terus menerus berubah, menjadi lebih besar, terdapat kematian sel dan degenerasi, sintesis dan degradasi matriks ekstrasel (re-modeling) 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,1998)

II.4.2..Patogenesis atherosklerosis

Patogenesis aterosklerosis saat ini didasarkan pada teori hipotesis respons terhadap cedera, yang menjelaskan bahwa aterosklerosis merupakan suatu respons radang kronik dinding arteri yang dicetuskan oleh adanya cedera endotel (disfungsi endotel). Dan sel otot polos pembuluh darah juga berperan dalam aterogenesis. Sel otot polos bermigrasi dari tunika media ke tunika intima, kemudian berproliferasi dan menimbun komponen matriks ekstra-sel, yang akan mengubah *fatty streak* menjadi suatu ateroma *fibrofatty* yang matang dan menyokong pertumbuhan lesi aterosklerotik menjadi progresif. (Rudijanto,2007)

A. Peranan cedera endotel

Cedera endotel kronik merupakan dasar pertama dari hipotesis respons terhadap cedera. Pada lesi awal belum terjadi denudasi endotel yang disfungsi. Perubahan pada lesi awal mencakup: permeabilitas

pembuluh darah meningkat terhadap lipo-protein dan bahan lain yang diperantarai nitrik oksida, prostasiklin, *platelet de-rived growth factor*, angiotensin II dan endotelin, adhesi lekosit oleh aktivasi en-dotel melalui selektin E, integrin, dan *platelet endothelial cell adhesion mole-cule I* (PECAM-1) dan VCAM-1. Hal-hal ini akan menyebabkan migrasi leukosit masuk ke dalam dinding arteri yang dapat dicetuskan oleh LDL teroksidasi, *mono-cyte chemotactic protein-1*, interleukin-8, PDGF, *macrophage colony-stimulating factor*, dan osteopontin.

Penyebab disfungsi endotel pada awal aterosklerosis belum diketahui, namun terdapat faktor-faktor di dalam sirkulasi darah yang berpotensi mengganggu seperti pada perokok, homosistein, dan mungkin virus serta agen infeksi lainnya. Sitokin radang seperti TNF (*tumor necrosis factor*), merangsang ekspresi dari gen-gen endotel yang dapat memicu aterosklerosis. Faktor yang juga sangat penting dalam menimbulkan perubahan pada endotel adalah gangguan hemodinamik dan hiperkolesterolemia. (Kumar , 2007)

Gangguan hemodinamik menyokong terjadinya aterosklerosis. *Shear stress* atau turbulensi yang tinggi atau rendah adalah penting untuk menentukan dimana tempat lesi pembuluh darah itu terjadi. Perubahan aliran darah akan mengubah ekspresi gen untuk memberi respons terhadap *shear stress*. Sebagai contoh gen-gen untuk *intercellular adhesion molecule 1*, PDGF rantai B, dan faktor jaringan pada sel endotel, ekspresinya meningkat oleh penurunan *shear stress*. Hal ini dapat dilihat terutama pada

bercak- bercak ateroma yang terjadi pada ostium pembuluh darah pada titik-titik cabang aorta abdominal dimana terdapat gangguan pola aliran darah. Daerah-daerah yang terganggu menunjukkan aliran darah turbulen dan *shear stress* yang rendah, dan hal ini menyokong terjadinya aterosklerosis, sedangkan aliran darah laminar yang lancar mencegah terjadinya aterosklerosis. Aliran darah laminar normal tipikal dijumpai pada daerah-daerah pembuluh darah arterial yang disebut 'lesi yang terproteksi' dimana dapat menghambat mekanisme-mekanisme radang yang dicetuskan oleh disfungsi endotel, apoptosis sel endotel, dan hal penting dalam hubungan dengan erosi bercak ateroma. Keadaan dengan aliran darah laminar yang lancar juga menginduksi gen-gen endotel menghasilkan antioksidan superoksida dismutase yang melindungi perkembangan aterosklerosis. Jadi aliran darah laminar yang tetap lancar mencegah perkembangan lesi aterosklerosis dan hal ini disebut sebagai gen-gen ateroprotektif.

B. Peranan sel otot polos pembuluh darah

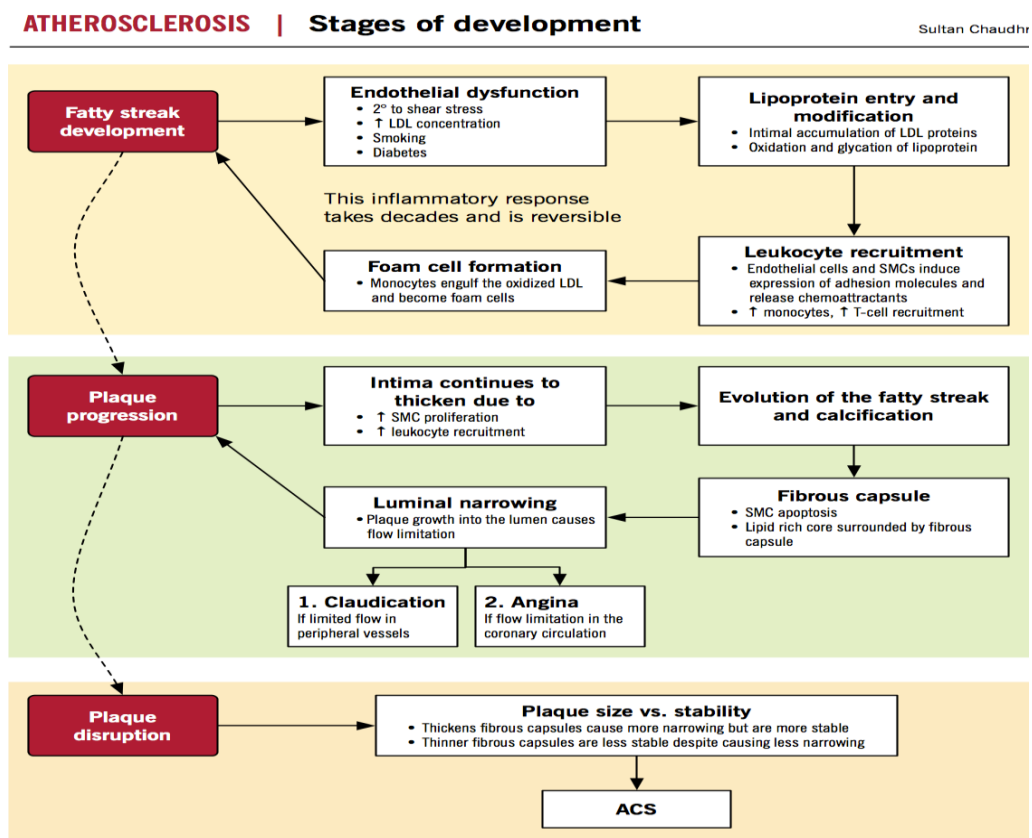
Sel-sel otot polos pada tunika media arteri dikelilingi oleh jenis jaringan ikat tertentu. Pada tunika media arteri matriks terdiri dari jaringan fibriler kolagen tipe I dan III, sedangkan pada lesi aterosklerosis terdiri dari proteoglikan bercampur dengan fibril kolagen yang tersebar. Molekul matriks penting dalam mempertahankan struktur jaringan ikat dan berperan penting dalam memandu fungsi sel. Sel-sel yang berikatan dengan matriks ekstrasel melalui reseptor integrin spesifik. (Dharmayanti,2001)

Sel-sel otot polos bermigrasi dari tunika media ke tunika intima, kemudian berproliferasi dan menyimpan komponen matriks ekstrasel, mengubah *fatty streak* menjadi suatu ateroma *fibrofatty* yang matang dan menyokong pertumbuhan lesi aterosklerotik menjadi progresif. Sel-sel otot polos juga dapat mengambil lemak yang sudah dimodifikasi dan hal ini menyokong pembentukan sel-sel busa. Sel-sel otot polos dapat menyintesis molekul-molekul matriks ekstrasel (kolagen) yang menstabilkan bercak aterosklerotik. Namun radang yang diaktifkan dan sel-sel imun pada bercak aterosklerotik dapat memicu apoptosis sel-sel otot polos pada tunika intima.

Perkembangan ateroma terdiri dari reaksi radang kronik dan semua komponen makrofag, limfosit, sel-sel endotel, dan sel-sel otot polos yang menyokong berbagai faktor yang mempengaruhi fungsi sel. Pada stadium awal bercak ateroma pada intima merupakan kumpulan sel-sel busa yang berasal dari makrofag dan sel-sel otot polos. Beberapa daripadanya akan mati dan melepaskan lemak dan debris seluler. Pada lesi yang progresif, ateroma dimodifikasi oleh sel otot polos yang menyintesis kolagen dan proteoglikan. Jaringan ikat terutama menonjol pada permukaan intima membentuk *fibrous cap* tetapi beberapa lesi tetap mempunyai pusat sentral yang mengandung debris seluler dan sel-sel 'lipid laden'. Pecahnya *fibrous cap* dengan komplikasi terjadinya trombus sering dihubungkan dengan bukti-bukti klinis yang berakibat buruk. (Kumar, 2007, Schoen 2005)

II.5 Aterosklerosis pada arteri koronaria dan kaitannya dengan penyakit kardiovaskular

Ada interaksi yang kompleks antara proses mekanisme pembentukan plak ini dan pentingnya variabel dari setiap proses dalam pengembangan plak tunggal yang mengarah ke tingkat perkembangan yang tidak terduga, morfologi plak heterogen, dan hasil klinis yang bervariasi. Sebagian besar plak tetap asimtomatik (penyakit subklinis), beberapa menjadi obstruktif (angina stabil), dan lainnya menimbulkan trombosis akut dan dapat menyebabkan sindrom koroner akut .



Gambar.2.6. Patogenesis aterosklerosis (J Am Coll, 2006)

II.6 Patogenesis lesi atherosklerosis berdasarkan histologi

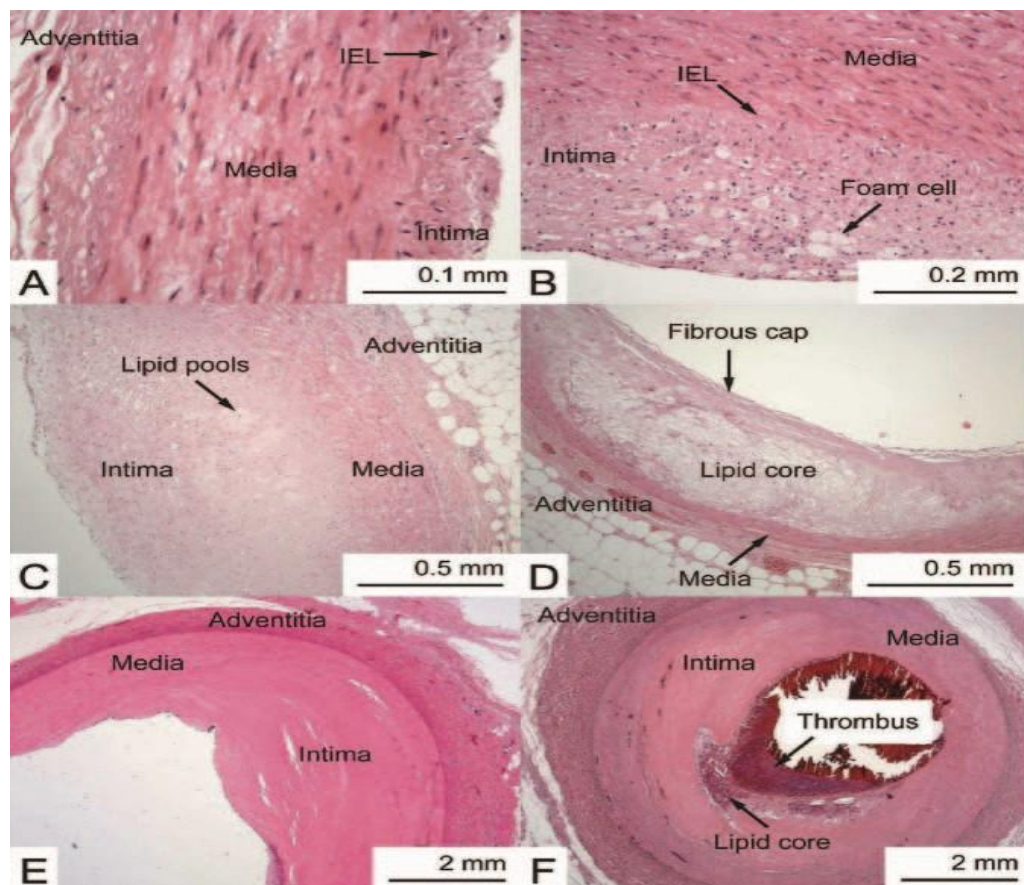
Dalager, dkk melakukan penelitian tentang ekspresi aterosklerosis pada arteri yang berbeda adalah penting. Menganalisis arteri koroner, karotis, dan femoralis akibat aterosklerosis dengan menggunakan modifikasi klasifikasi histologis yang didukung oleh AHA. Didapatkan pola aterosklerosis yang bergantung pada arteri dengan prevalensi lesi *foam cell* dan plak inti lipid yang tinggi di arteri karotis. Arteri femoralis paling sedikit dipengaruhi oleh aterosklerosis, lesi *foam cell* jarang terjadi, dan perkembangan aterosklerosis lanjut sangat tergantung pada usia dan didominasi oleh plak fibrosa. Plak paling sering terjadi pada arteri koroner desendens anterior kiri dan bifurkasi karotis. (Soren Dalager, 2007)

Lesi *foam cell* sering terjadi di arteri karotis, mungkin menjelaskan dinamika dalam ketebalan intima media karotid. Aterosklerosis berkembang lambat di arteri femoral, dan aterosklerosis berat didominasi oleh plak fibrosa. Prevalensi plak inti lipid yang lebih tinggi di semua arteri dalam kematian koroner menunjukkan ekspresi aterosklerosis yang lebih rentan secara sistemik pada individu-individu ini.

Pengaruh potensial dari struktur dinding arteri spesifik lokasi lebih bersifat hipotesis. Arteri karotis umum adalah arteri elastis, sama seperti aorta yang juga dikenal rentan terhadap pembentukan *foam cell* .Bagian proksimal arteri koroner dan bifurkasi karotid terletak di zona transisi antara jenis arteri elastis dan Muskular. Segmen arteri ini mengembangkan lesi

foam cell dan plak inti lipid pada usia dini. Di arteri koroner lesi *foam cell* sudah umum terjadi pada masa kanak-kanak dan remaja.

Arteri karotis interna dan arteri femoral superfisial adalah arteri muscular dan menunjukkan pola yang sangat mirip, walaupun lesi *foam cell* lebih sering terjadi pada arteri karotis interna yang menjadi benar-benar berotot pada jarak yang bervariasi (0,5 hingga 2 cm) dari bifurkasi.



Gambar 2.7. Histologis tipe lesi. A. Intima normal (tipe 0), arteri koroner kanan; B, lesi sel busa (tipe II) arteri karotis interna; C, lesi menengah (tipe III), arteri koroner kanan; D, plak inti lipid (tipe V) arteri koroner desendens anterior kiri; E, plak fibrosa (tipe VIII), arteri femoral; F, plak pecah dengan perdarahan plak dan trombosis luminal (tipe VI, yaitu plak rumit) yang mendasari (tipe V), arteri femoral. IEL menunjukkan lamina elastis internal (Soren Dalager, 2007)

Inger Wendelhag,dkk melakukan penelitian mengenai perubahan aterosklerotik pada arteri femoral dan karotid pada hiperkolesterolemia familial (HF) mengevaluasi kompleks intima-media dalam arteri femoralis komunis dan hasilnya menunjukkan peningkatan ketebalan intima-media di dinding jauh arteri femoralis komunis pada pasien dengan FH heterozigot dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Perubahan aterosklerotik terjadi lebih sering pada arteri melengkung daripada di arteri lurus. Dalam arteri melengkung dinding cenderung lebih tebal di sisi dalam atau cekung dari tikungan daripada di sisi cembung (luar). Ini mungkin sebagian menjelaskan mengapa pengukuran di dinding jauh arteri femoralis umum menunjukkan lebih banyak lesi ateroskopi-rotik daripada pengukuran di arteri karotis lurus. Selain itu, daerah arteri femoralis terkena tekanan hidrostatik yang lebih tinggi dan variasi aliran yang lebih besar daripada daerah arteri karotis, yang juga dapat membantu menjelaskan perbedaan dalam perkembangan aterosklerosis antara kedua daerah arteri ini.

Kirhmajer et al melakukan penelitian korelasi ketebalan tunika intima-media arteri femoralis dan derajat keparahan penyakit jantung mendapatkan kesimpulan femoral IMT adalah prediktor yang lebih baik dari tingkat dan keparahan CAD dari parameter hemodinamik lokal dan karakteristik histologis karotid IMT. Ini bisa dijelaskan dengan kesamaan diamati di arteri femoralis dan arteri koroner. Arteri femoralis seperti arteri

koroner adalah tipe otot yang dominan, sedangkan arteri karotis termasuk dalam kelompok arteri tipe elastik yang dominan. (Soren Dalager, 2007)

II.7 Faktor resiko pada penyakit jantung koroner

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

II.7.1 Faktor-faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi:

Faktor-faktor risiko yang tidak dapat dicegah, diubah atau dikendalikan seperti: usia, jenis kelamin dan riwayat keluarga. Faktor tersebut kurang menentukan dalam hal manajemen faktor risiko

A. Usia

Disfungsi pembuluh darah yang terkait dengan penuaan menyebabkan berbagai patologi terkait usia, termasuk hilangnya perfusi jaringan yang memadai mengakibatkan iskemia, pertumbuhan atau regresi pembuluh darah yang tidak mencukupi mengakibatkan hipertensi, atau pertumbuhan dan remodeling yang berlebihan. Vaskular mengalami perubahan struktur dan fungsi seiring bertambahnya usia, penebalan dinding dan penurunan fungsi sel endotel yang secara negatif mempengaruhi pelebaran bergantung endotelium dan meningkatkan kekakuan pembuluh darah. Selain itu,

sel endotel kehilangan kemampuannya untuk berkembang biak dan bermigrasi setelah cedera jaringan. Selanjutnya, hambatan endotel menjadi keropos dan sel-sel otot polos bermigrasi ke ruang subendotel dan menyimpan protein matriks ekstraseluler yang menghasilkan penebalan intima.

B. Jenis Kelamin

Wanita dengan menopause dini (<40 tahun) memiliki harapan hidup dua tahun lebih rendah dibandingkan dengan wanita dengan menopause normal atau lanjut. Dalam studi *Women's Ischemia Syndrome Evaluation* (WISE) ditunjukkan bahwa wanita muda dengan defisiensi estrogen endogen memiliki peningkatan risiko arteri koroner lebih dari tujuh kali lipat. Estrogen memiliki efek pengaturan pada beberapa faktor metabolik, seperti lipid, penanda inflamasi, dan sistem koagulan. Mereka juga memengaruhi efek vasodilatasi langsung melalui reseptor α dan β di dinding pembuluh darah. Setelah menopause, komposisi plak aterosklerotik berubah menjadi lesi yang lebih rentan dengan faktor inflamasi yang terlibat.

C. Faktor Riwayat keluarga

Studi epidemiologis menunjukkan bahwa keluarga yang memiliki riwayat infark miokard merupakan faktor risiko penyakit jantung koroner. Zlot et al, telah melaporkan bahwa riwayat orang tua dari PJK dikaitkan dengan peningkatan ketebalan intima-media karotid, bahkan

setelah penyesuaian untuk faktor risiko yang ditetapkan (Lamiaa, 2018)

II.7.2 Faktor-faktor risiko yang dapat dimodifikasi:

Faktor risiko yang pada prinsipnya dapat dicegah, diubah, atau dikendalikan.

A. Hipertensi (tekanan darah)

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

B. Merokok

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

C. Diabetes Melitus tipe 2 (T2DM)

Salah satu faktor risiko, diabetes, dan bentuk utamanya, diabetes mellitus tipe 2 (T2DM), memiliki hubungan khas dengan PJK. Selain itu,

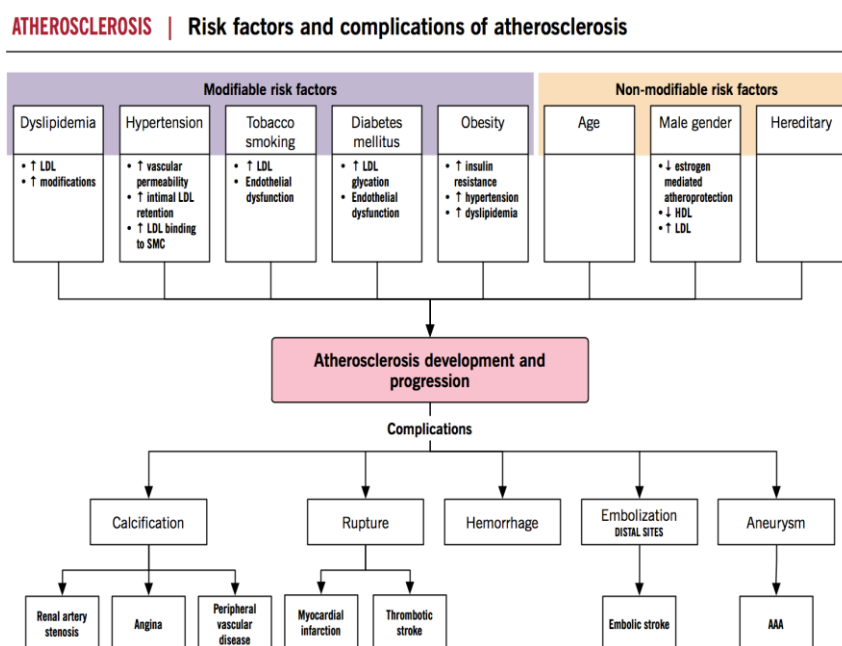
campuran kompleks dari proses mekanistik seperti stres oksidatif, peningkatan atherogenitas partikel kolesterol, reaktivitas vaskular yang abnormal, aktivasi hemostatik augmented, dan disfungsi ginjal telah diusulkan sebagai fitur karakteristik T2DM yang dapat memberi risiko kelebihan PJK. Pasien dengan diabetes sering memiliki level kolesterol tidak sehat termasuk didalamnya kadar kolesterol LDL dan trigliserida yang tinggi serta kadar kolesterol HDL yang rendah. Kondisi seperti ini sering terjadi pada pasien dengan penyakit jantung koroner dini. Trias ini juga khas pada kelainan lipid yang berhubungan dengan resistensi insulin yang disebut dislipidemia aterogenik.

D. Obesitas (Kegemukan)

Obesitas dikaitkan dengan peningkatan stres oksidatif dan efek proinflamasi dari sitokin tertentu. Interleukin-6 diproduksi dalam adiposit dan peningkatan massa adiposit menyebabkan peningkatan produksi IL-6. Kadar IL-6 yang lebih tinggi ini kemudian menstimulasi produksi protein C-reaktif di hati dan keduanya berperan dalam disfungsi endotel dengan mengurangi oksida nitrat (NO), yang mengarah ke vasokonstriksi dan meningkatkan resistensi vaskular. Obesitas dapat meningkatkan risiko penyakit kardiovaskuler sebab terkait dengan sindrom metabolik yang terdiri dari resistensi insulin, dislipidemia, DM, gangguan fibrinolisis, hipertensi, hiperurisemia, dan hiperfibrogenemia.

E. Dislipidemia (Hypercholesterimia)

Dengan kadar LDL yang tinggi dalam endotel pembuluh darah adalah penyebab utama cedera pada arteri dan SMC vaskular, leukosit mulai 'melekat' ke endotelium dan menyebabkan penumpukan lipid lebih lanjut yang menghasilkan pembentukan *foam cells*. Abnormalitas dalam mekanisme pengaturan reseptor LDL dan diet berlemak dapat menyebabkan hiperkolesterimia yang akhirnya dapat menyebabkan aterosklerosis. High density lipoproteincholesterol (HDL-C) atau kolesterol "baik" menghambat modifikasi oksidatif LDL dan memblokir efek pro-inflamasi LDL teroksidasi (ox-LD). HDL memberikan perlindungan terhadap aterosklerosis dengan mempromosikan aktivitas enzim antioksidan seperti faktor aktivasi trombosit, asetil hidrolase dan paraoksonase.(Lamia, 2018)



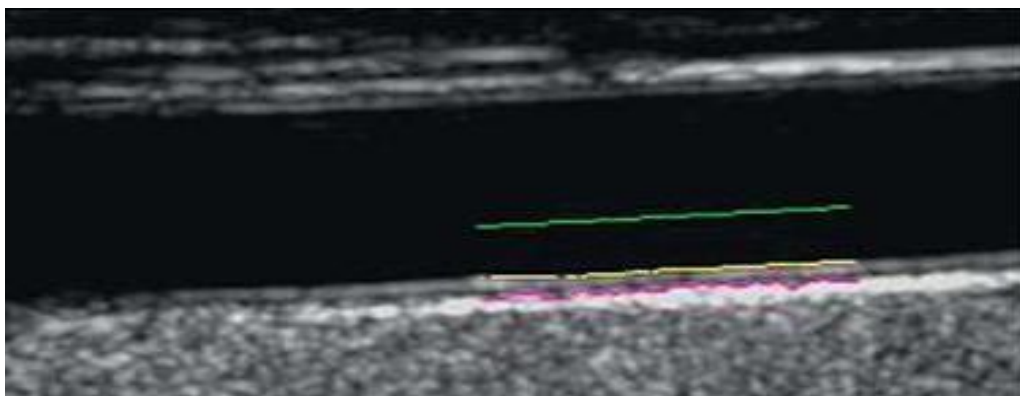
Gambar 2.8. Faktor resiko yang menyebabkan atherosklerosis (J Am Coll, 2006)

II.8. Ultrasonografi Arteri

Aterosklerosis lebih sering berkembang secara bertahap dan perlahan. Struktur yang pertama berubah dan dapat dideteksi pada aterosklerosis adalah peningkatan IMT. IMT merupakan *marker* risiko aterosklerosis. (Simova 2015)

Ultrasonografi sebagai alat diagnostik dan prediksi risiko, memiliki beberapa keunggulan : bersifat noninvasif, tidak memiliki efek samping radiasi, mudah dikerjakan, sensitif, aman, biaya relatif murah, tersedia di balai pengobatan, frekuensi dan intensitas gelombang *ultrasound* yang digunakan tidak berefek biologik. (Simova, 2015).

Pada pemeriksaan USG dua dimensi secara longitudinal dan tegak lurus terhadap pancaran gelombang *ultrasound*, IMT didefinisikan sebagai pola garis ganda yang divisualisasikan oleh gema 2D di kedua dinding arteri dalam pandangan longitudinal. Dua garis paralel (membentuknya: antarmuka lumen-intima dan media-adventitia).



Gambar 2.9. Pengukuran IMT berdasarkan USG. IMT diukur sebagai jarak antara antarmuka lumen-intima (garis kuning) dan media-adventitia (garis merah muda). (Simova, 2015)

Pengukuran dilakukan di beberapa titik sepanjang 1 cm segmen yang dievaluasi. Nilai rata-rata IMT dari kedua arteri femoralis komunis kiri dan kanan, arteri karotis komunis kanan dan kiri daripada nilai maximal (nilai maximal dapat merefleksikan stadium lebih berat dari hanya penebalan *focal* IMT).

II. 8. A Ultrasonografi Arteri Femoralis

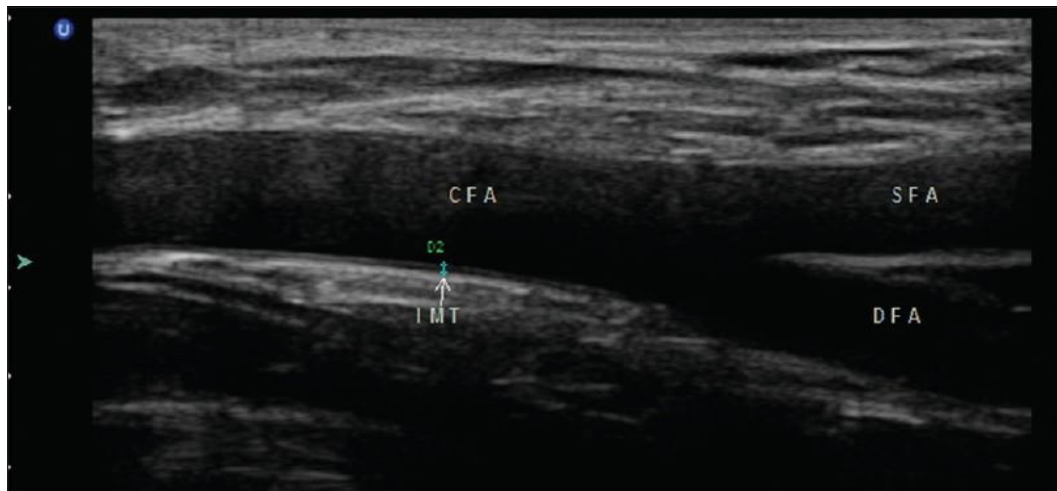
Ketebalan intima-media femoralis (FIMT) adalah penanda pengganti aterosklerosis dan risiko vaskuler. Beberapa Sejumlah penelitian melaporkan hubungan antara IMT karotid dan penyakit arteri koroner (PJK). Namun, penelitian telah dikritik karena karotid IMT dan aterosklerosis koroner mungkin mencerminkan variabilitas proses aterosklerotik antara daerah vascular yang berbeda. Karena aterosklerosis adalah penyakit umum, hubungan antara PJK dan penyakit arteri perifer juga dikenal. (Kirhmajer,2010)

Tabel 2.1 Nilai rata-rata FIMT pada penelitian Zsuzsanna (2018)

Variables	Cases		Control	
	FIMT	P	FIMT	P
Age (years)				
≤40	0.59±0.05	<0.001*	0.50±0.02	<0.001*
41-50	0.64±0.03		0.53±0.04	
51-60	0.70±0.06		0.52±0.03	
>60	0.71±0.05		0.60±0.05	
BMI				
Normal	0.65±0.08	0.131	0.53±0.06	0.387
Overweight	0.66±0.06		0.53±0.06	
Obese	0.70±0.09		0.56±0.05	
Sex				
Male	0.65±0.06	0.299	0.54±0.05	0.254
Female	0.67±0.08		0.53±0.06	

* $P < 0.05$ is considered statistically significant. CIMT=Carotid intima-media thickness, FIMT=Femoral intima-media thickness, BMI=Body mass index

Kirhmajer,ddk melakukan penelitian yang menunjukkan bahwa IMT arteri femoralis komunis merupakan metode noninvasif untuk menilai aterosklerosis subklinis. IMT femoral berkorelasi positif dengan kehadiran dan tingkat keparahan PJK yang dievaluasi oleh angiografi, dan dengan demikian dapat berkontribusi pada evaluasi risiko kardiovaskular.



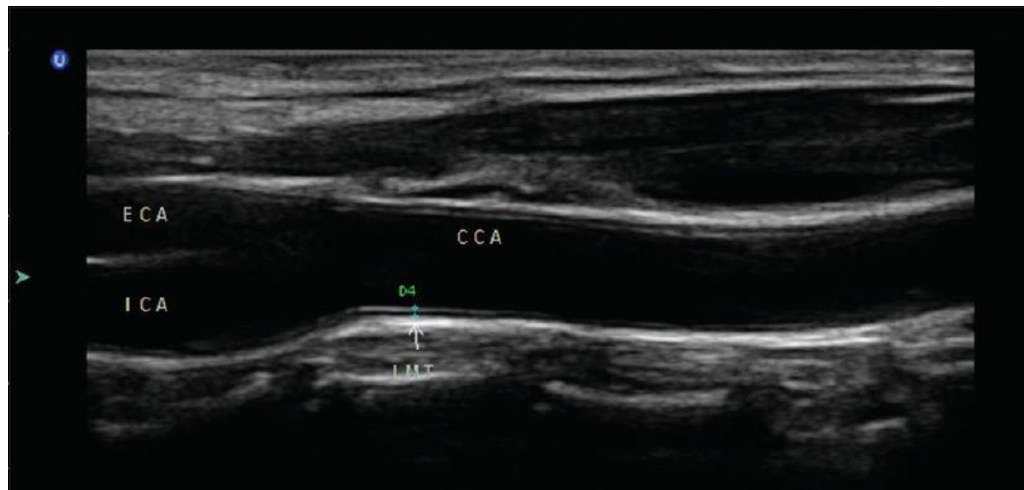
Gambar 2.10. Gambar USG dari arteri femoralis. CFA = Arteri femoralis komunis , SFA = Arteri femoralis superfisial, DFA = Arteri femoralis profunda, IMT / D2 = Ketebalan media intima (Mayowa,2019)

II.8.B Ultrasonografi Arteri Karotis

Banyak penelitian melaporkan hubungan antara CIMT dengan adanya dan beratnya aterosklerosis. Bahwa keadaan dinding arteri karotis mencerminkan keadaan dinding arteri koroner, sehingga penebalan tunika intima-media arteri karotis dapat dipakai sebagai *marker* terdapatnya aterosklerosis pada pembuluh darah jantung. (Finn, 2009; Coskun, 2009)

Hasil konsensus American Society of Echocardiography (ASE) tahun 2008 dan publikasi *guideline* American Heart Association (AHA)

tahun 2010 merekomendasikan pemeriksaan CIMT menggunakan ultrasonografi sebagai pemeriksaan yang sangat berguna untuk stratifikasi risiko pada pasien yang belum jelas berisiko kejadian penyakit kardiovaskular maupun yang berisiko sedang. (Robertson, 2012)



Gambar 2.11. Gambar ultrasonografi arteri karotis. CCA = Arteri karotis umum, ECA = Arteri karotis eksternal, ICA = Arteri karotis interna, IMT = Jarak antara tanda-tanda silang cyan (D4) dengan ketebalan media intima-media. (Mayowa,2019)

Ukuran normal CIMT tergantung usia dan jenis kelamin. Terdapat peningkatan signifikan ukuran CIMT pada usia lanjut di semua segmen arteri karotis dan pada jenis kelamin laki-laki lebih tinggi dibandingkan perempuan. Ukuran CIMT pada arteri karotis kanan sama dengan ukuran CIMT pada arteri karotis kiri. Berikut ini nilai normal CIMT pada laki-laki dan perempuan berdasarkan usia (tabel 2.2 dan 2.3). (Simova, 2015).

Tabel 2.2

Nilai normal CIMT pada laki-laki

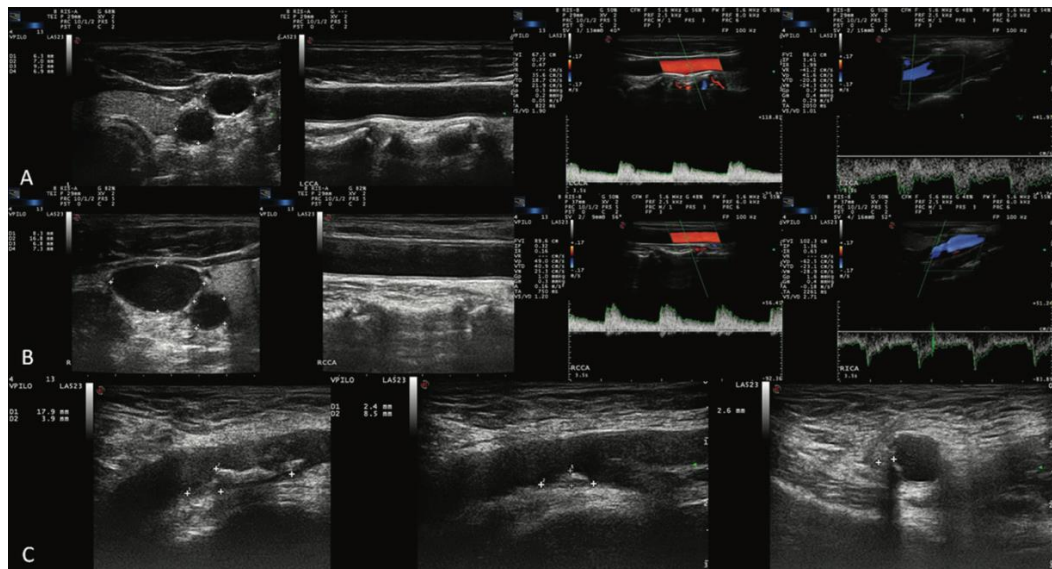
Usia (tahun)	P25	P50	P75
<30	0,39	0,43	0,48
31-40	0,42	0,46	0,50
41-50	0,46	0,50	0,57
>50	0,46	0,52	0,62

Tabel 2.3

Nilai normal CIMT pada perempuan

Usia (tahun)	P25	P50	P75
<30	0,39	0,40	0,43
31-40	0,42	0,45	0,49
41-50	0,44	0,48	0,53
>50	0,50	0,54	0,59

Penelitian Khouryl et Al menunjukkan bahwa plak aterosklerotik pada arteri femoralis komunis mewakili prediktor penyakit yang lebih kuat daripada arteri karotis komunis dalam populasi 120 pasien dengan dugaan penyakit arteri koroner. (Pierleone,2016)



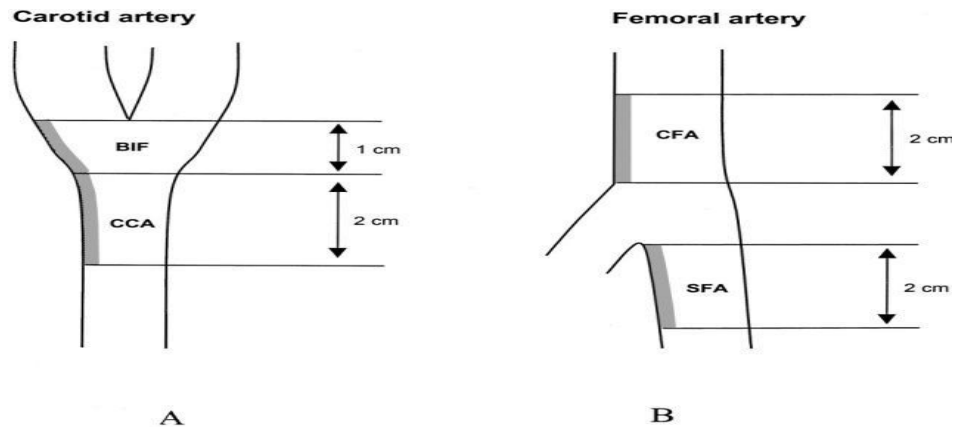
Gambar 2.12. USG pada Pria berusia 41 tahun pemeriksaan Doppler echo-color tidak menunjukkan plak yang signifikan pada arteri karotis (A dan B); sebaliknya, plak campuran di arteri femoralis komunis (C).(Pierleone,2016)

II.9. Pengukuran IMT dengan Menggunakan Ultrasonografi

Untuk pemeriksaan ultrasonografi arteri, dinding arteri divisualisasikan oleh ultrasonografi B-mode, tampak karakteristik *echo ganda* dari tunika intima-media yang dapat dilihat baik pada dinding dekat (*near wall*) maupun dinding jauh (*far wall*). Namun, pengukuran dinding dekat dari telah terbukti detail gambar kurang jelas, sedangkan pengukuran dinding yang jauh telah terbukti menggambarkan IMT yang sebenarnya, dan sekarang ini telah diterima secara luas bahwa IMT harus diukur di dinding yang jauh. (Robertson, 2012).

Pemeriksaan ultrasonografi arteri femoralis, melakukan skrining dari arteri femoralis komunis adalah daerah 2 cm proksimal dari bifurcation dan 2 cm distal dari bifurcation di arteri femoral superficial menggunakan transduser dengan orientasi transversal dan longitudinal dari proksimal hingga distal, sambil melihat layar monitor. Melakukan pemeriksaan dan pengukuran IMT arteri femoralis pada sisi yang lain dengan cara yang sama, lalu mengambil nilai rata-rata FIMT

Pemeriksaan ultrasonografi arteri carotis melakukan skrining dari arteri carotis komunis adalah daerah 1 cm proksimal dari bifurcation dan 1 cm distal dari bifurcation menggunakan transduser dengan orientasi transversal dan longitudinal dari proksimal hingga distal, sambil melihat layar monitor. Melakukan pemeriksaan dan pengukuran IMT arteri carotis pada sisi yang lain dengan cara yang sama, lalu mengambil nilai rata-rata CIMT



Gambar 2.13. (A dan B) Representasi skematis dari area pengukuran di arteri karotis (kiri) dan arteri femoralis (kanan). Area pengukuran di segmen ditunjukkan oleh garis abu-abu tebal. CCA menunjukkan arteri karotis komunis BIF: bifurkasi karotis; CFA: arteri femoralis umum; dan SFA: arteri r femoral superficial (Mayowa,2019)

Spesifikasi alat USG yang digunakan pada pemeriksaan IMT adalah USG resolusi tinggi, B-Mode, dengan memakai transduser linear frekuensi >7 MHz. Semakin tinggi frekuensi transduser yang digunakan maka semakin tinggi pula resolusi gambar yang dihasilkan. Pengaturan alat USG dengan *focus depth* 30-40 mm, *frame rate* (15-25 Hz) dan *gain* diatur sedemikian rupa sampai diperoleh gambar yang terbaik. Dapat digunakan fungsi *zoom* pada alat apabila gambar tampak kecil. *Software* aplikasi yang dipakai adalah vaskular (Simova, 2015).

II.10. Derajat stenosis arteri koroner jantung dengan menggunakan MSCT Scan kardiak

Cardiac computed tomography (CT) merupakan suatu modalitas pencitraan noninvasif untuk mengevaluasi anatomi dan patologi perikardium, ruang jantung, jantung, pembuluh darah besar termasuk katup kardiak. Dengan teknologi terkini, CT juga dapat menilai arteri koroner. *CT coronary arteriography* dilakukan untuk menilai asal dan perjalanan arteri koroner serta stenosis, aneurisma dan/atau

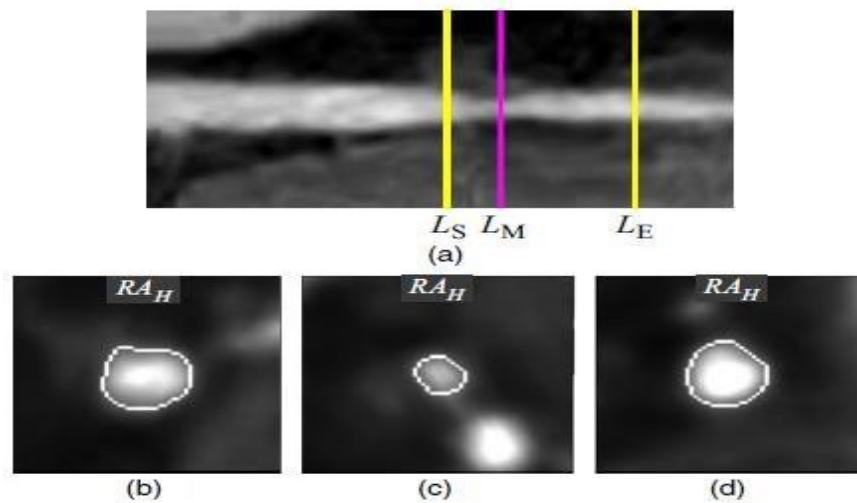
pembentukan plak aterosklerotik (ACR, 2016). *CT coronary arteriography* telah dibuktikan memiliki sensitivitas tinggi sebagai metode non invasif untuk mengidentifikasi adanya penyakit arteri koronaria. (Karlo CA et al, 2012)

Persiapan pasien meliputi pemberian *beta-blocker* untuk menurunkan denyut jantung pasien. Pemberian metoprolol 50 mg per oral diberikan 60 menit sebelum pemeriksaan CT-scan pada pasien dengan denyut nadi antara 60-70 denyut/menit dan metoprolol 100 mg pada kasus >70x/menit. Setelah itu, pasien discan dengan MSCT-scan 64 *slice* menggunakan protokol *electrocardiography-ECG-gated* dan diberikan media kontras intravena 1,2 ml/kg (Iopamiro 370 mg/ml atau omnipaque 350 mg/ml) dengan *flow rate* (sekitar 4,5-6 ml/detik). Setelah sinyal pada aorta ascendens mencapai ambang batas 120-150 HU, *scan* dimulai secara otomatis dan keseluruhan jantung discan pada saat sekali tahan napas selama 6-10 detik. (Mannan M et al, 2014)

Derajat stenosis dihitung oleh ahli radiologik menggunakan *CT Coronary Analysis software* pada masing-masing alat dan dihitung berdasarkan rumus :

$$Sa = 100\% \times (1 - Lm/Lr)$$

dimana Lm yaitu area luminal stenosis potongan *cross-sectional* dan Lr yaitu area luminal rata-rata dari proksimal dan distal penyempitan



Gambar 2.14. Hasil segmentasi arteri koronaria yang mengalami pengempitan. (a) Potongan longitudinal arteri koronaria, (b-d) Hasil segmentasi area luminal pada proximal (Ls), distal (Lm) dan area luminal yang paling mengalami stenosis (Lm) pada potongan *cross-sec*

Keparahan derajat stenosis diameter lumen pembuluh darah arteri koronaria yaitu (Sayols-Baixeras, 2014) :

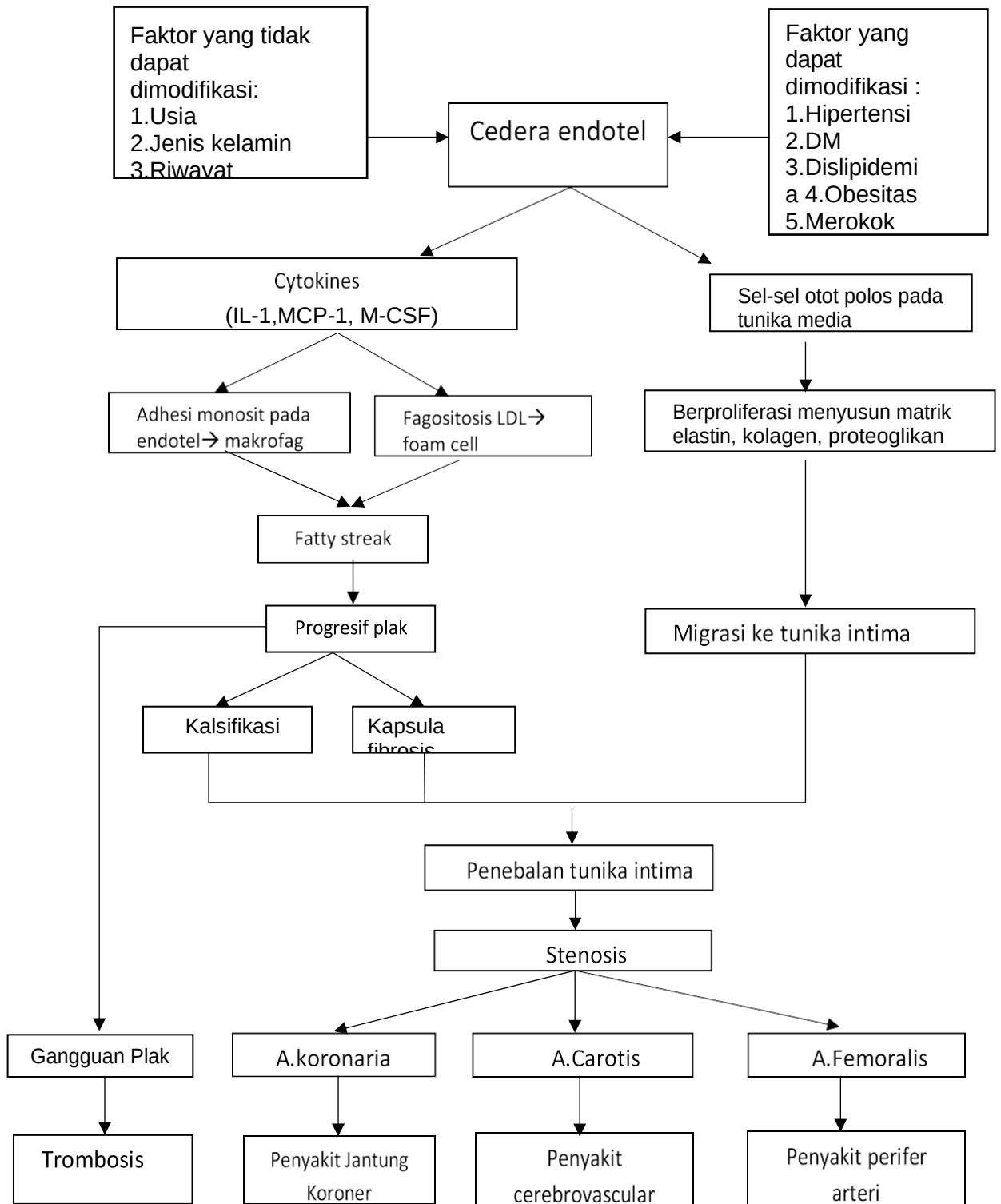
- Tidak ada stenosis = 0%
- Stenosis minimal = 1-24%
- Stenosis ringan = 25-49%
- Stenosis sedang = 50-69%
- Stenosis berat = 70-99%
- Total oklusi = 10

BAB III

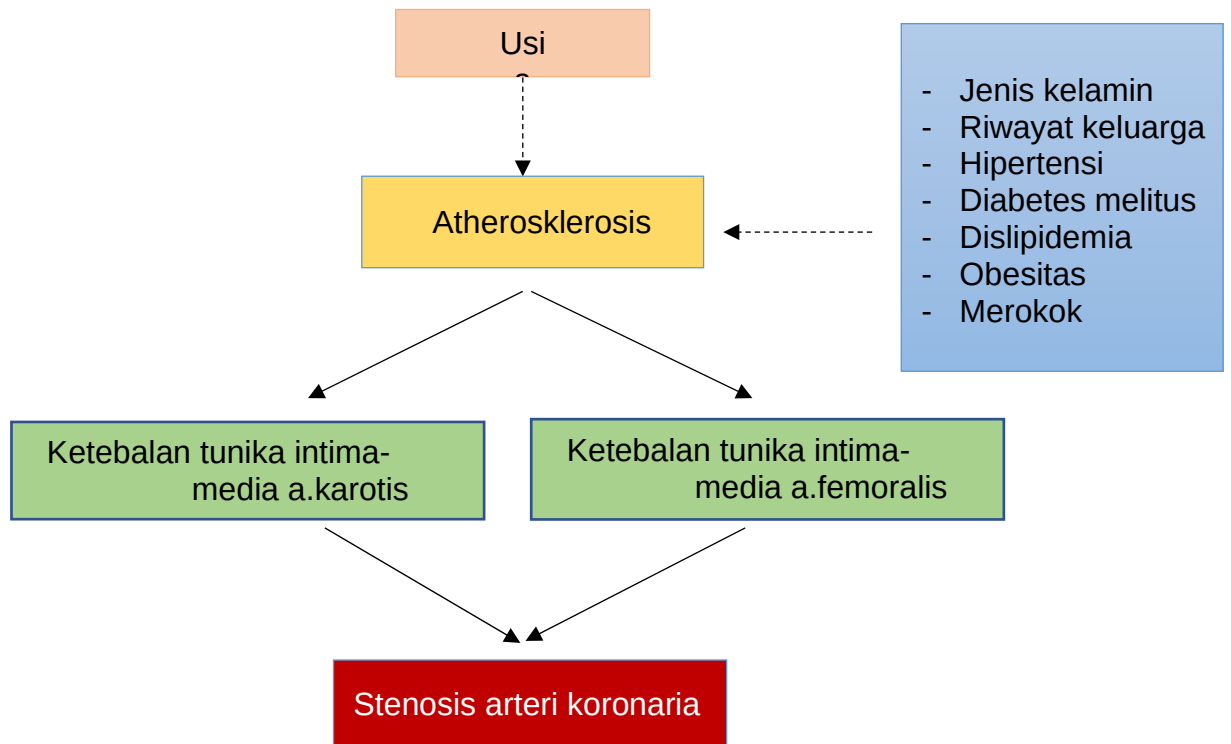
KERANGKA PENELITIAN

A.

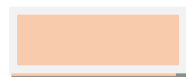
Kerangka Teori



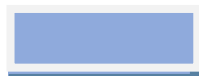
B. Kerangka Konsep



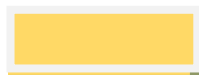
Keterangan :



Variabel kendali



Variabel lainnya sebagai karakteristik



sampel Variabel antara yang tidak diteliti



Variabel bebas yang diteliti



Variabel tergantung yang diteliti