

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Aterosklerosis merupakan suatu penyakit pembuluh darah arteri kronik dan merupakan salah satu penyebab kematian tertinggi yang disebabkan penyakit vaskular. Etiologi definitif aterosklerosis belum diketahui secara pasti dan merupakan suatu proses kompleks yang melibatkan berbagai faktor. Terdapat dua faktor risiko yang dipercaya sejauh ini menjadi dasar terjadinya aterosklerosis, yaitu kerusakan endotel dan stress oksidatif akibat tingginya kadar *Low Density Lipoprotein* (LDL).¹ Faktor risiko lainnya yaitu hiperkolesterolemia (kolesterol LDL), hipertensi, diabetes mellitus, merokok, usia (laki-laki > 45 tahun dan perempuan > 55 tahun), jenis kelamin laki-laki, dan genetik. Gaya hidup, obesitas, diet tinggi asam lemak jenuh, dan mutasi genetik tertentu juga dapat berkontribusi terhadap risiko aterosklerosis.²

Penyakit aterosklerotik kardiovaskular (*atherosclerotic cardiovascular disease/ASCVD*) merupakan salah satu penyebab utama mortalitas di seluruh dunia. Penyakit aterosklerotik kardiovaskular menyebabkan sekitar 31% kematian yang dilaporkan pada tahun 2015.¹ Data epidemiologi aterosklerosis menunjukkan sebanyak 15% populasi orang dewasa di Amerika Serikat mengalami penyakit ini.² Data epidemiologi aterosklerosis juga melaporkan mortalitas yang umumnya berkaitan dengan penyakit kardiovaskular dan serebrovaskular seperti stroke. Penyakit aterosklerotik kardiovaskular dilaporkan menyebabkan 470.000 kematian di Indonesia setiap tahunnya.³ Maharani *et al* pada populasi individu berusia

40 tahun ke atas yang melaporkan 29,2% dari total 22093 sampel di seluruh Indonesia memiliki risiko kardiovaskular tinggi yang didefinisikan sebagai adanya penyakit jantung koroner, stroke, dan penyakit aterosklerotik lainnya.⁴

Atherosclerotic cardiovascular disease adalah kondisi inflamasi kronis dimana terdapat lesi yang memproduksi sitokin proinflamasi. *Atherosclerotic cardiovascular disease* termasuk penyakit jantung koroner, penyakit serebrovaskular, *congestive heart failure* (CHF) dan *peripheral vascular disease* (PVD). Sebagian besar sindrom koroner akut (SKA) adalah manifestasi akut dari plak ateroma pembuluh darah koroner yang koyak atau pecah akibat perubahan komposisi plak dan penipisan tudung fibrosa yang menutupi plak tersebut. Kejadian ini akan diikuti oleh proses agregasi trombosit dan aktivasi jalur koagulasi sehingga terbentuk trombus yang kaya trombosit (*white thrombus*).¹ Trombus ini akan menyumbat lubang pembuluh darah koroner, baik secara total maupun parsial atau menjadi mikroemboli yang menyumbat pembuluh koroner yang lebih distal. Selain itu terjadi pelepasan zat vasoaktif yang menyebabkan vasokonstriksi sehingga memperberat gangguan aliran darah koroner. Berkurangnya aliran darah koroner menyebabkan iskemia miokardium.⁵

Suplai oksigen yang berhenti selama 20 menit menyebabkan miokardium mengalami nekrosis (infark miokard/IM). Infark miokard tidak selalu disebabkan oleh oklusi total pembuluh darah koroner. Sumbatan subtotal yang disertai vasokonstriksi yang dinamis juga dapat menyebabkan terjadinya iskemia dan nekrosis jaringan otot jantung (miokard). Sebagian pasien mengalami SKA karena sumbatan dinamis akibat spasme lokal arteri koronaria epikardial (angina Prinzmetal). Penyempitan arteri koroner, tanpa spasme maupun trombus, dapat

disebabkan oleh progresi pembentukan plak atau restenosis setelah intervensi koroner perkutan (IKP). Beberapa faktor ekstrinsik, seperti demam, anemia, tirotoksikosis, hipotensi, takikardia, dapat menjadi pencetus terjadinya SKA pada pasien yang telah mempunyai plak aterosklerosis.⁵

Penyakit jantung koroner (PJK) pada tahun 2020 diperkirakan di seluruh dunia menjadi pembunuh pertama tersering yakni sebesar 36% dari seluruh kematian. Angka tersebut dua kali lebih tinggi dari angka kematian akibat kanker. Sekitar 15,5 juta populasi Amerika Serikat mengalami PJK. *The American Heart Association* memperkirakan seseorang mengalami serangan jantung setiap 41 detik.⁶ Di Indonesia dilaporkan bahwa PJK merupakan penyebab utama dan pertama dari seluruh kematian, yakni sebesar 26,4%, angka ini empat kali lebih tinggi dari angka kematian yang disebabkan oleh kanker (6%), sehingga lebih kurang satu diantara empat orang yang meninggal di Indonesia disebabkan oleh PJK.⁷

Stratifikasi risiko dan landasan untuk tata laksana sangat penting dibuat dengan tujuan untuk mendeteksi dini faktor risiko setiap individu sebagai bagian dari upaya prevensi primer. Oleh karena itu, dibutuhkan suatu panduan dalam menghitung skor untuk mengestimasi risiko penyakit kardiovaskular pada masa yang akan datang.^{6,8} *European Society of Cardiology* (ESC) pada tahun 2021 mengeluarkan suatu algoritma untuk menghitung skor prediksi risiko 10 tahun kejadian ASCVD yang bernama *Systemic Coronary Risk Estimation-2* (SCORE-2). Algoritma SCORE-2 memperhitungkan tingkat mortalitas maupun morbiditas non-fatal. SCORE-2 memiliki kekurangan yaitu penerapan yang belum tentu sesuai di Indonesia karena data-data yang digunakan merupakan data kohort dari penduduk Eropa dan tidak mewakili penduduk Asia, khususnya Indonesia.⁸

Stratifikasi risiko dan landasan untuk tata laksana sangat penting dibuat dengan tujuan untuk mendeteksi dini faktor risiko setiap individu sebagai bagian dari upaya prevensi primer. Oleh karena itu, dibutuhkan suatu panduan dalam menghitung skor untuk mengestimasi risiko penyakit kardiovaskular pada masa yang akan datang.⁸ *European Society of Cardiology* pada tahun 2021 mengeluarkan suatu algoritma untuk menghitung skor prediksi risiko 10 tahun kejadian ASCVD yang bernama *Systemic Coronary Risk Estimation-2* (SCORE-2). Algoritma SCORE-2 memperhitungkan tingkat mortalitas maupun morbiditas non-fatal. SCORE-2 memiliki kekurangan yaitu penerapan yang belum tentu sesuai di Indonesia karena data-data yang digunakan merupakan data kohort dari penduduk Eropa dan tidak mewakili penduduk Asia, khususnya Indonesia.⁸

World Health Organization CVD Risk Chart Working Group menerbitkan hasil penelitian berupa algoritma skor prediksi 10 tahun ASCVD pada tahun 2013 dan diperbaharui di tahun 2019. Penelitian ini bersifat global karena skor mencakup 21 negara berdasarkan studi *Global Burden of Diseases* (GBD). Salah satu kawasan yang ditetapkan ialah Asia Tenggara, termasuk Indonesia sehingga skor ini dapat diterapkan di Indonesia.⁹ *World Health Organization* membagi diagram estimasi risiko setiap kawasan menjadi dua bagian, yaitu estimasi risiko yang berdasarkan hasil laboratorium (*laboratory based*) dan yang tidak berdasarkan laboratorium (*non-laboratory based*). Perhitungan yang tidak berdasarkan laboratorium dimaksudkan untuk daerah-daerah yang memiliki keterbatasan fasilitas laboratorium sehingga daerah-daerah terpencil di Indonesia yang sulit memiliki akses laboratorium dapat memakai skor ini.¹⁰

Para ahli sepakat menyetarakan skor risiko WHO secara kualitatif dengan estimasi risiko dari sumber lainnya, seperti SCORE-2. Estimasi risiko WHO dibagi

menjadi lima secara kualitatif, yaitu risiko rendah, sedang, tinggi, sangat tinggi, dan sangat sangat tinggi. Angka skor estimasi risiko 10 tahun ini bersifat arbitrer karena persentase skor dapat berbeda antara skor risiko WHO dan lainnya misalnya skor risiko dari ESC atau ACC/AHA.¹⁰ Pertimbangan *risk modifiers*, *lifetime CVD risk*, manfaat pengobatan, komorbiditas, *frailty*, dan preferensi pasien ikut memengaruhi pilihan pengobatan pada semua kelompok usia. Tingkat risiko pada beberapa pasien dapat turun ke kategori yang lebih rendah tanpa pengobatan dan dapat terjadi hanya dengan berhenti merokok.¹⁰ Evaluasi terhadap peran kadar plasma Galektin-3 (Galektin-3) sebagai biomarker aterosklerosis dilakukan dengan penelitian yang menyoroti korelasi dengan ketidakstabilan plak. Studi kohort prospektif oleh Maiolino, *et al.*, melakukan penelitian pada pasien dengan penyakit jantung koroner yang telah menjalani angiografi dengan risiko kardiovaskular tinggi sebelumnya. Penelitian ini mendapatkan Galektin-3 merupakan prediktor utama mortalitas kardiovaskular. Kesimpulan ini dikonfirmasi pada pasien dengan LVEF yang masih baik.¹¹

Galektin-3 merupakan protein dengan berat 30-35 kDa yang dikodekan oleh gen LGALS3 yang terletak pada kromosom. Galektin-3 diekspresikan di dinding pembuluh darah terutama di adventisia, sel myosit jantung, makrofag, monosit, neutrofil, eosinofil, sel mast, dan limfosit. Galektin-3 meningkat dalam proses perubahan struktur jantung dan berkaitan dengan fibrosis, proliferasi sel otot polos dalam pembentukan plak aterosklerosis, dan meningkatkan angiogenesis setelah kejadian iskemia jaringan. Galektin-3 diekspresikan oleh makrofag selama fagositosis dan memengaruhi diferensiasi dan pertumbuhan berbagai sel imun yang

menginduksi angiogenesis. Galektin-3 mampu menginduksi migrasi dan proliferasi sel endotel. Galektin-3 juga berperan selama embriogenesis dan diekspresikan dalam sel-sel utama dan interkalasi dari sel tubulus ginjal serta pada lanjutan nefrogenesis.¹¹ Galektin-3 memiliki nilai prediktif terhadap prognosis pasien infark miokard akut, termasuk mortalitas di rumah sakit dan penyakit jantung setelah pemantauan jangka menengah atau panjang yang merugikan. Lisowska *et al* menunjukkan bahwa Galektin-3 merupakan faktor risiko independen untuk terjadinya PJK. Konsentrasi Galektin-3 >8,7 ng/mL merupakan indikator prediktif independen dari peningkatan risiko semua penyebab kematian pada pasien setelah IM selama masa tindak lanjut jangka menengah.¹¹ Studi lain menunjukkan bahwa tingkat Galektin-3 yang lebih tinggi dikaitkan dengan peningkatan risiko terjadinya gagal jantung setelah SKA dengan sensitivitas yang tinggi dibandingkan NT-pro BNP, namun dengan spesifisitas lebih rendah.¹¹ Berdasarkan penelitian Jabbar DH, et al, uji sensitivitas dan spesifisitas kadar galektin-3 sebesar 6,5 ng/ml adalah 93% dan 85% untuk pasien gagal jantung.¹²

Peningkatan kadar galektin-3 juga berhubungan dengan peningkatan *major adverse clinical outcome* (MACO) di rumah sakit dan peningkatan mortalitas pada tindak lanjut jangka menengah pada pasien setelah AMI.¹³ Asleh *et al* menemukan bahwa Galektin-3 adalah prediktor independen mortalitas dan gagal jantung pasca infark miokard.¹⁴ Namun, Martín-Reyes *et al* yang memeriksa 270 pasien pasca IMA selama masa tindak lanjut 6 bulan menunjukkan bahwa tidak ada biomarker, termasuk Galektin-3 yang dapat memprediksi hasil pada pasien ini. Hasil ini mungkin karena penentuan plasma Galektin-3 yang tertunda, yang dilakukan 6 bulan setelah pendataan.¹⁵ O'Donoghue *et al*, melaporkan bahwa setelah disesuaikan dengan faktor risiko tradisional, hubungan peningkatan kadar

Galektin-3 dan risiko kematian kardiovaskular atau gagal jantung pada 30 hari setelah kejadian infark miokard tidak signifikan.¹⁶

Gao, et al (2020) menyatakan terdapat bukti kuat bahwa Galektin-3 berperan dalam inisiasi dan perkembangan aterosklerosis. Sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa Galektin-3 berkontribusi terhadap diferensiasi makrofag, pembentukan sel busa, disfungsi endotel, dan proliferasi dan migrasi VSMC pada aterosklerosis. Mekanisme yang paling penting yaitu dengan amplifikasi peradangan kardiovaskular dan akumulasi lipid di makrofag oleh Galektin-3. Hingga saat ini, penelitian terhadap Galektin-3 terfokus pada genetika dan epidemiologi yang menunjukkan bahwa Galektin-3 berhubungan positif dengan terjadinya aterosklerosis. Sehingga Galektin-3 dapat dianggap sebagai biomarker baru untuk evaluasi risiko aterosklerosis dan target pengobatan baru untuk terapi aterosklerosis.¹⁷

Identifikasi individu dengan aterosklerosis subklinis diperlukan untuk memulai pencegahan dini penyakit vaskular agresif. Hal ini menyebabkan meningkatnya minat dalam menemukan penanda baru untuk aterosklerosis karotis.¹⁸ Ketebalan tunika media intima karotis (KIMK) atau *carotid intima media thickness* (CIMT) dan perubahan *arterial stiffness* dapat dikenali lebih awal dan dengan demikian dianggap sebagai penanda penting aterosklerosis berat di masa depan. Plak aterosklerotik karotis menggambarkan stadium lanjut penyakit daripada ketebalan tunika intima media karotis dan *arterial stiffness*. Ultrasonografikarotid adalah teknik non- invasif yang banyak digunakan untuk pengukuran perubahan struktural awal pada arteri karotis seperti KIMK dan *arterial stiffness*.¹⁹ Pencitraan ultrasonografi memungkinkan praktisi klinis untuk memprediksi kejadian kardiovaskular di masa depan, sehingga dapat mengelompokkan pasien ke

dalam kelompok risiko yang berbeda. Subjek dengan risiko rendah perlu mengurangi faktor risikonya, sedangkan subjek berisiko tinggi juga diberikan terapi medis. Metode ini paling baik diterapkan pada individu dengan risiko menengah untuk menyesuaikan kembali risiko kardiovaskular. Kelemahan metode ini memerlukan alat dan standarisasi pengukuran untuk mendeteksi aterosklerosis karotis subklinis.²⁰

Kadar Galektin-3 yang meningkat dapat mengindikasikan adanya proses atherosklerosis dan merupakan faktor prediktor untuk kejadian penyakit atherosklerosis berat bahkan pada saat pasien dengan fungsi dan anatomi jantung yang masih baik.¹¹ Diabetes melitus tipe 2 merupakan salah satu faktor risiko ASCVD. Penelitian Wang et al (2023) mengamati tingginya tingkat kejadian ASCVD pada pasien diabetes melitus yaitu diatas 19 per 1000 orang per tahun pada populasi dengan komplikasi mikrovaskuler.²¹ Menurut Weng et al (2020), dari hasil penelitiannya tahun 2015 dengan desain retrospektif didapatkan 1.202.596 pasien diabetes melitus tipe 2 dengan 45,2% di antaranya memiliki riwayat ASCVD. Pasien diabetes yang berusia ≥ 65 tahun memiliki risiko lebih besar untuk menderita ASCVD sebesar 70,6%. Kelompok ASCVD memiliki risiko rawat inap sebesar tiga sampai empat kali lebih besar (15,6%) dibandingkan dengan kelompok non-ASCVD (4,4%). Diabetes melitus tipe 2 merupakan salah satu faktor risiko terjadinya ASCVD dan berdasarkan penelitian Wang et al (2023) dan Weng et al (2020), kejadian ASCVD pada pasien diabetes juga sangat dipengaruhi oleh kondisi dislipidemia dan peningkatan usia.²²

Pencegahan morbiditas dan mortalitas pada pasien dengan risiko ASCVD penting dilakukan dengan intervensi gaya hidup, kontrol komorbiditas dengan medikamentosa dan non medikamentosa. Pencegahan penting dilakukan sejak

pasien dengan mempunyai risiko ringan dan sedang ASCVD, sehingga diharapkan pasien mendapatkan penanganan pencegahan lebih dini akan menurunkan tingkat morbiditas dan mortalitas. Mortalitas dan morbiditas yang tinggi, heterogenitas hasil pemeriksaan USG KIMK, dan adanya kondisi multifaktorial yang menyebabkan meningkatnya risiko ASCVD menyebabkan adanya kebutuhan terhadap tambahan penanda baru. Pengukuran dengan ultrasonografi telah terbukti sebagai penanda aterosklerosis dan menjadi prediktor kejadian ASCVD di masa yang akan datang.²⁰ Peran kadar galektin-3 serum pada aterosklerosis dan pasien dengan risiko ASCVD masih memerlukan penelitian lebih lanjut. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk menilai korelasi antara galektin-3 dengan ketebalan tunika intima media karotis pada pasien dengan Risiko *Atherosclerotic Cardiovascular Disease*”.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat korelasi antara galektin-3 serum dengan ketebalan tunika intima media karotis pada pasien dengan risiko *Atherosclerotic Cardiovascular Disease*?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui korelasi antara galektin-3 serum dengan ketebalan tunika intima media karotis pada pasien dengan risiko *Atherosclerotic Cardiovascular Disease*.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Mengetahui kadar rerata galektin-3 serum pada pasien dengan risiko



Atherosclerotic Cardiovascular Disease.

- b. Mengetahui ketebalan tunika intima media karotis pada pasien dengan Risiko *Atherosclerotic Cardiovascular Disease.*
- c. Mengetahui derajat korelasi galektin-3 serum dengan ketebalan tunika intima media karotis pada pasien dengan risiko *Atherosclerotic Cardiovascular Disease.*

1.4 Manfaat Penelitian

- a. Sebagai sumbangan dalam pengembangan ilmu pengetahuan mengenai korelasi antara galektin-3 serum dengan ketebalan tunika intima media karotis pada pasien dengan risiko *Atherosclerotic Cardiovascular Disease*
- b. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan untuk klinisi dalam menilai risiko *Atherosclerotic Cardiovascular Disease.*
- c. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan edukasi kepada masyarakat mengenai *Atherosclerotic Cardiovascular Disease.*



