

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Penyakit kardiovaskular atherosklerosis (*Atherosclerotic Cardiovascular Disease/ASCVD*) adalah suatu gangguan kronik yang timbul secara tersembunyi sepanjang hidup dan biasanya berkembang ke tahap lanjut ketika gejala muncul, meliputi 4 area utama yaitu: penyakit jantung koroner, penyakit serebrovaskular termasuk stroke atau TIA, penyakit arteri perifer, aorta atherosklerosis dan aneurisma aorta atau thorakalis. ASCVD umumnya ditemukan pada populasi umum, mempengaruhi sebagian besar penderita dewasa berusia 60 – an tahun, dan masih merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia. Tahun 2012, ASCVD diperkirakan menyebabkan 17,3 juta kematian diseluruh dunia per tahun (Laslett, *et al.*, 2012; Perk, *et al.*, 2012; Kohli, *et al.*, 2014). Angka mortalitas akibat penyakit jantung iskemik di Indonesia berdasarkan distribusi global peta pemetaan dunia, 191 – 541 / 100.000 pada laki – laki, dan 112 – 334/ 100.000 pada perempuan (Mendis, *et al.*, 2011).

Tingginya angka mortalitas dan morbiditas penyakit kardiovaskular atherosklerosis menjadi perhatian bagi banyak kalangan untuk melakukan pencegahan dengan mengidentifikasi atau menilai faktor risiko seseorang serta melakukan penanganan terhadap faktor risiko tersebut. Faktor risiko ASCVD ini berjalan seiring dengan waktu, sehingga setiap orang bisa mendapatkan manfaat

dari intervensi preventif. Pencegahan berperan penting dalam menurunkan angka mortalitas dan morbiditas selama 3 dekade terakhir ini (Kohli, *et al.*, 2014).

Usia kronologikal (*chronological age*) merupakan salah satu faktor risiko penyakit kardiovaskular yang tidak bisa dimodifikasi dan merupakan bagian penting pada beberapa perhitungan risiko ASCVD termasuk SCORE, Grace, atau *Framingham Risk Score*. Namun, seorang muda dengan skor risiko absolut rendah bisa memiliki risiko relatif yang tinggi secara signifikan dibandingkan penderita lain tanpa faktor risiko pada usia kronologikal yang sama. Hal ini menunjukkan bahwa *heart age* atau *biological age* penderita ini bisa lebih tua dibandingkan dengan *chronological age* nya (Ton, *et al.*, 2013).

European Guideline menerapkan konsep *heart age* atau *biological age* atau *risk age* ke dalam bentuk bagan *relative risk SCORE* (Perk, *et al.*, 2012). *The Framingham Heart Study* tahun 2008 mempublikasikan konsep *heart age* pria dan wanita yang ditentukan dari *Framingham Risk Score* (D'Agostino, *et al.*, 2008). Cuende dan kawan – kawan tahun 2010 mempublikasikan *vascular age* berdasarkan *European risk SCORE* (Cuende, *et al.*, 2010).

Heart age atau *vascular age* yang ditentukan dengan penilaian risiko global ini hanya dapat mengkomunikasikan risiko kardiovaskular kepada pasien, tapi tidak memiliki dasar untuk menentukan beban atherosklerosis. Olehnya, dibutuhkan metode lain untuk menentukan beban atherosklerosis yaitu dengan metode non invasif seperti *carotid intima media thickness (CIMT)*, *coronary artery calcium score (CACs)*, dan sebagainya (Perk, *et al.*, 2012; Ton, *et al.*, 2013; Romanens, *et al.*, 2014).

Carotid intima media thickness (CIMT) merupakan salah satu metode non invasif yang dapat menentukan *vascular age* seseorang, dimana metode ini merupakan pemeriksaan yang aman, cepat dan lebih murah dibandingkan *CACS* dalam menilai atherosklerosis. *Vascular age* yang ditentukan dengan nilai CIMT dapat dipakai untuk menggantikan *chronological age* yang ada pada *Framingham Risk Score (FRS)* maupun skor global lainnya untuk memprediksi penyakit kardiovaskular (Stein, *et al.*, 2004; Joshi, *et al.*, 2012).

Selain penilaian risiko global dan metode non invasif, sejumlah marker *biological aging* disebutkan berperan pada penyakit kardiovaskular atherosklerosis, dimana atherosklerosis merupakan penyakit yang berkaitan dengan *vascular cellular senescence*. Marker *biological aging* yang dijelaskan pada penelitian – penelitian sebelumnya yaitu *leucocyte telomere length*, *cell cycle regulator proteins (p53, p16, p27)*, *senescence associated beta galactosidase/SaβG* (Gorenne, *et al.*, 2006; Hrycek & Wojakowski, 2011). Penelitian lebih lanjut tentang marker – marker ini sangatlah diperlukan untuk menemukan marker yang paling selektif terhadap *vascular aging* (Kotsis, *et al.*, 2013).

Saat ini kami meneliti tentang kadar p53 serum yang merupakan salah satu marker *biological aging* dan *carotid intima media thickness (CIMT)* yang merupakan salah satu metode non invasif untuk menentukan *vascular age* pada penderita dengan faktor risiko kardiovaskular, dimana penilaian risiko ini menggunakan *FRS 2008*. Penderita dengan risiko sedang direkomendasikan pemeriksaan CIMT untuk penilaian risiko kardiovaskular (Greenland, *et al.*, 2010)

Protein p53 merupakan *tumor suppressor protein/gene* yang dikenal berperan pada kanker, namun penelitian terbaru banyak menjelaskan tentang peranan penting p53 pada regulasi sel plak atherosklerosis lanjut, penyebab utama serangan jantung dan stroke. Protein p53 diaktifkan pada lingkungan kompleks dari plak, sebagai bagian dari kerusakan DNA pada lesi, dan mengatur henti pertumbuhan (*growth arrest*), penuaan sel dan apoptosis dari *vascular smooth muscle cells/VSMCs*. p53 meningkat pada *senescent cells* dan jaringan yang tua (Mercer & Bennet, 2006; Chen, *et al.*, 2009).

Pemeriksaan kadar p53 serum maupun pemeriksaan non invasif CIMT bertujuan untuk menentukan *vascular age*. Penelitian sebelumnya oleh Chen dan kawan – kawan tahun 2009 menemukan bahwa protein p53 berhubungan secara signifikan dengan nilai CIMT. Apakah protein p53 ini berhubungan dengan *vascular age* yang ditentukan dengan nilai CIMT, perlu diteliti lebih lanjut.

1.2 Rumusan Masalah

“Apakah ada korelasi positif antara kadar p53 serum dan *vascular age* yang ditentukan dengan *carotid intima media thickness (CIMT)* pada penderita dengan faktor risiko kardiovaskular sedang?”

1.3 Tujuan Penelitian

Untuk mempelajari korelasi antara peningkatan kadar p53 serum dan peningkatan *vascular age* yang ditentukan dengan nilai CIMT, pada penderita dengan faktor risiko kardiovaskular sedang.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat praktis

Mengetahui *vascular age* penderita dengan faktor risiko kardiovaskular sedang yang asimtomatik, sehingga manajemen penderita dengan faktor risiko kardiovaskular dapat lebih optimal sesuai prosedur.

1.4.2 Manfaat teoritis

1. Menambah wawasan, pengetahuan dan pemahaman tentang pemeriksaan kadar p53 serum dan CIMT sebagai penanda penuaan sel vaskular (*vascular age*).
2. Mengembangkan ilmu pengetahuan tentang pencegahan penyakit kardiovaskular, dimana penilaian kadar p53 serum dapat dipakai untuk mengetahui *vascular age* penderita.
3. Menambah pengetahuan tentang hubungan atherosclerosis dan penuaan sel vaskular, sehingga tindakan untuk mencegah *vascular aging* akan memberikan hasil yang lebih baik dalam mencegah atherosclerosis.