

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Penyakit jantung koroner (PJK) merupakan penyebab utama mortalitas di seluruh dunia. Di negara berkembang didapatkan 4.5 juta kematian per tahun akibat PJK, dengan prediksi terjadi peningkatan dua kali lipat dari tahun 1990 hingga tahun 2020.¹

Aterogenesis merupakan interaksi kompleks antara dinding arteri dan biomolekuler darah dimana inflamasi memegang peranan penting pada seluruh tahap aterogenesis. Inflamasi juga berperan pada komplikasi aterosklerosis lokal, miokardial, dan sistemik. Pada aterogenesis awal, monosit masuk ke dinding pembuluh darah dan berdiferensiasi menjadi makrofag, yang mengubah *modified* LDL menjadi *foam cells*. Inflamasi berkelanjutan menyebabkan terbentuknya lesi yang tidak stabil, terdiri dari inti yang nekrosis, kapsul fibrin yang tipis, erosi luminal, sel inflamasi yang banyak serta *neovessels* multipel. Peningkatan *neovessels* dapat dipicu oleh produk sel mast yaitu histamin. Histamin akan terikat dengan reseptornya yakni H1, H2, H3, dan H4. Keterikatan histamin pada reseptor H1 pada sel endothelial akan memicu permeabilitas vaskular. Sel otot polos juga mengekspresikan reseptor H1 yang akan mengikat histamin dan dapat menimbulkan vasospasme.⁶

Pertukaran pesan antar sel yang terlibat pada aterogenesis tergantung pada mediator inflamasi dan imunitas, termasuk molekul-molekul kecil yang mengandung mediator lipid seperti prostanoid dan derivat asam arakhidonat lain seperti leukotrien. Autakoid lain seperti histamin, mengatur tonus vaskular dan meningkatkan permeabilitas vaskular.³

Aterosklerosis merupakan penyakit kronis pada pembuluh darah ukuran sedang dan besar, sering terjadi pada tempat yang memiliki endotelial *shear-stress* yang rendah. Lesi aterosklerosis pada lapisan intima mengandung sel endotelial, sel otot polos, monosit/makrofag dan limfosit T, yang berubah menjadi jaringan sitokin-histamin yang berpartisipasi pada respon inflamasi kronis. Monosit/makrofag dan limfosit T mengeluarkan enzim yang memproduksi histamin yakni *histidine decarboxylase (HDC)*, dan *specific histamine receptor (HHR)*, dimana terjadi selama makrofag berdiferensiasi. Sel endotel dan otot polos juga dapat mengeluarkan HHR sebagai respon terhadap histamin. Efek histamin terhadap sel-sel tersebut yaitu mengatur kejadian yang berkaitan dengan aterosklerosis seperti proliferasi sel, pengeluaran *matrix metalloproteinase (MMP)*, adhesi molekul dan sitokin.²³

Histamin telah diimplikasikan baik pada aterogenesis dan mediator vasospasme pada pembuluh darah koroner yang mengalami aterosklerosis. Penelitian oleh Pomerance dkk sebelumnya menunjukkan adanya infiltrasi progresif sel mast pada lapisan adventitia arteri koroner selama pembentukan aterosklerosis. Studi terakhir telah menghubungkan infiltrasi sel mast dengan hiperreaktivitas vaskular lokal dan spasme koroner. Pembuluh darah koroner manusia yang mengalami aterosklerotik mengandung lebih banyak histamin daripada pembuluh darah normal, dimana jumlah serotonin dan katekolamin tidak berubah. Fakta bahwa jumlah histamin pada pembuluh darah yang mengalami aterosklerosis lebih tinggi daripada pembuluh darah normal merupakan akibat dari cincin koroner yang mengalami aterosklerosis hiperresponsif terhadap aksi vasokonstriksi histamin. Histamin menyebabkan vasospasme dan menghentikan

aliran darah pada arteri koroner yang mengalami aterosklerotik pada tekanan yang konstan; insiden spasme tergantung dari keparahan lesi ateromatus. Potensiasi efek vasokonstriksi koroner pada histamin telah dilaporkan pada penelitian eksperimental aterosklerosis pada in vivo.¹⁹

Derajat aterosklerosis pada arteri koroner hampir secara tepat dievaluasi dengan angiografi koroner. Beberapa metode non invasif dilaporkan berkorelasi dengan temuan angiografi koroner. Diagnosis aterosklerosis karotis menggunakan B-mode resolusi tinggi dilaporkan sebagai faktor independen terhadap penyakit jantung koroner. Ultrasonografi digunakan untuk mengevaluasi *carotid intima-media thickness* (CIMT) karena memiliki resolusi tinggi, bersifat non invasif, dan merupakan metode terbaik dalam mendeteksi tahap awal penyakit aterosklerosis dan memprediksi progresifitas PJK.⁷

Stable coronary artery disease (stable CAD) merupakan manifestasi adanya iskemia atau hipoksia miokard yang reversibel, terjadi akibat ketidakseimbangan antara kebutuhan dan suplai oksigen yang biasanya dipicu oleh aktivitas, emosi atau stressor lain, ditandai dengan adanya rasa tidak nyaman di dada (angina pectoris) dan keluhan membaik setelah beristirahat atau mendapat obat nitrogliserin sublingual. *Stable CAD* juga mencakup fase paska sindroma koroner akut (SKA) yang asimtomatik, dan fase presimtomatis arteriosklerosis koroner. Patogenesis terjadinya *stable CAD* antara lain adanya obstruksi arteri epikard yang disebabkan plak koroner, spasme fokal atau difus pada arteri yang normal maupun dengan plak, maupun disfungsi mikrovaskular.²

Penelitian ini ditujukan untuk menganalisis hubungan antara kadar histamin plasma dengan derajat aterosklerosis yang diukur dengan CIMT pada

penderita *stable CAD* dimana berdasarkan literatur belum pernah ada penelitian ini sebelumnya sehingga dapat dijadikan dasar untuk tatalaksana yang lebih spesifik.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat korelasi positif antara kadar histamin plasma dengan derajat aterosklerosis berdasarkan pengukuran CIMT pada penderita *stable CAD*?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Membuktikan adanya hubungan yang simetris antara kadar histamin plasma dengan derajat aterosklerosis berdasarkan pengukuran CIMT pada penderita *stable CAD*.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Membuktikan adanya korelasi positif antara kadar histamin plasma dengan derajat aterosklerosis berdasarkan pengukuran CIMT pada pasien *stable CAD*.
2. Mengetahui rerata kadar histamin plasma pada pasien *stable CAD*.
3. Mengetahui rerata nilai CIMT pada pasien *stable CAD*.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

1. Menambah dasar pengetahuan tentang keterlibatan histamin pada patogenesis *stable CAD*
2. Menambah dasar pengetahuan tentang korelasi kadar histamin plasma dengan derajat aterosklerosis berdasarkan pengukuran CIMT pada penderita *stable CAD*

3. Mengetahui karakteristik pasien *stable CAD* yang mempunyai kadar histamin plasma yang tinggi dan derajat aterosklerosis yang berat

1.4.2 Manfaat Praktis

1. Memperkuat diagnosis adanya penebalan lapisan tunika intima media pada arteri karotis komunis
2. Sebagai landasan penelitian selanjutnya yang berhubungan dengan kadar histamin plasma dan *stable CAD*.

