Prevention of atherosclerosis should start since childhood (genetic risk)

Sri Endah Rahayuningsih

Dipresentasikan pada
15th Indonesia Congress of Pediatrics
KONIKA 15
MENDAO JULI 2011

I. PENDAHULUAN

Penyakit Jantung Koroner (PJK) adalah adalah salah satu penyebab morbiditas dan mortalitas utama di Amerika Serikat dengan penyebab utama adalah aterosklerosis.Proses aterosklerosis dapat dimulai pada masa anak-anak dengan adanya akumulasi lemak pada tunika intima dari arteri untuk membentuk *fatty streaks*. Progresifitas ditentukan oleh adanya faktor risiko, penelitian secara patologi pada anak dan dewasa muda menunjukkan perubahan pada pembuluh darah yang mengalami aterosklerosis berhubungan dengan faktor risiko seperti diabetes, kebiasaan merokok, obesitas, aktivitas fisik yang kurang, hipertensi dan intensitas dari faktor risiko tersebut.[1-7]

Pada sebagian besar anak, derajat keterlibatan pembuluh darah dan progresifitasnya lambat, sehingga pendekatan terapi terbaik adalah pencegahan dengan cara modifikasi gaya hidup dan perilaku, akan tetapi pada penyakit anak tertentu seperti pada *homozygous hypercholesterolemia*, penyakit Kawasaki,diabetes melitus, penyakit ginjal kronik, *post-orthostatic* transplantasi jantung, resiko aterosklerosis meningkat, gejala klinis gangguan arteri koroner terjadi pada masa kanak-kanak atau pada masa dewasa muda. [1-4]

Deteksi dini aterosklerosis dengan metode noninvasif seperti *Carotid Intimal Medial Thickness* (cIMT) dengan Ultrasonografi (USG)atau *Flow dilatation* (FMD) telah berkembang dan berpotensi mengubah paradigma untuk evaluasi dan pengobatan terhadap risiko gangguan CVS pada anak dan remaja dengan berfokus pada kerusakan dari target organ.[1,4]

Pada makalah ini dibahas mengenai definisi, epidemiologi,patogenesis terjadinya aterosklerosis, faktor risiko, metode pemeriksaan noninvasivedan pencegahan aterosklesrosis yang dimulai sejak masa kanak kanak.

II. Definisi Penyakit Jantung Koroner Dan Aterosklerosis

Penyakit jantung koroner adalah penyakit jantung iskemik yang timbul akibat penyempitan pada arteri koronaria, yang dapat disebabkan antara lain oleh aterosklerosis, emboli koronaria, kelainan jaringan ikat misalnya lupus eritematosus.Aterosklerosis merupakan penyebab terbanyak (99%).[1-2]

Aterosklerosismerupakan suatu kelainan yang terdiri atas pembentukan fibrolipid lokal di dalam bentuk plak-plak yang menonjol atau penebalan yang disebut ateroma yang

terdapat di dalam tunika intima dan pada bagian dalam tunika media, ateroma kemudian berkembang, dan dapat mengalami berbagai komplikasi termasuk kalsifikasi, perdarahan, ulserasi dan trombosis.[1-2]

III. Epidemiologi Penyakit Jantung Koroner

Penyakit jantung koroner dan stroke di Amerika Serikat adalah 71% dari seluruh penyakit CVS dengan penyakit jantung koroner sendiri 53% diantaranya, sehingga secara jelas dapat kita simpulkan adalah suatu masalah kesehatan masayarakat secara umum.[1,6-8]

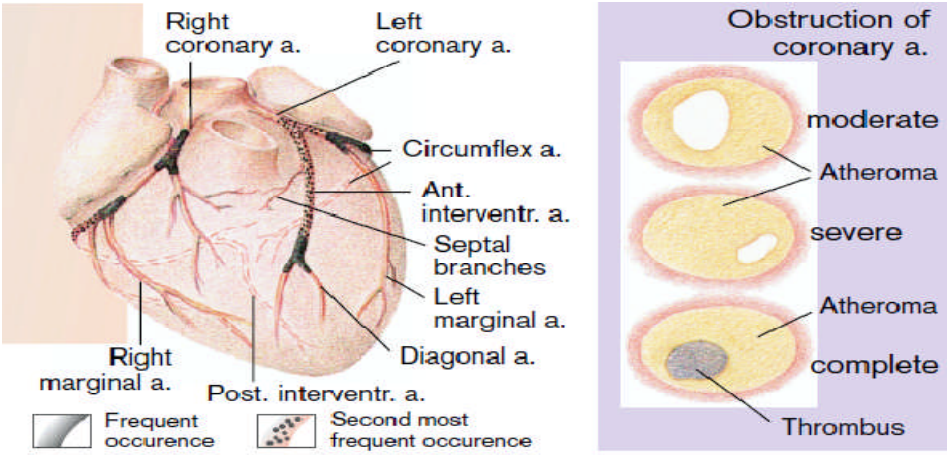
Data di Indonesia dalam beberapa dasawarsa terakhir di 8 rumah sakit umum pusat di Indonesia dilaporkan bahwa prevelensi penyakit jantung koroner telah menggeser penyakit jantung reumatik sebagai penyakit jantung yang paling banyak ditemukan. Kecenderungan tersebut juga terlihat di negara-negara Asia Tenggara serta Afrika, Di Singapura dan Malaysia, kematian penyakit jantung koroner meningkat dari yang tadinya tidak bermakna menjadi sekurangnya 10% dari semua kematian.[2]

IV. Patogenesis Aterosklerosis Pada Penyakit Jantung Koroner

Dahuluaterosklerosis dianggap hanya sebagai masalah pada pasien dewasa dan tidak pada usia anak-anak. Hal ini disebabkan manifestasi klinis dari aterosklerosis tidak muncul sampai usia pertengahan, namun didapatkan banyak bukti baru bahwa aterosklerosis terjadi mulai dari saat kanak-kanak dan bertambah berat dengan berjalannya waktu.[1-2]

Aterosklerosis terjadi pada arteri termasuk aorta dan a. koronaria, femoralis, iliaka, karotis intera, dan serebral. Penyempitan yang diakibatkan oleh aterosklerosis pada a.koronaria dapat bersifat fokal dan cenderung terjadi pada percabangan arteria, penyempitan tidak mengganggu aliran darah kecuali bila telah melebihi 70% dari lumen arteria.[1,8]

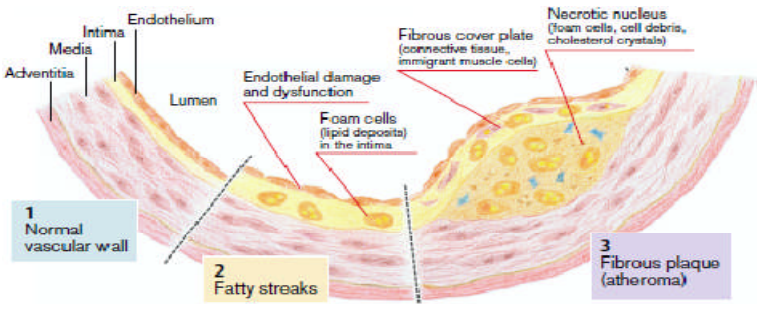
Aliran darah miokardium berasal dari dua a. koronaria yang berasal dari aorta, biasanya a. koronaria kanan memperdarahi sebagian besar ventrikel kanan, dan a. koronaria kiri sebagian besar memperdarahi ventrikel kiri. Saat aktivitas fisik atau stres, kebutuhan oksigen pada mikardium akan meningkat. Untuk memenuhi kebutuhannya maka perfusi dari a. koronaria dapat ditingkatkan sampai 5 kali dari pefusi saat istirahat keadaan ini disebut c*oronary reserve*. Karakteristik dari penyakit jantung koroner adalah penurunan dari *coronary reserve*dengan penyebab utama penyempitan a. coronaria akibat aterosklerosis.[1-2,8]



Gambar 1. Percabangan a. Coronaria dan obstruksi yang terjadi

Dikutip dari: Silbernagl S, dkk[8]

Terdapat berbagai hipotesis tentang patogenesis terjadinya aterosklerosis antara lain teori infiltrasi lemak, kerusakan endotel, monoclonal, serta *clonal senescence*. (1) Menurut teori infiltrasi lemak, sebagai akibat kadar*low-density lipoprotein* (LDL) yang tinggi didalam plasma maka terjadi peningkatan pengangkutan lipoprotein plasma melalui endotel. Peninggian kadar lemak pada dinding pembuluh darah akan menyebabkan kemampuan sel untuk mengambil lemak melewati ambang batas sehingga terjadi penimbunan. (2) teori trauma endotel terjadi akibat berbagai faktor termasuk hiperlipidemia, hipertensi, disfunsi hormonal, dll. (3) Teori monoclonal menyatakan tiap lesi aterosklerosis berasal dari sel otot polos tunggal yang bertindak sebagai sumber untuk proliferasi sel lain. (4) Teori *clonal senescence*didasarkan pada hubungan antara pertambahan umur dan berkurangnya aktivitas replikatif sel pada biakan.[2]



Gambar 2. Perubahan dinding vaskular pada aterosklerosis

Dikutip dari: Silbernagl S, dkk[8]

Abnormalitas yang paling dini terjadi pada aterosklerosis adalah *fatty streak* yaitu akumulasi dari lemak yang berisi makrofag pada tunika intima. Lesi ini datar dan tidak

merusak lumen dari arteri. Perjalanan penyakit dari lesi ini sesuai dengan meningkatnya penebalan dari plak. Hal ini disebabkan akumulasi yang berkelanjutan dari lipid dan proliferasi dari makrofag dan sel otot polos. Pada lesi ini *smooth muscle type cells* membentuk *fibrous cap* diatas deposisi dari jaringan nekrotik, kristal kolesterol, dan pada akhirnya kalsifikasi pada dinding arteri. Lesi yang menebal ini yang menyebabkan infark miokardium akibat peningkatan ukuran dan obstruksi dari lumen arteri atau akibat ruptur, yang menyebabkan pelepasan substansi thrombogenik dari daerah nekrotik. Dari beberapa penelitian menunjukkan plak fibrosis pada otot polos cenderung berkembang pada daerah dimana *fatty streaks* terbentuk saat kanak-kanak. Plak secara umum cenderung berkembang pada a. koroner terlebih dahulu sebelum timbul pada arteri serebral.[1,10-11]

V. Faktor Risiko Terjadinya Aterosklerosis Pada Anak

Tahap awal proses aterosklerosis biasanya asimtomatik.Fakta penting yang juga ditemukan prevalensi aterosklerosis meningkat sejalan dengan peningkatan jumlah dari faktor risiko, dimana jika terdapat 3 atau 4 faktor risiko prevalensi 7% sementara bila hanya satu atau dua faktor risiko hanya 1 sampai 2%.[1]

Beberapa faktor risiko mayor terjadinya aterosklerosis yang pada akhirnya dapat menyebabkan infark miokardial dan penyakit serebrovaskuler telah diketahui yaitu:[1]

5.1 Usia dan Pemberian ASI

Faktor risiko terjadinya proses aterosklerosis secara dini ditentukan dari penelitian patologi terbaru salah satunya dari penelitian Bogalusa dan Penelitian *Pathobiological determinants of aterosklerosis in youth* (PDAY).[9]Dislipidemia, peningkatan tekanan darah, dan obesitas, berhubungan dengan terbentuknya *fatty streaks* dan plak fibrosis pada usia lebih dini.[1,9]

Penelitan dari Bogalusa juga menemukan bahwa luas dari permukaan arteri yang diliputi oleh *fatty streaks* dan plak fibrosis meningkat dengan bertambahnya usia pada saat kematian.[1]

Pemberian ASI berhubungan dengan penurunan risiko aterosklerosis di usia lanjut. Pemeriksaan post mortem menunjukkan plak koroner yang lebih sedikit pada yang diberi ASI, Pemberian ASI juga berhubungan dengan kadar kolesterol total dan tekanan darah sistolik yang lebih rendah pada dewasa. Pemberian susu formula berhubungan dengan peningkatan tekanan darah dan resistensi insulin.[12]

5.2 Genetik

Penelitian faktor genetik sebagai faktor resiko aterosklerosis saat ini mulai banyak dilakukan, dengan semakin majunya teknologi genomic memungkinkan dilakukan evaluasi *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) pada genom manusia untuk mengidentifikasi gen novel penyakit jantung koroner.*The Atherosclerosis Risk In Communities* (ARIC) *study* yang dilakukan secara cohort di Amerika Serikat menunjukkan hubungan antara gen MYH15, ADRB3†, F2, dan Glu238Asp dengan aterosklerosis.[10,11]Salah satu pathogenesis bagaimana gen mempengaruhi aterosklerosis berhubungan dengan *Nitric Oxide*(NO) *synthase* yang berfungsi untuk membentuk NO dari L-arginine pada sel endotel, NO telah terbukti dapat berperan pada proses aterosklerosis dengan cara menginhibisi adhesi platelet dan agregasi, ekpresi dari sitokin, dan infiltrasi dari sel inflamasi. Polimorfisme pada Glu238Asp menyebabkan gangguan NO synthase.[11]

Tabel 1. Faktor Genetik Yang Berhubungan Dengan Resiko CAD

Gen simbol	Nama Gen	SNP ID	Lokasi kromosom
VAMP8	Vesicle-associated protein 8	rs1010	2p11.2
PALLD	Palladin, cytoskeletal-associated protein	rs7439239	4q32.3
KIF6	Kinesin family member 6	rs20455	6p21.1
MYH15	Myosin heavy polypeptide 15	rs3900940	3q13.13
ADRB3†	B3 adrenergic receptor	rs4994	8p12
F2	Coagulation factor II	rs1799963	11p11.2
ADAMTS1	ADAM metallopeptidase with thrombospondin type 1 motif	rs402007	21q21.3
THBS2†	Thrombospondin 2	rs8089	6q27

Dikutip dari: Morrison dkk. 2007[10]

Manosa-binding Lectin (MBL) adalah molekul protein yang kadarnya sangat dipengaruhi oleh genetik dan memiliki peran penting dalam mekanisme imun melawan infeksi. Genotipe MBL berhubungan dengan penyakit struktur arteri ditandai dengan meluasnya plak karotid, meningkatnya infark miokardium terutama jika didapatkan diabetes dan hiperkolesterolemia. Defisiensi MBL menyebabkan pembersihan agen atherogenic tidak adekuat atau terganggu, sehingga deposisinya pada arteri dapat menyebabkan aterogenesis.[13]

5.3Paparan Asap Rokok

Paparan asap rokok lingkungan juga berhubungan dengan meningkatnya risiko terjadinya penyakit CVS.Penelitian dari Moskowitz dkk menunjukkan kadar HDL yang lebih rendah

pada anak laki-laki yang terpapar asap rokok lingkungan, penelitian Weitzman dkk menunjukkan prevalensi terjadinya sindrom metabolik adalah 1,2% untuk yang tidak terpapar rokok, 5,4% untuk yang terpapar rokok, dan 8,7% pada perokok aktif, sementara prevalensi pada remaja yang *overweight* yang terpapar asap rokok adalah 19,6% dan pada perokok aktif yang *overweight* 23,6 %. Hasil-hasil ini menunjukkan bahwa mengeliminasi perokok dilingkungan dan rumah pada khususnya dapat memberikan keuntungan baik baik perokok itu sendiri ataupun orang disekitarnya.[14-15]

5.4 Obesitas

Prevalensi obesitas pada anak telah meningkat tiga kali lipat dari tahun 1980 ke 2002, mencapai 16% pada anak dan remaja, sementara di Indonesia prevalensi pada anak SD dibeberapa kota besar berkisar 2,1-25%.[16]Penelitian Muscatine dan Bogalusa menunjukkan bahwa obesitas pada anak dan remaja berhubungan dengan beberapa faktor risiko terjadinya penyakit CVS termasuk diantaranya aterogenik dislipidemia, hipertensi, hipertrofi ventrikel kiri, aterosklerosis dan sleep apneu. Saat anak dievaluasi untuk berat badannya yang lebih, sangat penting untuk melakukan pemeriksaan faktor risiko terjadinya penyakit kardiovaskular.[1,7,12]

Obesitas berhubungan dengan terjadinya atherogenic dislipidemia, hipertensi, hiperinsulinemia, gangguan metabolism glukosa,dan inflamasi yang menimbulkan risiko terjadinya diabetes dan penyakit CVS.[1,7,12] Intervesi diet dan olah raga selama 8 minggu dapat menurunkan indeks masssa tubuh, meningkatkan kesegaran jasmani.[16]

5.5 Aktivitas Fisik

Beberapa penelitian menunjukkan hubungan antara kurangnya aktivitas fisik dengan penyakit CVS, latihan fisik yang sesuai dapat meningkatkan kesehatan dari CVS pada anak usia 8 tahun dan lebih, latihan yang dilakukan berupa aktivitas fisik selama >30 menit setiap sesinya, minimal 3 x seminggu.Penelitian lain menunjukkan latihan fisik minimum selama 40 menit dan dilakukan 5 hari dalam satu minggu selama 4 bulan berhubungan dengan menurunnya kadar trigliserida dan meningkatnya kadar HDL.[1,17]

Hubungan antara latihan dan menurunnya tekanan darah pada anak dengan tekanandarah normal masih belum jelas Pada remaja dengan hipertensi latihan aerobik selama 12 sampai 32 minggu menunjukkan efek menurunkan tekanan darah, sementara

latihan beban hanya menunjukkan sedikit efek pada tekanan darah. Hasil ini menunjukkan bahwa anak dan remaja dengan hipertensi esensial harus didorong untuk melakukan latihan aerobic secara rutin, selain itu dengan latihan dengan intensitas sedang selama 30-60 menit setiap episode dalam 3-7 hari perminggu nya dapat menurunkan berat badan dan timbunan lemak pada tubuh.[1,15]Penelitian yang dilakukan di Jakarta, Indonesia pada tahun 2010 menunjukkan remaja dengan aktivitas fisik yang tinggi menunjukkan resiko terhadap penyakit kardiovaskular yang lebih rendah.[18]

5.6Kadar Lipid dan Lipoprotein

LDL ditemukan pada plak aterosklerosis dan dihubungkan dengan meningkatnya risiko penyakit CVS sementara HDL_2 adalah subfraksi yang memiliki efek protektif paling baik terhadap aterosklerosis.[1]

Penelitian menunjukkan kadar kolesterol pada darah merupakan faktor prediktor penting dan independen dari penyakit jantung koroner. Setiap kenaikan 1 % dari kadar kolesterol meningkatkan risiko penyakit CVS 3%.Penelitian lain menunjukkan kadar HDL yang lebih tinggi berhubungan dengan menurunnya risiko penyakit CVS. [1]

5.7 Hipertensi

Tingginya tekanan darah berhubungan dengan meningkatnya kejadian penyakit CVS, peningkatan 10 mmHg tekanan sitolik berhubungan dengan meningkatnya risiko penyakit CVS padaorang dewasa usia 35 sampai 64 tahun. Penyebab tersering hipertensi pada anak dan dewasa adalah hipertensi primer.Prevalensi hipertensi pada anak dan remaja diperkirakan 1-3 %. Berat badan dan BMI merupakan penentu tekanan darah pada anak, penelitian Rosner dkk menunjukkan tekanan darah yang lebih tinggi pada anak dengan BMI persentil tinggi dibandingkan anak dengan BMI persentil rendah, Sorof dkk juga menemukan bahwa penentu terkuat tekanan darah pada anak usia sekolah adalah BMI, didapatkan prevalensi peningkatan tekanan darah pada tiga kali pemeriksaan berturut-turut adalah 11% pada anak dengan BMI>persentil 95th dibandingkan 2% pada anak dengan BMI <persentil 5th.[1,6]

Berat badan lahir juga diduga memiliki peranan dalam menentukan meningkatnya tekanan darah dikemudian hari, hal ini didukung oleh penelitian yang menunjukkan berat badan lahir yang rendah dan penambahan berat badan yang cepat pada usia 1 dan 5 tahun berhubungan dengan tekanan darah yang lebih tinggi pada usia 22 tahun.[1,12,18]

Penelitian juga menunjukkan kemampuan untuk memprediksi tekanan darah di masa depan akan meningkat bila dilakukan pengukuran multipel selama beberapa tahun saat

periode anak-anak. Kombinasi antara berubahnya berat badan, bertambahnya lemak tubuh dan level dari tekanan darah saat ini adalah prediktor paling penting terhadap tekanan darah di masa depan. [1,17,19]

Hipertensi berhubungan dengan terjadinya *fatty streaks* dan plak fibrosis pada a. koroner dan aorta, rata-rata peningkatan tekanan darah sistemik juga memiliki peranan penting pada terbentuknya aterosklerosis secara dini. Sebagian besar anak dengan peningkatan tekanan darah tidak menunjukkan gejala klinis, sehingga penting untuk dilakukan pengukuran tekanan darah secara rutin pada pemeriksaan dipusat pelayanan kesehatan.[1,3]

5.8Penyakit Pada Anak Yang Menyebabkan Risiko TinggiTerjadinya Penyakit Kardiovaskuler

American Heart Association(AHA) mempublikasikan 8 penyakit pada anak yang memiliki risiko tinggi terjadinya aterosklerosis prematur dimulai dari masa kanak-kanak yaitu (1) familial hiperkolesterolemia (2) diabetes militus tipe 1 dan 2 (3) penyakit ginjal kronik (4) transplantasi jantung (5) penyakit Kawasaki (6) penyakit jantung kongenital (7) penyakit inflamasi kronik (8) kanker masa kanak-kanak.[3]

5.8.1 Familial Hiperkolesterolemia

Familial Hiperkolesterolemia (FH) adalah penyakit autosomal dominan monogenetik, kejadian FH homozygus 1:1.000.000 sementara keadaan FH heterozygous 1:500. Keadaan ditandai dengan peningkatnya kadar LDL, yang berkontribusi pada percepatan terjadinya aterosklerosis.[3]

Pada homozygus FH manifestasi kelainan CVS dapat muncul pada 2 dekade pertama kehidupan, dan ditandai dengan kenaikan LDL yang sangat tinggi, dapat dikonfirmasi dengan pemeriksaan karakteristik genetik mutasi pada reseptor LDL (dari leukosit) atau mengukur aktivitas reseptor LDL (dari fibroblas kulit). Heterozygus FH biasanya baru muncul pada periode awal atau pertengahan masa dewasa.[3]

Manifestasi klinis yang timbul biasanya berhubungan dengan deposisi dari kolesterol seperti cutaneus xanthelasma, tendon xanthomata, atau aterosklerosis pada CVS. Pengobatan dengan penurun kadar lipid terbukti efektif.[3]

5.8.2 Diabetes Millitus

Diabetes Millitus (DM) telah diketahui memiliki peran penting dalam terjadinya penyakit CVS pada dewasa, dimasa lampau sebagian besar pasien anak yang mengalami aterosklerosis adalah penderita diabetes tipe 1 berbeda dengan pasien dewasa yang lebih banyak penderita diabetes tipe 2, akan tetapi dengan meningkatnya prevalensi dan terjadinya obesitas pda populasi anak menyebabkan peningkatan prevalensi penderita diabetes tipe 2. Penderita diabetes memiliki risiko terjadinya penyakit CVS 5x lebih besar dibandingkan populasi sehat, dan *10-year mortality rate* pada pasien diabetes tipe 2 lebih tinggi 10 x dibandingkan populasi sehat.[1,3]

Hiperglikemia dan resistensi dari insulin dapat menyebabkan disfungsi dari endotel dengan cara mengganggu sintesis VLDL dari hati sehingga meningkatkan kadar LDL dan kolesterol. Selain itu resistensi insulin juga berhubungan dengan hipertensi melalui mekanisme retensi dari natrium, dan akitvitas saraf simpatis. Keadaan hiperinsulinemia akan menstimulasi pembentukan pak atherogenik melalui proliferasi otot polos, deposisi LDL pada plak, dan pembentukan jaringan ikat.[3]

5.8.3 Gangguan Ginjal Kronik

Mekanisme terjadinya gangguan CVS pada pasien GGK berhubungan dengan kerusakan pada pembuluh darah dan miokardium akibat kegagalan ginjal, dan mungkin juga akibat uremia. Kerusakan pada endotel vaskular dan ventrikel kiri berhubungan dengan percepatan terjadinya CAD dan kardiomiopati.[2]Kekakuan aorta pada anak yang menjalani dialisis lebih tinggi dibandingkan anak sehat. Hipertensi terjadi pada 49%anak dengan CKD dan 50-60% pada pasien yang menjalani dialisis. 29-87% pasien anak yang menjalani dialisis dan dan 72-84% pasien anak yang menjalani transplantasi ginjal didapatkan kadar LDL>100 mg/dL.[3]

5.8.4 Anak Dengan Transplantasi Jantung

Terjadinya CAD pada pasien anak yang menjalani transplantasi jantung merupakan penyebab penting kematian pada 20-30% kasus. 74% anak yang menjalani transplantasi jantung terbukti mengalami CAD, penelitian patologi terbaru menunjukkan 94% paien anak menunjukkan *vaskulopathy* akibat *cardiac allograft*.[3]

Patogenesis terjadinya CAD pada transplantasi jantung sangat kompleks dan masih belum sepenuhnya dipahami, tetapi diduga berhubungan dengan beberapa faktor termasuk diantaranya reaksi penolakan terhadap transplantasi, status dari donor, dan infeksi sitomegalovirus.[3]

5.8.5 Penyakit kawasaki

Penyakit Kawasaki adalah penyakit vaskulitis acut yang *self-limited* yang tidak diketahui penyebabnya, terjadi predominan pada bayi dan anak. Pada tahap awal penyakit, a koronaria mengalami edema dan infiltrasi pada dinding arteri, awalnya oleh neutrofil, Dengan transisi yang cepat menjadi sel mononuclear, primer adalah sel T CD8+, monosit, makrofag, dan IgA. Infiltrasi seluler disertai kerusakan pada lamina interna dan media yang menyebabkan terjadinya aneurisma.Matrix metalloproteinases (MMPs) memiliki efek merusak dan *remodeling* dari dinding arteri.Ekspresi dari MMP-2 dominan pada penebalan neointima dan pada sel endotel dari kapiler baru didaerah angiogenesis. MMP-9 diekpresikan pada keadaan aneurisma a.koronaria.[3,20]

5.8.6 Penyakit Inflamasi Kronik

Penyakit inflamasi kronik yang sering dihubungkan dengankejadian aterosklerosis adalah sitemik lupus eritrematosus (SLE) dan arthritis rheumatoid..inflamasi adalah bagian dari plak aterosklerosis, sitokin, tumor nekrosis faktor-α, dan C-reaktif protein juga memediasi terbentuknya aterosklerosis. Adanya inflamasi akan memodulasi terbentuknya mediator proinflamasi yang dihubungkan dengan disfungsi dari endotel. Obat-obatan pada penyakit ini seperti glukokortikoid, siklofosfamide dan metotrexate juga dihubungkan dengan perubahan metabolisme yang menyebabkan peningkatan resiko terjadinya aterosklerosis dengan meningkatkan faktor resiko seperti obesitas, dislipidemia, resistensi insulin dan hipertensi.[3]

5.8.7 Penyakit jantung kongenital

Resiko terjadinya aterosklerosis dini pada penyakit CVS pada pasien dengan penyakit jantung congenital pada prinsipnya berdasarkan 2 mekanisme yaitu adanya abnormalitas pada a.koronaria dan adanya esi obstruksi pada ventrukel kiri dan aorta.[3]

Anomali koronaria kongenital yang sering terjadi adalah a. sircumflex kiri berasal dari a.koronaria kanan yang dapat menyebabkan atheroma karena pola aliran darah yang abnormal.Selain itu operasi perbaikan defek jantung congenital juga dapat menyebabkan abnormalitas pada a. koronaria.Obstruksi pada jantung kiridan aorta yang berhubungan dengan meningkatnya CAD adalah koartio aorta, stenosis aorta dan hipertrofi kardiomiopati. [3]

5.8.8 Penyakit kanker pada masa kanak-kanak

Kemajuan dalam terapi meningkatkan angka harapan hidup. Dengan semakin banyaknya anak penderita kanker yang sembuh dan mencapai usia dewasa timbul permasalahan baru termasuk meningkatnya angka mortalitas yang berhubungan dengan jantung sebesar 8.2%.[3]

Kejadian CAD berhubungan dengan kemoterapi seperti antrasiklin dan doxorubisin yang dapat menyebabkan cedera pada jantung ataupun paparan radiasi pada jantung yang dapat menyebabkan kardiomiopati dilatasi.Beberapa data penelitian awal menunjukkan pemberian pengikat radikal bebas dapat mencegah atau menurunkan resiko kerusakan dari jantung. [3]

5.8.8 Infeksi Human immunodeficiency virus (HIV)

Kemokin memiliki peran penting pada terjadinya aterosklerosis, monosit yang bersirkulasi berikatan pada ruang subendotelial dimediasi oleh *monocyte chemoattarctant protein-1* (MCP-1) yang kemudian menjadi *foam cells*. Kadar sel CD4 juga memiliki peran pada progresivitas aterosklerosis, dikarenakan CD4 mempengaruhi proses regresi dari aterosklerosis. Angka kejadian CAD meningkat pada pasien HIV yang mendapat terapi protease inhibitor. Protease inhibitor memilik target kerja pada rego katalik dari HIV-1 Protease, region ini homolog dengan *human 2 protein* yang meregulasi metabolism lipid, reseptor LDL.[21-22]

VI. Metode Pemeriksaan Noninvasive Untuk Deteksi Dini Aterosklerosis

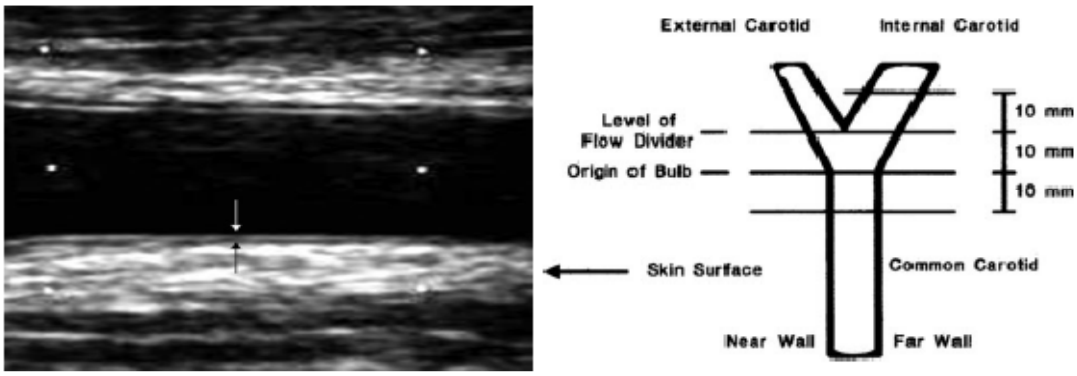
Hal yang membuat aterosklerosis sulit untuk ditegakkan karena kurangnya alat pemeriksaan noninvasif yang dapat digunakan untuk menegakkan lesi aterosklerosis secara dini. Pada dewasa, *Computed tomography* (CT) scan telah digunakan untuk mendeteksi adanya kalsium pada a. koronaria.[4,23]

Magnetic resonance imaging (MRI) juga dapat digunakan untuk mengevaluasi proses aterosklerosis. Modalitas ini telah digunakan untuk mengevaluasi adanya plak aterosklerosis dan stenosis aortik supravalvar pada pasien muda dengan riwayat hiperkolestrolemia familial. Penelitan terkini pada dewasa menunjukkan MRI multikontras dengan resolusi tinggi dapat digunakan untuk mengevaluasi apakah plak arteri yang terbentuk tidak stabil dan risiko terjadi ruptur. Hal ini penting karena metode noninvasif lain tidak dapat menunjukkan progresifitas dari aterosklerosis seperti ini, metode ini memungkinkan membedakan *fibrous cap* dari *lipid core*.[4,23-25]

Ultrasonograph (USG) juga digunakan untuk mengevaluasi adanya aterosklerosis. Makin berkembangnya alat deteksi dini aterosklerosis yang tervalidasi memiliki potensi untuk mengubah paradigm evaluasi dan pengobatan terhadap risiko terjadinya penyakit CVS pada anak dan remaja dengan difokuskan pada kerusakan organ yang terjadi. [4,23-25]

6.1 Stuktur arteri: carotid intimal-medial thickness

Sejak awal tahun 1990 pengukuran cIMT dengan menggunakan USG B-mode telah diketahui merupakan alat yang berguna untuk evaluasi aterosklerosis subklinik.Pada dewasa, pengukuran *Carotid artery intimal-medial thickness* (IMT) secara epidemiologi terbukti dapat digunakan sebagai metode yang berguna untuk mengevaluasi aterosklerosis. Pada dewasa peningkatan IMT a.carotid berhubungan dengan faktor risiko terjadinya penyakit kardiovaskular, infark miokardium, dan stroke. Penelitian yang mengevaluasi IMT carotid pada anak dan remaja hanya sedikit. Penelitian oleh Davis dkk pada populasi dewasa muda usia 33 sampai 42 tahun, dimana sebelumnya pada saat usia muda telah mengikuti survei disekolahnya menunjukkan pada laki-laki kolesterol total dan trigliserida pada masa kanak-kanak lebih tinggi pada yang nilai IMT karotid meningkat, pada perempuan, berat badan saat anak-anak, BMI kolesterol total dan trigliserida lebih tinggi pada yang IMT carotidnya tinggi. Protokol yang digunakan oleh *Aterosklerosis Risk in Communities* (ARIC) dan *Asymptomatic Carotid Artery Progression Study* (ACAPS) merekomendasikan analisis *far-wall* dari 6 lokasi yaitu (distal common carotid, carotid bufurcatio, carotid interna proksimal bilateral), kekurangannya adalah kesalahan meningkat dengan semakin meningkatnya cIMT dan juga lesi aterosklerosis yang sudah lama pada dinding arteri dapat menyebabkan kesalahan, sehingga gambaran cIMT paling baik dilakukan pada individu usia muda atau usia pertengahan.[4,23-29]



Gambar 4.Gambaran dari a. carotid comunis menunjukkan komplek intima-media (kiri) skematik dari tempat untuk menilai cIMT (kanan).

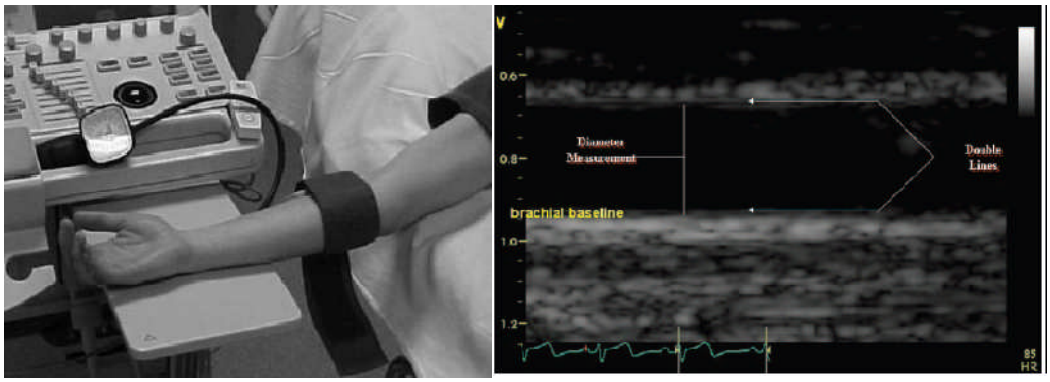
Dikutip dari: Urbani dkk, 2009.[4]

Interpretasi dilakukan dengan mengukur *far-wall* cIMT dari 3 segmen (common carotid distal, carotid bulb, proximal internal carotid) saat end diastole, menghitung nilai rata-rata dari cIMT maksimal dari 3 segment diatas baik dikiri maupun kanan dari 2 sudut yang berbeda, dan mengukur diameter minimal dan maksimal diameter lumen dari common carotid kiri dan kanan dengan M-mode ekokardiografi untuk melihat kekakuan dari carotid.[4,23-29]

6.2 Fungsi endotel

Fungsi dari arteri mengimplikasikan keseimbangan yang optimal antara substansi vasodilatasi dan vasonkonstriksi yang dihasilkan oleh endothelial sel. Berbagai variasi metode telah dikembangkan untuk mengevaluasi fungsi dari arteri. Flow mediated dilatation (FMD) adalah teknik dengan mengukur *nitric-oxide-medited* vasodilatasi yang diproduksi akibat peningkatan aliran setelah periode iskemia, *non-endothelium dependen* (NED) dilatasi mengukur perubahan arteri yang diinduksi oleh pemberian sublingual nitrogliserida yang merefleksikan respon dari otot polos.[3]Pemeriksaan dengan cara memasang cuff sphygmomanometer pada lengan bawah dan diberikan tekanan ≥50 mmHg diatas tekanan sistolik selama 5 menit, kemudian tekanan dilepaskan dan dilihat respon peningkatan diameter yang terjadi [4,23-30]

Penelitian FMD dan NED pada anak masih sangat sedikit, sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut, dari beberapa penelitian didapatkan hubungan antara menurunnya FMD dengan meningkatnya kadar LDL, serta hubungan antara menurunnya FMD dengan kadar tekanan darah dan resistensi insulin pada anak.[4,23-30]

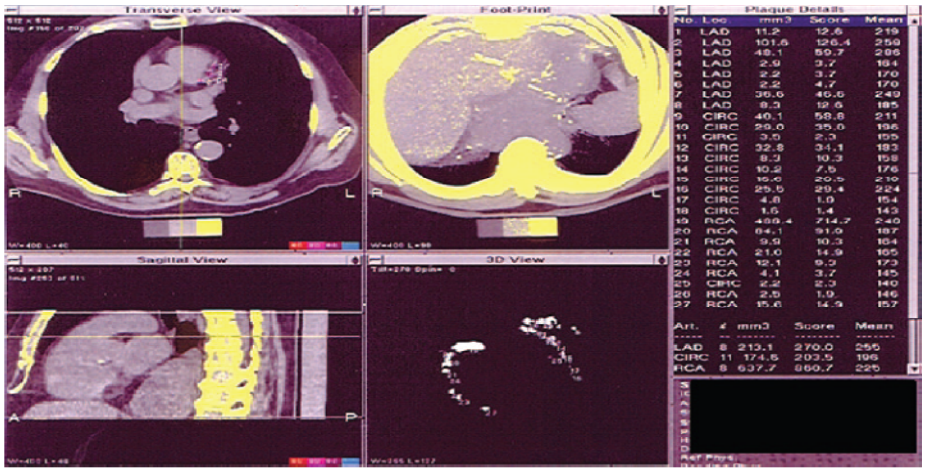


Gambar 5. Alat untuk mengevaluasi reaktivitas brachial (kiri) gambaran a. brachial (kanan)
Dikutip dari: Urbani dkk, 2009.[4]

6.3 Struktur arteri: kalsifikasi koroner

Metode lain untuk mengevaluasi struktur dari arteri adalah pengukuran *koronaria artery calsification* (CAC) dengan menggunakan *Computed Tomography* (CT) *electron beam* atau CT spiral atau helical, uptake kalsium terjadi selama proses perkembangan aterosklerosis, kalsifikasi berakhir dengan deposisi dari kristal kalsium *insoluble* pada plak fibrosis. Lesi kalsifikasi yang terjadi secara akurat akan memprediksi terjadinya plak aterosklerosis, dan lesi kalsifikasi koroner terjadi hampir secara eksklusif saat aterosklerosis dari koroner terjadi.[3]Adanya deposit kalsium dihubungkan dengan meningkatnya risiko untuk terjadinya penyakit CVS.[4,31]

Penelitian oleh Gidding dkk pada remaja dan dewasa muda usia antara 11 s/d 23 tahun dengan riwayat hiperkolesterolemia pada keluarga menunjukkan 7 dari 29 subjek penelitian terjadi kalsium pada a.koronaria. Calsium lebih sering terjadi pada keadaan dimana obesitas dan peningkatan kadar kolesterol terjadi.Pada beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa faktor tekanan darah sistolik, *body mass index* (BMI), kolesterol LDL dan HDL adalah faktor prediktor terkuat untuk menentukan risiko terbentuknya calsium pada a. koronaria, walaupun berat badan dan BMI, tekanan darah diastolik dan kadar kolesterol pada usia remaja juga dihubungkan dengan meningkatnya risiko terjadinya kalsium pada a. koronaria. [4,31]



Gambar 2.Gambaran kalsifikasi pada a. koroner

Dikutip dari: Urbani dkk, 2009.[3]

6.4 Kekakuan Arteri

Kekakuan arteri tergantung dari struktur dan fungsi dari vaskuler serta tekanan arteri. Tekanan arteri adalah faktor utama yang menentukan perubahan pada kekakuan arteri. Tiga metode yang dapat digunakan (1)analisis dari *arterial pressure waveforms*;(2)perubahan diameter (atau area) akibat tekanan yang diberikan;(3)pengukuran *Pulse-Wave velocity* (PVW).[3]

VI. KESIMPULAN

Berbeda dengan populasi anak normal pada umumnya, anak dengan penyakit khusus tertentu memiliki risiko terjadinya percepatanaterosklerosis yang dapat menyebabkan CAD dini, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menggali patofisiologi dari aterosklerosis dan pengembangan metode untuk mendeteksi dini gangguan yang terjadi pada CAD serta mengevaluasi terapi yang diberikan. Walaupun AHA telah mengeluarkan rekomendasi panduan penanganan anak dengan risiko CAD akan tetapi keputusan akhir tentang bagaimana manajemen setiap individu harus disesuaikan dengan kondisi unik yang menyertainya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Daniels SR. Koronaria Risk Factors in Children. Dalam: allen HD, Driscoll DJ, Robert E, Feltas TP. Penyunting. Moss and Adams heart disease in infant and adolescents. Edisi ke-7. Philadelphia: Lipincott Williams;2008. Hal.1448-76.
2. Sastroasmoro S, Madiyono B. Buku ajarkardiologi anak. IDAI, Jakarta. 1994
3. Ellen RW, Kavey, Daniels SR, Hayman LL, Parekh RS, Allda V. Cardiovaskuler risk reduction in high-risk pediatric patients. Circulation. 2006;114:hal.2710-38.
4. Urbina EM, Wiliams RV, Alpert BS, Collins RT, Daniels SR, Hayman L, dkk. Noninvasive assessment of subclinical aterosklerosis in children and adolescents: recommendations for standard assessment for clinical research: a scientific statement from the American heart association. Hypertension. 2009;54:Hal.919-50.
5. Wiiliams CL, Strobino Ba, Bollella M, Brotanek J. Cardiovascular risk reduction in preschool children: The Healthy Start Project. J of the American Collage of Nutr. 2004;23(2):117-23.
6. Simell O, Ninikoski H, Halaka P, Jula A, Jokinen E, Viikari J,dkk. Cohort Profile: The STRIP Study (special turku coronary risk factor intervention project) an infancy-onset dietary and life syle intervention trial. Int J of Epidemiol. 2009;38:650-5.
7. Ford ES, Mokdad AH, Ajani UA. Trends in Risk Factors for cardiovascular disease among children and adolescent in the united states. Pediatrics. 2004;114:hal. 1534-44.
8. Silbernagl S, Lang F, Color atlas of pathophysiology. Edisi ke-1. Stuggart. Thieme.2000:Hal.236-40.
9. McGill HC, McMahan, Gidding SS. Preventing heart disease in the 21st century: implications of the pathobiologival determinats of aterosklerosis in youth (PDAY) study. Circulation. 2008;117:hal. 1216-27.
10. Morrison AC, Bare LA, Ellis SG, Malloy M,Kane JP, Pankow Js, dkk. Prediction of coronary heart disease risk using a genetic risk score: the atherosclerosis risk in communities study. Am J Epidemiol. 2007;166:hal.28-35.
11. De Luca N, Lembo G, Ionivo G, Musico M, Aretini A, Frati G, dkk. A common Variant of endothel nitric oxide synthase (Glu298Asp) is an independent risk faktor for carotid atherosklerosis. Stroke. 2001;32:735-40.
12. Martin RM, Ebrahim S, Griffin M, Smith D, Watson S, Frankel S, dkk. Breastfeeding and atherosclerosis. 2005;25:1482-8
13. Charadika M, Donald AE, Leary S, Halcox JP, Turner MW, Johnson M, dkk. Endothelial response to childhood infection: the role of mannosa-binding lectin (MBL). Atherosclerosis. 2010;208:217-221.
14. Kallio K, Jokinen E, Viikari J, Simell O, Vonalen I, Siltala M, dkk. Tobacco smoke exposure is associated with attenuated endothelial function in 11-years-old healthy children. Circulation. 2007;115:hal. 3205-12.
15. Kallio K, jokinen E, Saarinen M, Volanen I, Viikari J, Simell O. Decreased aortic elasticity in healthy 11-years-old children exposed to tobacco smoke. 2009;123:e267-73.
16. Anam MS, Mexitalia M, Widjanarko B, Pramono A, Susanto H,Subagio A, dkk. Pengaruh intervensi diet dan olah raga terhadap indeks masssa tubuh, lemak tubuh, dan kesegaran jasmani pada anak obes. Sari Pediatri. 2010;12(1):36-41.
17. Kvaavik E, Klepp KI, Tell GS, Meyer HE, Batty GB. Physical fitness and physical activity at age 13 years as predictors of cardiovascular disease risk factors at ages

12,25,33, and 40 years: extended follow-up of the oslo youth study. Pediatics. 2009;123:e80-6.
18. Insani ND, Putra ST, Firmansyah A. The role of physical activity on cardiovascular risk factors in adolescents. Paediatr Indones. 2010;50(4):220-4.
19. Pletcher MJ, Wei GS, Carr J, Mcculloch CE, Hulley SB, Sidney S, dkk. Prehypertension during young adulthood and coronary calcium later in life: the coronary artery risk development in young adults study. Ann Intern Med. 2008;149(2):91-9.
20. McCrindle BW, Li JS, Colan SD, Atz AM, Vetter Vl, Mitchell PD, dkk. Coronary artery involvement in children with Kawasaki disease: risk factors from analysis of serial normalized measurements. Circulation. 2007;116:174-9.
21. Gidding SS, McMahon A, McGill HC, Liu K, Wiliams D, dkk. Prediction of koronaria artery kalsium in young adults using pathobiological determinants of aterosklerosis in youth (PDAY) risk score. Arch Intern Med. 2006;166:hal. 2341-7.
22. Coll B, Parra S, Aragones G, Montero M, Camps J, Malsa L, dkk. The role of immunity and inflammation in the progrsion of atherosclerosis in patient with HIV infection. Stroke. 2007;38:2477-84.
23. Barbaro G. Cardiovascular manifestation of HIV infection. Circulation. 2002;106:1420-5.
24. Bampi AB, Rochitte CE, Favarato D, Lemos AL, Luz PL. Comparism on non-invasive methods for the detection of coronary atherosclerosis. Clinics. 2009;64(6):675-82.
25. Groner Ja, Joshi M, Bauer JA. Pediatric precursors of adult cardiovascular disease: noninvasive assessment of early vascular changes in children and adolescents. Pediatircs. 2006;118:1683-91.
26. Lane HA, Smith JC, Davies JS. Noninvasive assessment of preclinical atherosclerosis. Vas Health and Risk Management. 2006;21(1):19-30.
27. Meyer AA, Kundt G, Steiner M, Kienast W, Werner PS. Impared flow-mediated vasodilatation, carotid artery intima-media thickening, and elevated endothelial plasma markers in obese children: the impact of cardiovascular risk factors. Pediatrics. 2006;117:1560-7.
28. Hovi P, Turanlahti M, Andersson S, Eriksson JG, Wehkalampi K, Jarvenpaa AL, dkk. Intima-media thickness and flow mediated dilatation in Helsinki study of very low birth weight adults. Pediatrics. 2011;127:e304-11.
29. Moens AL, Goovaerts I, Claeys MJ, Vrints CJ. Flow-mediated vasodilatation: a diagnostic instrument, or an experimental tool. Chest. 2005;127:2254-63.
30. Charadika M, Masi S, Luscher TF, Kastelein JJ, Deanfield JE. Assessment of atherosclerosis: the role of flow-mediated dilatation. European Heart J. 2010;31:2854-61.
31. Stillman AE, Halliburton SS, Kalender WA, Shaw LJ, Stanford W, Taylor AJ dkk. Koronaria artery kalsium screening: current status and recommendations from the European society of cardiac radiology and north American society for cardiovascular imaging. Int j Cardiovasc Imaging. 2008;24:hal.645-71.