



PEDOMAN TATALAKSANA PENCEGAHAN PENYAKIT KARDIOVASKULAR PADA PEREMPUAN

Disusun oleh:

**PERHIMPUNAN DOKTER
SPESIALIS KARDIOVASKULAR
INDONESIA
2015**

EDISI PERTAMA



PEDOMAN TATALAKSANA PENCEGAHAN PENYAKIT KARDIOVASKULAR PADA PEREMPUAN

Disusun oleh:

**PERHIMPUNAN DOKTER
SPESIALIS KARDIOVASKULAR
INDONESIA
2015**

EDISI PERTAMA

**PEDOMAN TATALAKSANA
PENCEGAHAN PENYAKIT KARDIOVASKULAR PADA PEREMPUAN
PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS KARDIOVASKULAR INDONESIA 2015**

Tim Penyusun:

Ketua : Antonia Anna Lukito

Anna Ulfah Rahajoe

Anggota : Lily I Rilantono

Ganesja M Harimurti

Amiliana M Soesanto

Siska Suridanda Danny

Dyah Siswanti Estiningsih

Lucia Kris Dinarti

Hasanah Mumpuni

Rossana Barack

Agnes Lucia Panda

Leonora Johana Tiluata

Anasthasia Sari Sri Mumpuni

Dyana Sarvasti

Saskia D Handari

Erika Maharani

KATA SAMBUTAN KETUA PENGURUS PUSAT PERKI

Assalamualaikum Wr. Wb,

Dengan memanjatkan puji dan syukur kehadirat Allah SWT, maka buku **"Pedoman Tatalaksana Pencegahan Penyakit Kardiovaskular pada Perempuan"** yang disusun oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia periode 2014 – 2016 ini dapat terselesaikan dengan baik.

Kami mengharapkan buku ini dapat dipergunakan sebagai pedoman dan pegangan dalam memberikan pelayanan Kesehatan Jantung dan Pembuluh Darah khususnya penanganan penyakit kardiovaskular pada perempuan di rumah sakit – rumah sakit dan fasilitas-fasilitas pelayanan kesehatan di seluruh Indonesia.

Sesuai dengan perkembangan ilmu dan teknologi kardiovaskular, buku pedoman ini akan selalu dievaluasi dan disempurnakan agar dapat dipergunakan untuk memberikan pelayanan yang terbaik dan berkualitas.

Semoga buku pedoman ini bermanfaat bagi kita semua.

Pengurus Pusat
Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia



DR. Dr. Anwar Santoso, SpJP(K), FIHA
Ketua

DAFTAR ISI

Kata Pengantar Ketua Pengurus Pusat PERKI	iii
Daftar Singkatan dan Akronim	v
1. Pendahuluan	1
2. Penyakit Kardiovaskular (PKV) pada Perempuan	2
3. Penilaian dan Prediksi Risiko PKV pada Perempuan	3
4. Faktor Risiko pada Perempuan	8
4.1 Dislipidemia	8
4.2 Diabetes	11
4.3 Merokok	15
4.4 Hipertensi	17
4.5 Riwayat Keluarga	23
5. Obesitas dan Perempuan	26
6. Stres dan Depresi pada Perempuan	38
7. Diet pada Perempuan	42
8. Kontrasepsi dan Terapi Hormon pada Penyakit Jantung	48
9. Aktifitas Fisik, Interpretasi Ekg dan Uji Latih Jantung Perempuan	52
10. Aterosklerosis Subklinik pada Perempuan	60
11. Atrial Fibrilasi pada Perempuan	67
12. Aspirin dan Antiplatelet pada Perempuan	72
13. Guideline Pencegahan Penyakit Kardiovaskular pada Perempuan	77
14. Kata Penutup	93

DAFTAR SINGKATAN DAN AKRONIM

ACC	: <i>American College of Cardiology</i>
ADA	: <i>American Diabetes Association</i>
AHA	: <i>American Heart Association</i>
BAS	: <i>Bile Acid Sequestrants</i>
BMI	: <i>Body mass index</i>
CHA2D2-VASc	: Skor untuk memprediksi stroke pada non-valvular fibrilasi atrial
DM	: <i>Diabetes Mellitus</i>
DASH	: <i>Dietary Approaches to Stop Hypertension</i>
FA	: <i>Fibrilasi Atrial</i>
FHS	: <i>Framingham Heart Study</i>
FRS	: <i>Framingham Risk Score</i>
HDL	: <i>High density lipoprotein</i>
HPR	: <i>High on-treatment platelet reactivity</i>
IM	: <i>Infark miokard</i>
IGD	: <i>Instalasi Gawat Darurat</i>
LBBB	: <i>Left bundle branch block</i>
LDL	: <i>Low density lipoprotein</i>
NO	: <i>Nitric-Oxide</i>
NSAID	: <i>Non steroid anti inflammation drug</i>
PKV	: <i>Penyakit kardiovaskular</i>
PJK	: <i>Penyakit jantung koroner</i>
POCS	: <i>Polycystic ovary syndrome</i>
RISKESDAS	: <i>Riset Kesehatan Dasar</i>
SKA	: <i>Sindroma koroner akut</i>
VLDL	: <i>Very low density lipoprotein</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

1. PENDAHULUAN

Laporan dari negara-negara maju seperti Amerika, Eropa, dan Australia menyatakan bahwa, peringkat pertama penyebab kematian pada perempuan usia 65 tahun ke atas adalah penyakit jantung, diikuti oleh kanker dan stroke. Hal serupa juga akan terjadi di Indonesia, yang ikut berkontribusi atas hampir sembilan juta kematian perempuan dunia setiap tahun akibat penyakit jantung dan pembuluh darah (kardiovaskular). Penyakit jantung koroner(PJK) merupakan kontributor kematian terbesar, padahal penyakit ini sebenarnya dapat dicegah seperti halnya mencegah stroke.

Fakta-fakta menunjukkan bahwa terdapat bias gender, akibat pengaruh budaya atau cara pandang. Kesadaran akan pentingnya kesehatan jantung pada kaum perempuan masih rendah, mereka juga sering beranggapan bahwa kesehatan suami atau kaum laki-laki lebih penting daripada diri sendiri. Alokasi sumber daya keluarga dan masyarakat pun menjadi tidak berimbang. Masih banyak pula profesional medis yang beranggapan bahwa Penyakit kardiovaskular (PKV) adalah penyakit kaum laki-laki, sehingga PKV pada perempuan yang gejala-gejalanya memang tidak khas, seringkali terlewatkan.

Yang diperlukan sekarang adalah suatu rujukan profesional untuk para dokter tentang 'apa dan bagaimana' PKV pada perempuan; mengerti, memahami dan mencegahnya; kemudian mengatasi dan merujuk, serta merehabilitasi mereka ketika kembali ke komunitas. Kehadiran Buku **Pedoman Tatalaksana Pencegahan Penyakit Kardiovaskular Pada Perempuan Indonesia** ini, akan sangat membantu para klinisi untuk ikut berpartisipasi dalam menurunkan angka morbiditas dan mortalitas PKV di Indonesia. Terutama bila mengingat bahwa, jumlah penduduk Indonesia pada tahun 2015 sudah mencapai sekitar 250 juta orang, dan setengahnya adalah perempuan.

2. FAKTA PENYAKIT KARDIOVASKULAR PADA PEREMPUAN INDONESIA

Beberapa data-data statistik yang mendasari pentingnya upaya pencegahan penyakit kardiovaskular pada perempuan adalah:

Data-data dari American Heart Association (AHA)

1. Lebih dari sepertiga perempuan dewasa menderita salah satu bentuk PKV
2. Sejak 1984, jumlah kematian akibat PKV pada perempuan melebihi laki-laki.
3. Tahun 2012, sekitar 56% penyebab kematian perempuan adalah PKV

Data-data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013 menunjukkan bahwa :

1. Prevalensi PJK di Indonesia berdasarkan wawancara terdiagnosis sebesar 0,5%, dan berdasarkan terdiagnosis dokter atau gejala sebesar 1,5%.
2. Prevalensi PJK meningkat seiring dengan bertambahnya umur, tertinggi pada kelompok umur 65-74 tahun yaitu 2,0% dan 3,6%, menurun sedikit pada kelompok umur ≥ 75 tahun
3. Prevalensi PJK menurut jenis kelamin, untuk yang didiagnosis berdasarkan wawancara dokter, lebih tinggi pada perempuan dibanding laki-laki (0,5% vs 0,4%); juga yang didiagnosis dokter atau gejala (1,6% vs 1,3%)

Data-data dari Rumah Sakit Jantung dan Pembuluh Darah Harapan Kita/ Pusat Jantung Nasional menunjukkan bahwa :

1. Proporsi perempuan dengan Sindroma Koroner Akut (SKA) mencapai 22,4% dari seluruh pasien SKA yang dirawat pada tahun 2007. Kejadian kardiovaskular mayor terjadi pada 51,7% subjek perempuan yang diikuti selama 14-26 bulan (rerata 16,6 bulan). Angka kematian di rumah sakit sebesar 16,7% dan angka kematian keseluruhan selama pengamatan mencapai 30,9%. [Jurnal Kardiologi Indonesia, 2009; 30: 3-12]
2. Registri tahun 2008-2011 melaporkan bahwa dari 2.762 pasien yang masuk Instalasi Gawat Darurat (IGD) dengan diagnosis SKA, 29% diantaranya adalah perempuan dengan rerata usia 60 tahun
3. Jakarta Acute Coronary Syndrome Registry tahun 2008 – awal 2015 melaporkan bahwa, dari 3.826 pasien yang masuk IGD dengan diagnosis STEMI, 13,6% adalah perempuan dengan rerata usia 60,9 tahun. Sedangkan angka kematian di rumah sakit pada pasien perempuan tersebut lebih tinggi dibandingkan pasien laki-laki (10,6% vs 6%, $p < 0.001$).

3. PREDIKSI RISIKOPENYAKIT KARDIOVASKULAR PADA PEREMPUAN

PENDAHULUAN

Dalam praktik klinik sehari-hari, kadang kita amati ada beberapa orang tertentu yang tampak memiliki kecenderungan tinggi untuk terkena Penyakit Kardiovaskular (PKV), namun beberapa individu lain sepertinya terbebas dari PKV. Menerjemahkan pengamatan tentang perbedaan risiko kardiovaskular antar individu menjadi suatu sistem penilaian yang kuantitatif, disebut prediksi risiko kardiovaskular. Penilaian ini sangat bermanfaat untuk mengidentifikasi kelompok risiko tinggi, sehingga kecacatan dan kematian akibat PKV di masyarakat dapat dicegah sedini mungkin. Selain itu, prediksi risiko juga digunakan untuk memotivasi kepatuhan individu dalam hal modifikasi gaya hidup dan terapi yang diberikan.

PREDIKSI PENYAKIT KARDIOVASKULAR

Berbagai studi telah dilakukan dalam hal prediksi risiko kardiovaskular, yang paling terkenal adalah *Framingham Heart Study* (FHS). Dari FHS diketahui bahwa kelompok risiko tinggi untuk terjadinya kejadian kardiovaskular adalah kelompok dengan hipertensi, diabetes, merokok dan dislipidemia. Dari data ini kemudian dikembangkan suatu model prediksi yang disebut sebagai *Framingham Risk Score* (FRS), untuk meramalkan terjadinya kejadian kardiovaskular dalam 10 tahun mendatang. Prediksi PKV antara laki-laki dan perempuan sedikit berbeda, perbedaan ini timbul karena adanya perbedaan usia terjadinya PKV serta interaksi faktor-faktor risiko yang telah disebutkan di atas. Dengan FRS seseorang akan diklasifikasikan sebagai risiko tinggi, risiko menengah dan risiko rendah untuk terjadinya PKV. Sistem skoring FRS yang dimodifikasi sesuai *National Cholesterol Education Panel Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III) dapat dilihat pada Tabel 3.1.

Tabel 3.1. Algoritme klasifikasi risiko berdasarkan modifikasi FRS dan NCEP ATP III

Kategori risiko	Definisi
Risiko Tinggi	<ul style="list-style-type: none">- Penyakit jantung koroner atau risiko setara PJK atau ≥ 2 faktor risiko- Prediksi risiko kejadian kardiovaskular dalam 10 tahun: $> 20\%$
Risiko Menengah-Tinggi	<ul style="list-style-type: none">- Memiliki risiko ≥ 2 faktor risiko- Prediksi risiko kejadian kardiovaskular dalam 10 tahun 10-20%
Risiko Menengah	<ul style="list-style-type: none">- Memiliki risiko ≥ 2 faktor risiko- Prediksi risiko kejadian kardiovaskular dalam 10 tahun $< 10\%$
Risiko Rendah	<ul style="list-style-type: none">- 0-1 faktor risiko

Keterangan: 1. Risiko setara PJK termasuk manifestasi klinis penyakit aterosklerosis non koroner (penyakit arteri perifer, aneurisma aorta abdominal dan penyakit arteri koroner, termasuk di dalamnya *transient ischemic attack*(TIA), stroke karena penyebab karotis/ stenosis arteri karotis >80%). 2. Faktor risiko termasuk merokok, hipertensi, HDL rendah, riwayat PKV dini di keluarga serta usia (laki-laki \geq 45 tahun dan perempuan \geq 55 tahun).Dikutip dari *Circulation* 2010;121:1768-1777.

Estimasi risiko PKV dalam 10 tahun ini tidak hanya berguna untuk dasar keputusan memulai terapi, namun juga merupakan suatu alat yang sangat bermanfaat untuk berkomunikasi dengan pasien.Perlu diingat bahwa, interpretasi terhadap angka ini harus dilakukan dengan hati-hati.Bagiseseorang yang memiliki estimasi risiko PKV sebesar 15%, maka interpretasi yang tepat adalah: di antara 100 orang dengan karakteristik klinis yang setara, diperkirakan 15 di antaranya akan mengalami kejadian kardiovaskular dalam waktu 10 tahun ke depan. Tugas klinisi adalah untuk membicarakan kemungkinan ini dan mendiskusikan modifikasi risiko yang paling sesuai untuk masing-masing individu.

PREDIKSI PENYAKIT KARDIOVASKULAR PADA PEREMPUAN

Untuk kelompok tanpa gejala, AHA pada tahun 2010 bekerjasama dengan *American College of Cardiology Foundation* juga telah mengeluarkan panduan untuk penapisan risiko kardiovaskular pada populasi umum. Pertimbangan khusus diberikan untuk perempuan, mengingat ada laporan bahwa perempuan sering dianggap memiliki risiko yang lebih rendah dibandingkan dengan laki-laki dan karenanya tidak mendapatkan pengelolaan kardiovaskular yang setara.Faktanya bahwa sekitar 80% perempuan berusia > 18 tahun memiliki satu atau lebih faktor risiko kardiovaskular tradisional, dan risiko PKV meningkat tajam setelah menopause.Diabetes dan trigliseridemia dihubungkan dengan mortalitas PKV yang lebih tinggi pada perempuan. Pada *Guidelines For The Prevention Of Cardiovascular Disease In Women AHA 2011* disepakati bahwa, stratifikasi risiko untuk penyakit kardiovaskular harus dilakukan pada semua perempuan tanpa gejala; untuk memperbaiki stratifikasi risiko ini, riwayat keluarga untuk PKV harus masuk ke dalam variabel yang dinilai.

Framingham Risk Score merupakan sistim skoring yang paling luas dipakai namun secara umum sering dianggap terlampau rendah memperkirakan risiko PKV pada perempuan. Dengan FRS, 90% perempuan akan jatuh ke dalam kelompok risiko rendah dan peningkatan risiko baru dihitung pada usia > 70 tahun. Selain FRS terdapat beberapa model prediksi dengan sistim skoring yang dikembangkan dan diharapkan mampu memperbaiki hal ini, antara lain *Reynolds Risk Score* (RRS) dan *Systematic Coronary Risk Evaluation* (SCORE). RRS dikembangkan terutama untuk memperbaiki penilaian risiko pada kelompok perempuan, dengan menambahkan beberapa variabel lain (riwayat keluarga, biomarker inflamasi dan hemoglobin A1C) selain faktor risiko tradisional seperti pada FRS. Dengan menggunakan RRS, 40-50% perempuan yang sebelumnya digolongkan dalam kategori risiko menengah dapat direklasifikasi lebih spesifik ke arah risiko tinggi atau rendah.RRS juga sepertinya memperbaiki klasifikasi risiko pada kelompok multi etnik dibandingkan dengan FRS yang dikembangkan pada

populasi yang sebagian besar terdiri dari kelompok kaukasia. SCORE menggunakan variabel jenis kelamin, usia, kolesterol total, tekanan darah sistolik dan status merokok untuk menilai risiko terjadinya serangan jantung, namun dari set data yang sama dapat pula memperkirakan risiko PKV serta stroke. FRS dan RRS lebih banyak digunakan dalam konsensus kelompok kardiovaskular di Amerika Serikat sementara SCORE, yang dikembangkan secara eksklusif dari data studi di negara-negara Eropa, lebih umum digunakan dalam panduan *European Society of Cardiology*.

Melihat kecenderungan bahwa PKV memberikan dampak kesehatan dan sosial yang sangat tinggi pada perempuan, maka pada tahun 2004 dan 2007 *American Heart Association (AHA)* mengeluarkan *guidelines* pencegahan PKV khusus untuk kelompok perempuan. *Guidelines* ini sejak awal mempertimbangkan data ilmiah dengan hati-hati untuk menjawab pertanyaan apakah perempuan dapat ditatalaksana sama dengan laki-laki. Mengingat pada beberapa penelitian besar PKV, perempuan tidak terepresentasikan dengan baik karena jumlahnya sedikit dan dieksklusikannya perempuan usia reproduksi. Seiring waktu dan meningkatnya kesadaran tentang kesehatan kardiovaskular perempuan secara umum, maka lebih banyak perempuan berpartisipasi dalam penelitian PKV serta telah ada pula penelitian yang didesain khusus untuk perempuan. Dengan tersedianya data yang lebih baik, maka AHA pada 2011 meluncurkan update terbaru perihal prevensi PKV pada perempuan. Diharapkan *guideline* baru ini dapat memberikan rekomendasi lebih spesifik, serta dapat memberikan pemahaman yang lebih baik terhadap masalah khusus yang dialami perempuan, misalnya dengan disertakannya diabetes gestasional dan preeklampsia dalam penilaian risiko PKV pada perempuan.

REKOMENDASI KLASIFIKASI RISIKO PKV PADA PEREMPUAN

Salah satu hal yang disorot secara khusus adalah penggunaan nilai risiko PKV (dengan FRS) $\geq 20\%$ pada *guideline* AHA 2007. Pada perempuan, kriteria ini memprediksi kelompok risiko tinggi secara cukup baik, namun untuk nilai risiko PKV $< 20\%$ ternyata tidak terlalu spesifik untuk menyatakan bahwa perempuan tersebut termasuk risiko rendah untuk terjadinya PKV dalam waktu 10 tahun. Panduan AHA 2011 berusaha memperbaiki hal tersebut, dengan memasukkan variabel faktor risiko lain serta berusaha memperkirakan pula risiko jangka panjang di luar angka prediksi konvensional 10 tahun. Rekomendasi klasifikasi risiko PKV pada perempuan menurut *guidelines* AHA 2011 tersebut dapat dilihat secara lengkap pada Tabel 3.2.

Tabel 3.2. Klasifikasi Risiko PKV pada Perempuan menurut AHA 2011

Status Risiko	Kriteria
Risiko Tinggi (≥ 1 kondisi risiko tinggi)	<ul style="list-style-type: none"> - Penyakit jantung yang sudah bermanifestasi klinis - Penyakit serebrovaskular yang sudah bermanifestasi klinis - Penyakit arteri perifer yang sudah bermanifestasi klinis - Aneurisma aorta abdominal

	<ul style="list-style-type: none"> - Penyakit ginjal kronik - Diabetes mellitus - Prediksi risiko kardiovaskular $\geq 10\%$ dalam waktu 10 tahun
Dalam risiko (≥ 1 faktor risiko mayor)	<ul style="list-style-type: none"> - Merokok - TD sistolik ≥ 120 mmHg dan TD Diastolik ≥ 80 mmHg atau hipertensi dalam terapi - Kolesterol total ≥ 200 mg/dl, HDL-C < 50 mg/dL atau mendapat terapi dislipidemia - Obesitas, terutama obesitas sentral - Pola makan yang tidak sehat - Inaktivitas fisik - Riwayat keluarga terjadinya PKV dini pada first degree relatives (laki-laki usia < 55 tahun atau perempuan usia < 65 tahun) - Sindroma metabolic - Adanya aterosklerosis subklinis lanjut yang terbukti dari peningkatan skor kalsium koroner, adanya plak karotis atau penebalan <i>intima media thickness</i> - Kemampuan kapasitas latihan yang terbukti dari uji latih beban dengan treadmill atau pemulihan denyut nadi yang abnormal setelah menghentikan uji latih - Penyakit kolagen vaskular oleh karena gangguan autoimun (lupus atau rheumatois arthritis) - Riwayat preeklampsia, diabetes gestasional atau hipertensi terkait kehamilan
Kondisi kardiovaskular optimal. (semua hal berikut)	<ul style="list-style-type: none"> - Kolesterol total < 200 mg/dL (tanpa terapi obat) - TD $< 120/80$ mmHg (tanpa terapi obat) - GD puasa < 100 mg/dL (tanpa terapi obat) - Indeks Massa Tubuh < 25 kg/m² - Tidak merokok - Aktivitas fisik adekuat untuk dewasa > 20 tahun: olahraga intensitas sedang ≥ 150 menit per minggu, olahraga intensitas berat ≥ 75 menit/minggu, atau mengikuti pola makan sehat (DASH diet atau variannya)

Dikutip dari Circulation 2011;123:1243-1262

Dari tabel 3.2 tersebut tampak bahwa AHA berusaha mendefinisikan suatu konsep kondisi kardiovaskular optimal sebagai acuan yang dapat dipakai oleh masyarakat umum untuk mampu mendeskripsikan kelompok dengan risiko paling rendah. Dalam panduan ini juga tampak bahwa AHA memodifikasi angka kelompok risiko tinggi tidak lagi dengan estimasi kejadian kardiovaskular $\geq 20\%$ tapi menjadi $\geq 10\%$. Sehingga tindakan untuk memodifikasi risiko dengan statin dapat dimulai lebih dini. Modifikasi gaya hidup untuk mencapai target ideal selanjutnya dimulai seawal mungkin.

PENUTUP

Di era sekarang ini prevensi merupakan hal yang sangat penting dibandingkan terapi, sehingga penilaian dan prediksi risiko PKV pada perempuan harus menjadi bagian integral dalam praktek klinis sehari-hari. Dengan melakukan estimasi risiko pada seorang perempuan, maka para tenaga kesehatan dapat memperkirakan dan mengkomunikasikan kepada pasien/ klien strategi yang dapat diambil untuk memperbaiki angka risiko tersebut. Penekanan sebaiknya diberikan kepada modifikasi gaya hidup (olahraga, pola hidup sehat dan berhenti merokok) yang memiliki peran besar dalam memperbaiki risiko terjadinya PKV.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47
2. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: The Reynolds Risk Score. *JAMA* 2007;297:611-619
3. Lloyd-Jones DM. Cardiovascular risk prediction: basic concepts, current status and future directions. *Circulation* 2010;121:1768-1777
4. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women- 2011 update: A guideline from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:1243-1262
5. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110-227-239
6. D'Agostino RB, Sullivan GS, Sullivan LM, Wilson P, CHD Risk Prediction Group. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of multiple ethnic groups investigation. *JAMA* 2001;286 (2):180-187
7. Cook NR, Paynter NP, Eaton CB, Manson JE, Martin LW, Robinson JG. Comparison of the Framingham and Reynolds Risk Scores for global cardiovascular prediction in the multiethnic Women's Health Initiative. *Circulation* 2012;125(14):1748-1756
8. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. ACCF/AHA Guidelines for assessment for cardiovascular risk in asymptomatic adults: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(25):e50-103
9. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors. *JAMA* 2003;281(1):76-79
10. Salam T, Watson KE. Predictors of cardiovascular risk in women. *Women's Health* 2013;9(5):491-498

4. FAKTOR RISIKO PADA PEREMPUAN

4.1 Dislipidemia

PENDAHULUAN

Pedoman tatalaksana lipid diseluruh dunia menyebutkan bahwa, kolesterol LDL merupakan target primer terapi dislipidemia. Target kadar kolesterol LDL dan non HDL (kadar kolesterol total dikurangi kadar HDL, yang menggambarkan lipoprotein aterogenik total dalam serum) pada pasien yang berisiko PKV sesuai dengan stratifikasi risiko, artinya semakin tinggi risiko PKV semakin rendah target kadar LDL yang diharapkan. Lipoprotein (a) juga merupakan faktor risiko kejadian kardiovaskular; dimana apoprotein B100 merupakan partikel utama dari lipoprotein aterogenik, sedang A-I dan A-II merupakan komponen utama partikel HDL.

DISLIPIDEMIA PADA PEREMPUAN

Dislipidemia pada perempuan memiliki karakteristik yang berbeda dibanding laki-laki. Perubahan hormonal yang dialami perempuan sepanjang hidup, berpengaruh terhadap kadar lipoproteinnnya. Saat lahir sampai masa kanak-kanak, kadar kolesterol total pada laki-laki dan perempuan sama, yaitu 65 mg/dl saat lahir hingga usia 2 tahun 165 mg/dl. Walaupun kadartotal kolesterol dan kolesterol LDL sama, tetapi terdapat perbedaan dalam subkelas LDL. Freedman dkk dalam Bogalusa Heart Study meneliti 918 remaja usia 10-17 tahun, dan mendapatkan hasil : anak laki-laki memiliki ukuran partikel LDL lebih kecil (aterogenik) dibanding anak perempuan. Peningkatan kadarkolesterol LDL sejak usia 20 tahun pada laki-laki juga terjadi lebih cepat dibandingkan pada perempuan. Sejak pubertas kadarkolesterol HDL menurun pada anak laki-laki sedang pada anak perempuan tetap stabil, sehingga kadar HDL pada perempuan lebih tinggi 10 mg/dl dibanding laki-laki, dan ukuran partikel HDL cenderung lebih kecil pada laki-laki dibanding pada perempuan. Atas dasar itu, maka *The National Cholesterol Education Panel Adult Treatment Panel NCEP-ATP III* menetapkan bahwa, perempuan dengan kadar HDL < 50mg/dl sudah dianggap berisiko kardiovaskular, lebih tinggi 10 mg/dl dibanding kadar HDL yang dianggap berisiko pada laki-laki. Penelitian Bass dkk pada *The Lipid Research Clinics Follow-up Study* mendapatkan bahwa, pada perempuan kadar trigliseride dan HDL merupakan prediktor kuat untuk kematian akibat kejadian kardiovaskular. Perempuan dengan kadarkolesterol HDL < 50 mg/dl memiliki risiko kematian akibat kejadian kardiovaskular lebih tinggi 30%, sedangkan bila kadar trigliserida antara 200-399 mg/dl risikonya meningkat 65%. Untuk LDL dan Lp(a) sama seperti laki-laki, partikel LDL yang kecil (aterogenik) dan peningkatan Lp(a) merupakan faktor risiko kejadian kardiovaskular.

Pada kehamilan terjadi peningkatan hormon *Human Chorionic Gonadotropin, betaestradiol, insulin* dan *progesterone*, yang mengakibatkan peningkatan kolesterol total, trigliserida dan kolesterol LDL. Kadar kolesterol LDL mencapai

puncaknya pada usia kehamilan 36 minggu. Kadar kolesterol HDL, HDL2 dan apolipoprotein A1 juga akan meningkat dan mencapai puncaknya di usia kehamilan 25 minggu. Setelah melahirkan akan terjadi penurunan HDL terutama HDL2 dan rasio HDL/kolesterol total sampai lebih rendah dari kadar sebelum hamil; proses ini diduga berhubungan dengan meningkatnya androgen-berhubungan kehamilan, yaitu dehydroepiandrosterone. Serum Lp(a) juga meningkat saat hamil, tetapi belum diketahui secara pasti bagaimana mekanismenya.

Pada fase menopause terjadi peningkatan kadar kolesterol LDL, kolesterol total dan apolipoprotein B, dan juga terjadi perubahan partikel LDL menjadi lebih kecil dan aterogenik. Sedangkan kadar kolesterol HDL dan HDL2 menurun saat menopause.

TATALAKSANA DISLIPIDEMIA PADA PEREMPUAN

American Heart Association merekomendasikan bagi semua perempuan diet step I, yaitu: <30% kalori total diambil dari lemak, di mana 8-10% merupakan asam lemak jenuh, dan < 300 mg/hari kolesterol. Bagi perempuan dengan dislipidemia, dianjurkan untuk melakukan penanganan awal dengan cara modifikasi gaya hidup seperti: berhenti merokok, melakukan aktifitas fisik intensitas sedang 30 menit/hari, dan mencapai serta mempertahankan berat badan ideal. Pada perempuan yang sudah menderita kelainan vaskuler, diet step II dianjurkan berupa asam lemak jenuh < 7% dan kolesterol < 200 mg/hari.

Farmakoterapi :

Statin (*HMG CoA reductase inhibitor*) pada perempuan yang sudah mengalami PKV (pencegahan sekunder) memperlihatkan efek yang menguntungkan samaseperti pada laki-laki, tetapi untuk pencegahan primer kurang bermanfaat. Walsh dkk melakukan analisis terhadap 13 penelitian pada 17,891 perempuan dimana sepertiganya sudah didiagnosis menderita PJK. Ternyata infark miokard tidak-fatal turun 29% (RR 0,71, 95% CI 0,58-0,87) dan kematian turun 26% (RR 0,74, 95% CI 0,55-1,00). Tetapi pada kelompok perempuan yang belum menderita PJK, manfaat tersebut tidak terlihat. Pada perempuan dengan risiko tinggi, statin direkomendasikan walaupun kadar LDL < 100 mg/dl, kecuali ada kontraindikasi. Efek samping statin seperti hepatotoksik dan miopati, yang meningkat seiring umur, perlu mendapat perhatian khusus.

Niacin bekerja dengan cara menghambat masuknya asam lemak bebas dari jaringan adipose perifer ke dalam hati, sehingga pembentukan trigliserida dan very low density lipoprotein akan menurun; sehingga pada perempuan dengan kadar kolesterol HDL yang rendah dan trigliserida yang tinggi sangat bermanfaat. Kadar kolesterol LDL pada perempuan yang diterapi dengan Niacin cenderung lebih besar penurunannya dibanding pada laki-laki. Niacin juga terbukti memperbesar ukuran partikel LDL, sehingga mengurangi sifat aterogeniknya. Melihat efektifitas Niacin dalam menurunkan kadar trigliserida dan meningkatkan kolesterol HDL, maka pada perempuan Niacin mempunyai tempattersendiri. Efek samping rasa terbakar pada

dada dan wajah (*facial and truncal flushing*) bisa dikurangi dengan memulai dari dosis rendah dan perlahan ditingkatkan, menghindari kafein dan alkohol, dan bisa juga dengan memberikan aspirin/ibuprofen 30-60 menit sebelumnya. Efek samping lain seperti hepatotoksik, gangguan gastrointestinal, hiperuricemia/gout dan hiperglisemia biasanya terjadi pada pemberian Niacin diatas 2gram.

Fibrat meningkatkan oksidasi asam lemak, menurunkan kadar very low density lipoprotein dan trigliserida, meningkatkan sintesis apolipoprotein A-I dan A-II, serta menurunkan katabolisme HDL. Fibrat juga dapat meningkatkan ukuran partikel LDL. Efek samping yang dikhawatirkan adalah miopati, bila diberikan bersama statin.

Bile Acid Sequestrants/ BAS bekerja mengikat asam empedu di ileum, sehingga reabsorpsi dihambat dan menurunkan resirkulasi enterohepatik, dengan demikian kadar kolesterol LDL bisa turun; tetapi perlu diingat bahwa BAS bisa meningkatkan kadar trigliserida.

Cholesterol absorption inhibitors seperti Ezetimibe secara signifikan menurunkan kadarkolesterol LDL baik pada laki-laki maupun pada perempuan, tetapi tidak menurunkan trigliserida ataupun meningkatkan HDL.

Terapi kombinasi pada dislipidemia dipertimbangkan bila target yang diharapkan belum tercapai dengan monoterapi.

- Kombinasi statin - niacin mungkin pilihan terbaik untuk perempuan, mengingat trigliserida dan HDL pada perempuan merupakan prediktor yang kuat.
- Kombinasi statin - fibrat, statin - BAS, statin - kolesterol absorption inhibitors atau niacin – BAS, bisa dipakai dengan memperhatikan farmakokinetik masing masing obat.

Target yang diharapkan adalah: kolesterol total <175 mg/dl, LDL < 100 mg/dl, HDL > 50 mg/dl, dan trigliserida < 150 mg/dl; sedangkan pada perempuan dengan diabetes atau risiko tinggi, target yang diharapkan lebih rendah lagi.

PENUTUP

Perubahan hormonal sepanjang hidup perempuan berpengaruh terhadap karakteristik kadar lipoproteinnya. Berbeda dengan laki-laki, maka rendahnya HDL dan tingginya trigliserida merupakan prediktor kuat untuk kematian kardiovaskular. Penilaian faktor resiko kardiovaskular pada perempuan harus dimulai sebelum menopause dan penatalaksanaannya harus seagresif seperti pada laki-laki. Trigliserida dan HDL, selain LDL, harus menjadi target terapi pada penatalaksanaan dislipidemia pada perempuan, dengan memperbaiki gaya hidup dan pemakaian obat yang sesuai.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lloyd JK. Hyperlipidaemia in children. *Br Heart J*. 1975;37(2): 105-114
2. Freedman DS, Bowman BA, Otvos JD, Srinivasan SR, Berenson GS. Levels and correlates of LDL and VLDL particle sizes among children: the Bogalusa Heart Study. *Atherosclerosis*. 2000;152(2) : 441-449
3. Kreisberg RA, Kasim S. Cholesterol metabolism and aging. *Am J Med*. 1987;82(1B):54-60
4. Freedman DS et al. Distribution and correlates of high density lipoprotein subclasses among children and adolescents. *Metabolism*. 2001;50(3):370-376
5. Desoye G, Schweditsch MO, Pfeiffer KP, Zechner R, Kostner GM. Correlation of hormones with lipid and lipoprotein levels during normal pregnancy and postpartum. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987;64 (4): 704-712
6. Van Stiphout WA, Hoffman A, de Bruijn Am. Serum lipids in young women before, during, and after pregnancy. *Am J Epidemiol*. 1987;126(5):922-928
7. Lewis CE, Funkhouser E, Raczynski JM, Sidney S, Bild DE, Howard BV. Adverse effect of pregnancy on high density lipoprotein cholesterol in young adult women : the CARDIA study. *Am J Epidemiol*. 1996;144(3):247-254
8. Bonithon-Kopp C, Scarabin p-Y, Darne B, Malmejac A, Guize L. Menopause related changes in lipoproteins and some other cardiovascular risk factors. *Int J epidemiol*. 1990;19(1):42-48
9. Binh an P Phan, Peter P toth. Dyslipidemia in women, etiology and management, *international journal of women's health* 2014;6 185-194
10. Francine K. Welty MD PhD, cardiovascular disease and dyslipidemia in women, *JAMA internal medicine* February 26, 2001, vol 161 n04
11. Walsh JE, Pignone M. Drug treatment of hyperlipidaemia in women. *JAMA*. 2004;291(18):2243-2252
12. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, et al. Evidence - based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation* 2004;109:672-93.
13. Goldberg AC. Clinical trial experience with extended release niacin (Niaspan): dose – escalation study. *Am J Cardiol* 1998;82:35U – 38U.

4.2 Diabetes Mellitus

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus merupakan penyakit metabolik yang kompleks, ditandai dengan kenaikan kadar gula darah. Komplikasi DM makrovaskular maupun mikrovaskuler akan menyebabkan kerusakan pada hampir semua organ tubuh; mata, jantung, ginjal, saraf, hati, dan pembuluh darah. DM tipe 2 merupakan bentuk paling sering, dimana tubuh tidak cukup untuk memproduksi insulin dan insulin tidak dapat bekerja dengan baik.

DIABETES MELLITUS PADA PEREMPUAN

Diabetes pada perempuan lebih sering dijumpai dibanding laki-laki, karena usia harapan hidup perempuan lebih lama. Prevalensi diabetes tipe 2 padararas kaukasian (kulit putih) dewasa berkisar antara 3-6%. Di negara berkembang yang laju perekonomiannya menonjol, seperti Singapura, prevalensi diabetes meningkat tajam dibanding 10 tahun sebelumnya. Kenaikan mencapai 35% di beberapa negara yang mengalami perubahan gaya hidup, seperti di Mikronesia dan Polinesia di Pasifik, orang Meksiko yang hidup di Amerika Serikat, penduduk asli Australia dan imigran India di Asia, Singapura dan Taiwan. Prevalensi diabetes di Indonesia menurut hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013 antara 1,4 – 1,6 %; di Manado mencapai 6%. Prevalensi diabetes di daerah urban lebih tinggi dibanding daerah rural. Penelitian lain di daerah Depok, Jawa Barat mendapatkan prevalensi diabetes tipe 2 hingga 14,7%. Survei yang dilakukan oleh Bidang Penelitian dan Pengembangan Departemen Kesehatan terhadap faktor risiko penyakit tidak menular melaporkan bahwa, prevalensi diabetes di lima wilayah DKI Jakarta sebesar 12,1%, yang terdeteksi 3,8% dan yang tidak terdeteksi (baru diketahui saat survei dilakukan) sebesar 11,2%. Jadi, penderita diabetes yang belum terdeteksi hampir tiga kali lipat dari yang sudah terdeteksi.

Dampak negatif diabetes terhadap kesehatan perempuan lebih berat daripada laki-laki, karena perempuan mempunyai faktor biologis yang unik disamping pengaruh faktor sosio-ekonomi. Faktor tersebut tidak menguntungkan, tidak hanya dari diagnostik dan pengobatan tetapi juga berpengaruh terhadap peningkatan risiko dan komplikasi.

Diabetes sering tidak menimbulkan gejala; yang klasik adalah: poliuria, polidipsia, polipagia (3P) baik dengan atau tanpa penurunan berat badan yang tak jelas penyebabnya. Pada perempuan, disamping gejala tersebut, ada kondisi spesifik yang harus diwaspadai terhadap kemungkinan diabetes, yaitu: sariawan, infeksi jamur (*vaginal thrush*), gatal-gatal di sekitar kemaluan, disfungsi seksual baik karena masalah fisik maupun psikis yang ditandai dengan penurunan gairah seksual, nyeri dan kesulitan mencapai orgasme. Diabetes pada saat kehamilan dan diabetes akibat *polycystic ovary syndrome* (PCOS), juga perlu diwaspadai. PCOS adalah timbulnya kista pada ovarium dalam jumlah yang besar. Di dalam kista tersebut terdapat folikel yang mengandung sel telur, yang berhubungan dengan tingginya kadar insulin dalam tubuh, seperti pada penderita diabetes. Orang yang terdiagnosis PCOS tidak berarti mempunyai penyakit diabetes, tetapi mempunyai risiko tinggi untuk terjadi diabetes.

Diabetes dan Kehamilan (Diabetes Gestasional)

Diabetes gestasional merupakan kondisi terjadinya intoleransi glukosa yang terjadi atau pertama kali ditemukan pada saat perempuan hamil. Prevalensi diabetes gestasional sangat bervariasi antara 1-14%; penelitian di Makasar mendapatkan prevalensi sekitar 2%. Diabetes gestasional lebih banyak pada perempuan usia di atas 32 tahun, dan lebih 50% memiliki riwayat keluarga diabetes. Diabetes gestasional baik yang terdiagnosis atau yang tidak, akan

meningkatkan risiko terjadinya komplikasi selama kehamilan yang akan mempengaruhi kesehatan ibu dan anak.

Perempuan dengan diabetes gestasional jarang memberikan keluhan, sehingga diperlukan skrining terhadap perempuan hamil pada umumnya terutamayangberisiko. Penelitian oleh Adam di Makasar terhadap 2074 perempuan hamil menunjukkan prevalensi diabetes gestasional 3% pada yang berisiko tinggi dan 1,2% pada yang tanpa risiko. Skrining terhadap kejadian diabetesgestasional dilakukan pada pertemuan pertama dan diulang pada usia kehamilan 26-28 minggu apabila hasil pertama negatif. Faktor risiko terjadinya diabetes gestasional meliputi:

1. Faktor risiko obstetrik:
 - Riwayat keguguran beberapa kali
 - Riwayat melahirkan bayi meninggal tanpa sebab jelas
 - Riwayat melahirkan dengan cacat bawaan
 - Riwayat melahirkan bayi >4000 gram
 - Riwayat preeklamsia
 - Polihidramnion
2. Faktor risiko umum:
 - Usia hamil > 30 tahun
 - Riwayat diabetes dalam keluarga
 - Riwayat diabetes gestasional pada kehamilan sebelumnya
 - Infeksi saluran kemih berulang saat hamil.

Komplikasi yang terjadi pada perempuan dengan diabetes atau diabetes gestasional dapat terjadi pada ibu dan bayinya. Komplikasi yang sering terjadi pada ibu yaitu preeklamsia, infeksi saluran kemih, persalinan seksio sesaria, trauma persalinan karena bayi besar. Sedangkan komplikasi pada bayi antara lain mikrosomia, hambatan pertumbuhan janin, cacat bawaan, hipoglikemia, hipokalsemia, hipomagnesemia, hiperbiliruminemia, polisitemia hiperviskositas, dansindroma gagal nafas neonatal. Komplikasi juga dapat timbul dalam jangka panjang, misalnya gangguan toleransi glukosa sampai diabetes pada anak. Perempuan diabetes gestasional mempunyai risiko ulang diabetes pada kehamilan berikutnya dan dapat berkembang menjadi diabetes tipe 2.

HUBUNGAN DIABETES PADA PEREMPUAN DENGAN KOMORBID LAIN

Diabetes pada perempuan baik tipe 1 atau tipe 2 berhubungan dengan meningkatnya kejadian kanker kolorektal, kanker hati dan pankreas. Diabetes tipe 2 juga berhubungan dengan peningkatankejadian kanker payudara; di UK lebih dari 30% perempuandiabetesusia > 55tahunjuga terdiagnosis kanker payudara.

Pada perempuan dengan diabetes, dua kali lipat lebih sering mengalami depresi dibanding populasi umum. Sebagaimana diketahui, perempuan dua kali lebih sering mengalami depresi dibanding laki-laki. Depresi akan menurunkan kualitas hidup, dan pada diabetes dapat menurunkan kemampuan diri dalam pengendalian diabetes, sehingga meningkatkan risiko komplikasi seperti penyakit kardiovaskular sampai kematian dini. Kepedulian penanganan depresi pada

perempuan diabetes oleh para profesi kesehatan, diharapkan akan memperbaiki kondisi penyakit dan keluaran klinisnya.

Perempuan dengan diabetes tipe 1 mengalami penurunan masa tulang, sehingga risiko terjadinya fraktur meningkat, sedangkan pada diabetes tipe 2 kemungkinan ini lebih kecil, khususnya kejadian fraktur tulang paha.

Kondisi status sosio ekonomi pada perempuan diabetes akan mempengaruhi perkembangan penyakit dan kematiannya. Di Eropa, perempuan dengan tingkat pendidikan rendah mempunyai angka kematian diabetes yang lebih tinggi dibanding laki-laki dengan tingkat pendidikan yang sama. Risiko terjadinya penyakit jantung koroner karena diabetes lebih tinggi pada perempuan, hal ini menunjukkan adanya bias terapi yang menguntungkan laki-laki.

PENUTUP

Diabetes pada perempuan lebih sering dijumpai dibanding laki-laki, karena usia harapan hidup perempuan lebih lama, selain itu, dampak negatif diabetes terhadap kesehatan perempuan lebih berat, karena memiliki faktor biologis yang unik, disamping faktor sosio-ekonomi yang berpengaruh terhadap progresifitas penyakit dan mortalitas kardiovaskular. Kepedulian penanganan diabetes secara dini pada perempuan oleh para profesi kesehatan, diharapkan akan memperbaiki kondisi penyakit dan keluaran klinisnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. The global diabetes community, www.diabetes.co.uk
2. Women and diabetes in the EU, Gender and chronic diseases policy briefings, European institute of women's health , <http://www.eurohealth.ie>
3. Adam JMF, Diabetes mellitus gestasional, insiden, karakteristik ibu dan hasil perinatal. Penelitian Universitas Hasanudin, 1989.
4. Beckles GLA, Thompson-Reid PE, (ed) 2001, Diabetes and Women's health Across the life Stage, A Public Health Perspective , US Department of Health and Human Service.
5. Konsensus diagnosis dan penatalaksanaan Diabetes melitus gestasional, Persatuan Endokrinologi Indonesia, 1997.

4.3 Merokok

PENDAHULUAN

Salah satu faktor risiko penyakit kardiovaskular yang dapat dimodifikasi adalah merokok. Didunia, saat ini terdapat 1,1 milyar perokok, 50% diantaranya adalah perempuan. Setiap tahun, lebih dari 5 juta kematian yang terjadi berkaitan langsung dengan merokok, dan 1,5 juta diantaranya terjadi pada perempuan. Tanpa intervensi, diprediksikan pada tahun 2030 kematian akibat merokok meningkat menjadi 8 juta, dan 2,5 juta diantaranya perempuan perokok.

BAHAYA MEROKOK BAGI PEREMPUAN

Pada tahun 1998 Prescott dkk melaporkan bahwa, perempuan perokok mempunyai risiko 50% lebih tinggi dibanding laki-laki, sehingga disimpulkan bahwa perempuan lebih sensitif terhadap efek buruk rokok dibanding laki-laki. Meta-analisis terbesar yang membandingkan perbedaan gender terhadap efek buruk rokok, yaitu the *Asia Pacific Cohort Studies Collaboration* (APCSC). Penelitian ini melaporkan bahwa, merokok berdampak lebih buruk pada perempuan dibanding laki-laki, tetapi hanya pada perokok berat saja.

Rokok mengandung lebih dari 4000 bahan kimia dan sebagian besar bersifat toksik bagi tubuh. Ada tiga kandungan utama yang dikaitkan dengan penyakit kardiovaskular, yaitu :

1. Nikotin yaitu agen simpatomimetik yang menyebabkan disfungsi endotel, gangguan metabolisme lipid dan resistensi insulin.
2. Carbon Monoksida (CO). CO berkompetisi dengan oksigen dalam berikatan dengan hemoglobin, sehingga pengangkutan oksigen oleh hemoglobin terganggu. Sebagai kompensasi, tubuh membentuk lebih banyak hemoglobin, yang menyebabkan peningkatan masa sel darah merah dan kekentalan darah (*hypercoagulable state*).
2. Gas oksidan. Nitric oxide dan radikal bebas yang ada dalam rokok sigaret, akan menurunkan kadar antioksidan endogen. Paparan rokok sigaret juga meningkatkan kadar produk peroksidasi. Stress oksidan menyebabkan disfungsi endotel, inflamasi, oksidasi LDL dan oksidasi platelet.

Beberapa kandungan lain juga memicu terjadinya aterosclerosis pada perokok. Paparan polisiklik aromatik hidrokarbon (PAH) dan butadiene juga meningkatkan proses atherosclerosis pada binatang. Mutasi pada sel otot polos dan sel-sel lain dihipotesiskan menjadi sumber plak aterosklerosis.

Perokok aktif dikaitkan dengan peningkatan risiko infark miokard non fatal tiga kali lipat dibandingkan bukan perokok. Korelasi antara jumlah sigaret yang dihisap dengan risiko infark miokard akut (IMA) tidak tergantung umur, ternyata risiko IMA juga meningkat pada perokok kadar rendah. Risiko meningkat 5,6% dari setiap tambahan sigaret yang dihisap, risiko ini turun menjadi 1,87% setelah berhenti merokok selama 3 tahun.

Penelitian terhadap sekitar 4 juta perokok menunjukkan bahwa, perempuan yang merokok mempunyai risiko penyakit jantung koroner 25% lebih besar daripada laki-laki. Meskipun mekanisme biologis yang dapat menerangkan perbedaan tersebut masih belum jelas, namun telah dibuktikan bahwa risiko kardiovaskular turun apabila menghentikan merokok. Oleh karena itu, maka para profesional dibidang kesehatan harus mengajak dan mempromosikan kepada semua individu untuk berhenti merokok.

PENUTUP

Merokok merupakan salah satu faktor risiko kardiovaskular penting dan dapat diubah. Perempuan perokok mempunyai risiko lebih besar dibanding laki-laki terhadap kejadian penyakit kardiovaskular seperti infark miokard akut non fatal, dan akan menurun risikonya dengan menghentikan rokok. Oleh karena itu penting sekali untuk melakukan edukasi berkesinambungan untuk tidak merokok dan berhenti merokok bagi mereka yang sudah menjadi perokok.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. 2004. The Global burden of Disease. Geneva : World Health Organization;
2. WHO. WHO report on the global tobacco epidemic. 2008. The M Power Package. <http://www.who.int/tobacco/mpower/2008/en/index.html>.
2. Prescott E., Hippe M., Schnohr P, Hein H.O, Vestigo J. 1998. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ* 316: 1043-47.
3. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration . 2005. Smoking, quitting and the risk of cardiovascular disease among women and men in the Asia Pacific region. *Int J Epidemiol* 34:1036-45.
4. Benowitz N.L. 2003. Cigarette smoking and cardiovascular disease : pathophysiology and implications for treatment. *Prog Cardiovasc Dis* 46:91-111.
5. Teo K.K., Ounpuu S, Hawken S, Pandey M.R., Valentin V, Hunt *et al.* 2006. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the Interheart study : a case control study. *Lancet* 368: 647-58
6. Huxley R.R dan Woodward M. 2011. Cigarette smoking as a risk factor for coronary heart disease in women compared with men : a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *The Lancet* 378, no 9799 :1297-1305.

4.4 Hipertensi

PENDAHULUAN

Prevalensi hipertensi meningkat bersamaan dengan bertambahnya usia pada semua ras dan kelompok gender. Pada umumnya tekanan darah sistolik pada perempuan mempunyai nilai lebih rendah dibandingkan laki-laki pada masa dewasa muda, sedangkan pada awal dekade ke enam tekanan darah sistolik pada perempuan menjadi lebih tinggi. Tekanan darah diastolik hanya sedikit lebih rendah pada perempuan dibandingkan laki-laki tanpa memandang usia. Pada dekade ke lima insidens hipertensi meningkat lebih tajam pada perempuan; sehingga pada usia enam puluhan prevalensi hipertensi pada perempuan lebih tinggi dibanding laki-laki.

ETIOLOGI DAN PATOFISIOLOGI HIPERTENSI PADA PEREMPUAN

Lebih dari 90% penderita hipertensi tidak diketahui penyebabnya (hipertensi esensial); sedangkan 5-10% didefinisikan sebagai hipertensi sekunder; yang diketahui etiologinya. Umumnya prevalensi hipertensi sekunder pada perempuan sama dengan laki-laki, kecuali sekunder karena stenosis arteri renalis (akibat displasia fibromuskuler), penggunaan kontrasepsi oral, preeklamsia dan vaskulitis, yang lebih sering terjadi pada perempuan dibandingkan laki-laki.

Perempuan yang menderita hipertensi umumnya memiliki aktivitas renin plasma lebih rendah dibandingkan penderita hipertensi pada laki-laki. Aktivitas renin plasma, volume intravaskular dan tekanan darah bervariasi selama siklus haid pada perempuan dengan normotensi. Peningkatan volume intravaskular pada fase luteal siklus haid berperan penting dalam terjadinya hipertensi pada sebagian perempuan, demikian halnya pada hipertensi yang diasosiasikan dengan penggunaan kontrasepsi oral. Studi Karpanou dkk memperlihatkan bahwa, perempuan fase premenopausal dengan hipertensi mengalami peningkatan nilai testosterone selama masa ovulasi dan terjadi peningkatan testosterone dan aktivitas renin plasma selama fase luteal siklus haid. Pada studi ini adanya peningkatan aktivitas renin plasma menunjukkan tidak adanya perubahan tekanan darah selama siklus tersebut (memberi kesan normotensi); sementara itu penderita hipertensi pada perempuan dengan aktivitas renin plasma yang rendah memperlihatkan peningkatan tekanan darah saat malam hari selama fase ovulasi. Sehingga disimpulkan bahwa, pengaturan tekanan darah terutama dipengaruhi oleh sistem renin - angiotensin - aldosteron pada penderita hipertensi dengan aktivitas renin plasma yang tinggi, sedangkan sex-steroid berperan pada penderita hipertensi dengan aktivitas renin plasma yang rendah.

Perempuan yang mengalami hipertensi pada saat premenopause, mempunyai laju jantung, waktu ejeksi ventrikel kiri, indeks kardiak, dan tekanan nadi lebih tinggi dibanding laki-laki seusia, sedangkan tahanan vaskular perifer dan total volume darah lebih rendah. Tetapi hipertensi pada perempuan yang lebih tua, mengalami peningkatan tahanan vaskular perifer, plasma volume normal atau rendah dan ada kecenderungan aktivitas renin plasma rendah.

KONTRASEPSI ORAL DAN TEKANAN DARAH

Kebanyakan perempuan yang menggunakan kontrasepsi oral mengalami kenaikan tekanan darah, walaupun persentase kenaikannya sangat kecil tetapi menunjukkan onset yang bermakna. Studi *The Nurses' health* menemukan bahwa, perempuan yang menggunakan kontrasepsi oral mengalami peningkatan risiko hipertensi secara bermakna dibandingkan perempuan yang tidak pernah menggunakan kontrasepsi oral (relative risk 1.8; 95% confidence interval, 1.5-2.3). Studi prospektif kontrol memperlihatkan bahwa, tekanan darah kembali normal setelah kontrasepsi oral dihentikan selama 3 bulan.

Kontrasepsi oral kadang-kadang mencetuskan hipertensi maligna. Riwayat keluarga dengan hipertensi termasuk hipertensi pada kehamilan, obesitas, usia >35 tahun dan lama penggunaannya, meningkatkan kerentanan terjadinya hipertensi. Hipertensi yang diinduksi oleh kontrasepsi lebih dikaitkan dengan sediaan progesteron bukan estrogen. Monitoring tekanan darah selama penggunaan kontrasepsi sangat dianjurkan, dan disarankan untuk membatasi penggunaannya tidak lebih dari 6 bulan; untuk selanjutnya dilakukan re-evaluasi secara berkala.

MENOPAUSE DAN TERAPI HORMON

Data yang diperoleh dari NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) menunjukkan bahwa, tekanan darah sistolik meningkat tajam pada postmenopause dibandingkan premenopause sampai dekade ke enam. Staessen dkk juga melaporkan bahwa, walaupun sudah dilakukan penyesuaian usia dan indeks massa tubuh, perempuan postmenopause mengalami hipertensi dua kali lebih tinggi dibandingkan dengan premenopause. Hal ini disebabkan oleh beberapa faktor, antara lain penurunan hormon estrogen, produksi hormon pituitary yang berlebihan, dan kenaikan berat badan.

Sedangkan studi-studi tentang terapi pengganti hormon terhadap efek tekanan darah sampai saat ini masih inkonsisten. Semua perempuan postmenopause yang menerima terapi pengganti hormon dianjurkan untuk memonitor tekanan darahnya secara ketat.

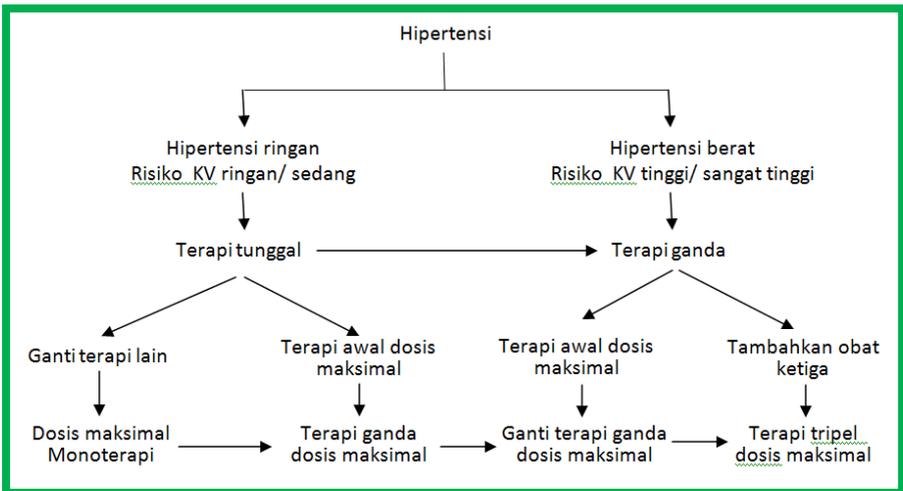
PILIHAN OBAT-OBAT ANTIHIPERTENSI

Pada umumnya perempuan memiliki respon pengobatan antihipertensi yang sama dengan laki-laki. Tetapi pada kondisi kehamilan, obat golongan *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACEI)* dan *Angiotensin Receptor Blocker (ARB)* merupakan indikasi kontra, karena dapat mengakibatkan gangguan pertumbuhan janin. Diuretika merupakan pilihan bagi individu yang lebih tua karena dapat menurunkan risiko fraktur panggul. Tetapi *Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS)* membuktikan bahwa efek samping diuretik pada perempuan dua kali lebih sering dibanding laki-laki dan berbeda presentasinya. Hiponatremia dan hipokalemia akibat penggunaan diuretik lebih sering terjadi pada perempuan, sedangkan pada laki-laki lebih mudah terjadi *gout*. *ACEI* menyebabkan efek batuk dua kali lebih banyak pada perempuan. Edema perifer yang disebabkan oleh *Calcium channel blocker* lebih sering terjadi pada perempuan dibandingkan

pada laki-laki, demikian pula dengan *minoxidil-induced hirsutism* lebih sering terjadi pada perempuan.

Studi-studi klinis sudah membuktikan bahwa algoritme pengobatan hipertensi (Gambar 4.1) sangat efektif untuk mencapai target tekanan darah yang diharapkan. Penambahan atau kombinasi obat antihipertensi dari golongan lain harus dimulai jika pengobatan dengan satu golongan antihipertensi tidak mencapai target tekanan darah yang diinginkan (tekanan darah sistolik >20 mmHg atau diastolik >10 mmHg dari target tekanan darah yang diharapkan). Kombinasi golongan antihipertensi saat ini menjadi pilihan utama baik dalam bentuk dua golongan terpisah atau dalam bentuk kombinasi *fixed-dose*.

Skema Pengobatan Hipertensi



PENGOBATAN NONFARMAKOLOGI

Menjalani pola hidup sehat pada semua orang penting untuk pencegahan hipertensi, dan merupakan bagian yang tidak terpisahkan dalam penanganan hipertensi. Penurunan berat badan sebesar 4.5 kg dapat menurunkan dan mencegah hipertensi pada orang-orang dengan kelebihan berat badan (overweight). Walaupun demikian, lebih diutamakan upaya untuk mempertahankan berat badan normal yang sudah dicapai.

DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) adalah suatu pola makan yang mencakup buah-buahan, sayur-sayuran dan produk makanan rendah lemak; mengandung potassium dan kalsium tinggi; sedangkan asupan garam dibatasi tidak lebih dari 2.4 gram per hari.

Latihan fisik secara teratur seperti jalan cepat dianjurkan selama 45 menit setiap hari. Konsumsi alkohol misal anggur/wine dianjurkan tidak lebih dari 145 cc

(5 oz). Untuk penurunan risiko kardiovaskular secara keseluruhan maka kebiasaan merokok harus dihentikan.

HIPERTENSI PADA KEHAMILAN

Penilaian status tekanan darah harus dilakukan sebelum konsepsi, bila ada hipertensi maka harus ditentukan tingkat keparahan, kemungkinan etiologi sekunder, adanya kerusakan target organ dan rencana strategi pengobatan. Perempuan dengan hipertensi yang berencana hamil harus dilakukan pemeriksaan ada atau tidaknya feokromositoma, karena tingginya morbiditas dan mortalitas jika tidak didiagnosis saat antepartum. Pengobatan pada perempuan dengan hipertensi yang berencana hamil atau sudah dikonfirmasi positif hamil, harus diganti dengan preparat yang aman untuk masa kehamilan, seperti metildopa atau penghambat beta, sedangkan golongan ACEI dan ARB harus dihentikan. Hipertensi pada kehamilan itu sendiri merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada maternal, fetal dan neonatal. Penting mencermati adanya tanda-tanda preeklamsia, yang membutuhkan penatalaksanaan khusus.

TATALAKSANA KHUSUS HIPERTENSI KRONIS SELAMA KEHAMILAN

Perempuan dengan hipertensi derajat I mempunyai risiko rendah terjadi komplikasi kardiovaskular selama masa kehamilan, dan merupakan kandidat utama untuk modifikasi pola hidup. Dengan dilakukannya modifikasi pola hidup, maka latihan aerobik harus dibatasi karena dapat mengakibatkan inadekuasi aliran darah plasenta sehingga meningkatkan risiko preeklamsia. Sedangkan penurunan berat badan pada kehamilan sama sekali tidak dianjurkan, pada obesitas sekalipun. Kebanyakan para ahli merekomendasikan pembatasan sodium seperti pada penderita hipertensi umumnya yaitu 2.4 gram perhari. Penggunaan alkohol maupun rokok juga harus dihindari.

Pada perempuan hamil dengan kerusakan target organ atau sudah mendapatkan obat kombinasi antihipertensi untuk pengendalian tekanan darahnya, maka obat-obat tersebut harus dilanjutkan. Pada kondisi dimana tekanan darah sistolik meningkat sampai 150-160 mmHg atau tekanan diastolik 100-110 mmHg, maka pengobatan harus segera diberikan. Pada penderita hipertensi kronik yang berat, pengobatan agresif harus segera dimulai pada trimester pertama kehamilan, masa ini merupakan fase kritis yang dapat mengakibatkan kematian janin >50%, serta mortalitas maternal yang signifikan, karena erat kaitannya dengan *superimposed* preeklamsia.

Tujuan utama pengobatan hipertensi kronik pada kehamilan adalah menurunkan risiko maternal tetapi pilihan obat-obat antihipertensi juga harus mempertimbangkan keselamatan janin. Metildopa masih merupakan obat pilihan utama. Berdasarkan laporan studi – studi yang ada, pengobatan dengan metildopa mempertahankan aliran darah uteroplasenta dan hemodinamik janin tetap stabil; dalam jangka panjang juga tidak ada efek samping terhadap pertumbuhan anak yang terpapar metildopa *in utero*.

Tabel 4.4.1 Hipertensi Pada Kehamilan

Hipertensi kronis	Tekanan darah \geq 140/90 mmHg sebelum kehamilan atau sebelum gestasi 20 minggu, menetap > 12 minggu post - partum
Preeklamsi	Tekanan darah \geq 140/90 mmHg dengan proteinuria (>300 mg/24 jam) setelah gestasi 20 minggu; pasien ini dapat menjadi eklamsi. Lebih sering terjadi pada nullipara, gestasi multipel, perempuan dengan hipertensi \geq 4 tahun, riwayat keluarga preeklamsi, preeklamsi pada kehamilan sebelumnya, dan penyakit ginjal.
Hipertensi kronik dengan <i>superimpose</i> preeklamsi	Proteinuria yang baru terjadi setelah gestasi 20 minggu pada perempuan dengan hipertensi. Pada perempuan dengan hipertensi dan proteinuria sebelum gestasi 20 minggu: <ul style="list-style-type: none"> - Peningkatan tiba-tiba proteinuria hingga 2-3 kali lipat - Peningkatan tiba-tiba tekanan darah - Trombositopenia - Peningkatan aspartate aminotransferase atau alanine

Tabel 4.4.2 Terapi Hipertensi Kronis Pada Kehamilan

Nama Obat	Keterangan
Methyldopa	Diutamakan karena keamanan jangka panjang
β- blocker	Dilaporkan adanya retardasi pertumbuhan janin intra-uterine (atenolol) Pada umumnya aman
Labetalol	Semakin dipilih karena efek-samping rendah
Clonidine	Data terbatas
Antagonis calcium	Data terbatas Tidak terjadi peningkatan efek teratogenik mayor
Diuretik	Bukan terapi lini pertama, mungkin cukup aman
ACEI dan ARB	Kontraindikasi

Tabel 4.4.3. Terapi Hipertensi Berat Akut Pada Preeklamsi

Hydralazin	5 mg IV bolus, kemudian 10 mg tiap 20-30 menit untuk mencapai dosis maksimal 25 mg; diulang beberapa jam sesuai kebutuhan
Labetalol (lini kedua)	20 mg IV bolus, 10 menit kemudian masukkan 40 mg, selanjutnya 80 mg tiap 10 menit untuk 2 dosis tambahan,

	sehingga mencapai dosis maksimal 220 mg
Nifedipine (kontroversi)	10 mg per-oral; ulang setiap 20 menit hingga mencapai dosis maksimal 30 mg. Hati-hati bila dipakai bersama magnesium sulfat, karena tekanan darah bisa drop Nifedipin yang bekerja jangka pendek tidak disetujui FDA untuk terapi hipertensi
Sodium nitroprussid (jarang dipakai, bila obat lain tak bermanfaat)	0,25 µg/kg/menit hingga maksimal 5 µg/kg/menit Keracunan cyanide pada janin bisa terjadi bila dipakai > 4 jam

DAFTAR PUSTAKA

1. Priscilla Igho Pemu, MD, MS and Elizabeth Ofili, MD, MPH. Hypertension in Women: Part I. Journal of clinical hypertension (Greenwich). 2008 May; 10(5): 406-410.
2. Priscilla Igho Pemu, MD, MS and Elizabeth Ofili, MD, MPH. Hypertension in Women: Part II. Journal of clinical hypertension (Greenwich). 2008Jun; 10(6): 497-500.
3. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology.

4.5 RIWAYAT KELUARGA

PENDAHULUAN

Riwayat keluarga merupakan faktor risiko penting pada penyakit kardiovaskuler (PKV). Riwayat keluarga mewakili faktor genetika, lingkungan, perilaku serta interaksi di antaranya. Untuk penyakit jantung, risiko relatif bervariasi antara 2.0-9.0 diantara orang-orang yang diketahui mempunyai riwayat penyakit jantung dalam keluarganya. Riwayat keluarga dapat mengarahkan seseorang yang berisiko untuk mendapatkan edukasi pencegahan PKV, serta mendorong mereka untuk mengubah perilaku - mengikuti anjuran pola hidup sehat.

RIWAYAT KELUARGA DAN PENYAKIT KARDIOVASKULAR PADA PEREMPUAN

Studi McCusker yang melibatkan 3.383 responder tanpa riwayat PKV, menemukan bahwa setengah dari responder menyatakan mempunyai riwayat penyakit jantung pada keturunan langsung mereka (orang tua/saudara kandung).

Pada perempuan yang mengalami penyakit jantung koroner (PJK) pada usia <65 tahun, maka keturunan langsung (*first-degree relatives*) nya akan berisiko dua kali lebih tinggi untuk terkena PJK. Sedangkan pada laki-laki usia <55 tahun di mana kedua orang tuanya mengalami kejadian kardiovaskuler di usia <55 tahun, maka risiko untuk terjadi PKV meningkat sampai 50% dibandingkan populasi pada umumnya. Kejadian kardiovaskuler yang menyerang keluarga lainnya seperti paman, bibi atau kakek nenek (*second-degree relatives*) tidak memberikan data yang cukup kuat, tetapi masih mungkin berperan pada riwayat keluarga. Studi lain memperlihatkan bahwa, kejadian PKV pada keturunan kedua (*second-degree relatives*) memiliki kaitan yang erat dengan skor kalsium koroner (*coronary calcium score*). Meningkatnya skor kalsium koroner dapat memprediksi terjadinya PJK dan menjadikan petanda awal PKV.

Riwayat keluarga yang kuat akan kejadian PKV dapat dikendalikan dengan cara menghindari faktor-faktor risiko PKV sedini mungkin, mengadopsi pola hidup sehat secara agresif, termasuk pengendalian nilai kolesterol dan tekanan darah dengan pengobatan yang adekuat.

Beberapa kelainan genetik dihubungkan dengan meningkatnya kejadian serangan jantung prematur. Penyebab tersering adalah familial hypercholesterolemia, dimana kadar kolesterol LDL meningkat tajam pada usia sangat dini. Deteksi dini kelainan ini pada suatu keluarga dapat mencegah kejadian kardiovaskuler prematur, serta menurunkan risiko kejadian kardiovaskular berikutnya.

Suatu penelitian yang menghubungkan implikasi gender dan faktor-faktor risiko dengan kejadian PJK menyatakan bahwa, diabetes, *high density lipoprotein* dan trigliserida mempunyai dampak yang luar biasa terhadap perempuan yang mengalami kejadian PJK. Interaksi antara riwayat keluarga dan faktor-faktor risiko konvensional lainnya terhadap kejadian PJK, sudah terlihat. Walaupun demikian, penelitian-penelitian yang ada tersebut menyatakan bahwa riwayat keluarga sebagai salah satu faktor risiko kardiovaskular masih sangat sulit dibuktikan

dikarenakan faktor –faktor metodologi dan definisi dari adanya riwayat keluarga itu sendiri. Oleh karena itu mekanisme dasar bagaimana riwayat keluarga berperan sebagai faktor risiko, dampak terpisah dari peran genetika dan lingkungan masih menjadi perdebatan hingga saat ini.

Suatu studi yang dilakukan oleh Barret dkk melaporkan bahwa, efek ketidaktergantungan (*independent*) terhadap kematian kardiovaskular hanya terlihat pada laki-laki usia <60 tahun, tetapi tidak pada perempuan. Hal ini mungkin disebabkan jumlah populasi perempuan yang disertakan dalam penelitian ini tidak cukup besar, untuk membuktikan adanya hubungan yang erat antara riwayat keluarga dengan PJK. Namun beberapa studi belakangan melaporkan bahwa, riwayat keluarga juga merupakan faktor risiko PJK untuk perempuan. Salah satu studi yang dilakukan oleh Pohjola dkk membuktikan bahwa saudara perempuan sekandung dengan pasien perempuan berusia <65 tahun yang diteliti, mempunyai risiko kumulatif terhadap PJK dua kali daripada saudara perempuan sekandung pasien laki-laki yang diteliti.

Studi Framingham yang menyertakan 5209 peserta membuktikan bahwa, kejadian PJK dengan riwayat keluarga (yang didefinisikan sebagai kematian orang tua oleh karena PJK) merupakan prediktor kuat yang bersifat independen terhadap kejadian PJK itu sendiri. Partisipan dengan riwayat orang tua yang mengalami kejadian PKV, mempunyai peningkatan risiko sebesar 29% untuk terjadinya PKV. Studi ini juga membuktikan bahwa orang-orang yang berisiko rendah terhadap faktor-faktor risiko yang konvensional tapi mempunyai riwayat keluarga (orang tua) dengan PJK memiliki komponen genetika yang substansial; dimana kejadian PJK tetap sulit dihindari walaupun sudah dilakukan upaya modifikasi faktor-faktor risiko standar lainnya.

Colditz dkk dalam studinya yaitu *The Nurses' health* memperlihatkan bahwa, risiko kejadian PJK fatal yang disesuaikan dengan usia, adalah sebesar 5.0 pada perempuan dengan riwayat infark miokard pada orang tuanya yang berusia <60 tahun.

Table 4.5.1 Rekomendasi Penggunaan Riwayat Keluarga dalam Pelayanan Kesehatan Kardiovaskular

Grades reflect the finding of the evidence review.

Recommendation levels reflect the consensus opinion of the Expert Panel.

Supportive actions represent expert consensus suggestions from the Expert Panel provided to support implementation of the recommendations; they are not graded.

Birth-18 years (cont.d)	Take detailed family history (FHx) of CVD* at initial encounter and/or at 3y,9-11y& 18y members	Grade B Recommend
Birth-18 years (cont.d)	If (+) FHx identified, evaluate patient for other CV risk factors including dyslipidemia, hypertension, diabetes, obesity, history of smoking, and sedentary lifestyle.	
Birth-18 years (cont.d)	If (+) FHx and/or CV risk factors identified, evaluate family, especially parents, for CV risk factors	Grade B Recommend
Birth-18 years (cont.d)	Update FHx at each non-urgent health encounter	Grade D Recommend
Birth-18 years (cont.d)	Use FHx to stratify risk for CVD risk as risk profile evolves	Grade D Recommend
Birth-18 years (cont.d)	<i>Supportive actions:</i> Educate parents about the importance of FHx in estimating future health risk for all family members	
18-21 years (cont.d)	Review FHx of heart disease with young adult patient	Grade B Strongly Recommend
18-21 years (cont.d)	<i>Supportive actions:</i> Educate patient about family/personal risk for early heart disease including need for evaluation for all CV risk factors	

*Parent, grandparent, aunt, uncle, or sibling with heart attack, treated angina, CABG/stent/angioplasty, stroke, or sudden cardiac death at < 55 y in males, < 65 y in females

Dikutip dari NIH (National Heart, Lung, and Blood Institute): Family History of Atherosclerotic Cardiovascular Disease

PENUTUP

Sebagai kesimpulan dapat dikatakan bahwa, baik perempuan maupun laki-laki dengan riwayat keluarga, berisiko tinggi terhadap kejadian koroner yang prematur; namun ternyata risiko pada perempuan lebih tinggi dibandingkan pada laki-laki.

DAFTAR PUSTAKA

1. Margaret E. McCuster, MD, MS, Paula W. Yoon, ScD, MPH at al. Family history of heart disease and cardiovascular disease risk reducing behavior. *Genet Med* 2004;6(3):153-158.
2. NIH (National Heart, Lung, and blood Institute): Family History of Atherosclerotic Cardiovascular Disease.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Genomics and Health. Heart Disease and Family History.
4. Pohjola-Sintanen S, Rissanen A, Liskola P, Luomanmaki K. Family history as a risk factor of coronary heart disease in patient under 60 years of age. *Eur Heart J* 1998;19:235-239.
5. Myers RH, Kiely DK, Cupples LA, Kannel WB. Parental history is an independent risk factor for coronary artery disease: the Framingham study. *Am Heart J* 1990;120:963-969.
6. Colditz GA, Stampfer MJ, Willet WC, et al. A prospective study of parental history of myocardial infarction and coronary heart disease in women. *Am J Epidemiol* 1986;123:48-58.

5. BESITAS DAN SINDROMA METABOLIK PADA PEREMPUAN

PENDAHULUAN

Selama beberapa dekade ini, prevalensi obesitas semakin meningkat. Data dari World Health Organization (WHO) tahun 2014 memperkirakan bahwa, pada populasi dunia usia ≥ 18 tahun 39% (sekitar 1,9 milyar orang) memiliki kelebihan berat badan, dan 13% (sekitar 600 juta orang, 11% laki-laki dan 15% perempuan) tergolong obese. Pada kelompok usia < 5 tahun, terdapat 42 juta anak-anak dengan berat badan berlebih (*overweight*) atau obese pada tahun 2013.

OBESITAS

Obesitas, terutama obesitas sentral, merupakan komponen penting dari sindroma metabolik dan secara signifikan berhubungan dengan penyakit kardiovaskular baik pada laki-laki maupun perempuan. Perempuan dengan obesitas lebih rentan mengalami diabetes, yang kemudian akan semakin meningkatkan risiko kardiovaskular. Sebuah studi registri menunjukkan bahwa, meskipun telah terjadi penurunan angka infark miokard dan kematian akibat PJK pada laki-laki dan perempuan usia >65 tahun, akan tetapi hal ini tidak terlihat pada perempuan yang lebih muda. Salah satu hipotesa mengindikasikan bahwa hal ini disebabkan oleh meningkatnya obesitas pada perempuan yang lebih muda.

Kriteria obesitas

Kriteria obesitas dilakukan berdasarkan Indeks Massa Tubuh (IMT), rumusnya:

$$\text{IMT} = \text{berat badan (kg)} / (\text{tinggi badan [m]})^2$$

Berdasarkan hasil IMT kemudian dilakukan klasifikasi WHO membuat klasifikasi seperti yang tertera pada Tabel 1. Tetapi klasifikasi ini lebih sesuai untuk kelompok Kaukasia dan kurang sesuai untuk populasi Asia. Pada tahun 2005 dalam forum: "*The Asia Pasific Perspective : Redefining Obesity and Treatment*" dibahas secara khusus klasifikasi ini, dan menghasilkan rekomendasi pengukuran indeks baru untuk penentuan status overweight dan obesitas di kawasan Asia Pasifik (Tabel 5.1). Penelitian dilakukan oleh para ahli berdasarkan bukti – bukti medis (*Evidence Based Medicine*), yang menunjukkan hasil bahwa, penduduk Asia cenderung tidak memperlihatkan tanda- tanda overweight walaupun sudah menderita obesitas abdominal.

Tabel 5.1 Klasifikasi Obesitas Berdasarkan Indeks Massa Tubuh (IMT)

Klasifikasi	Indeks Massa Tubuh (IMT)		Risiko Ko-morbiditas PKV
	WHO Tradisional	WHO Asia Pasifik	
Berat badan kurang	$<18,5$	$<18,5$	Rendah
Berat badan normal	18,5-24,9	18,5-22,9	Rata-rata
Berat badan lebih :	>25	> 23	
Berisiko	25.0 – 29,9	23.0 – 24,9	Meningkat

Obese Kelas I	30,0-34,9	25,0-29,9	Sedang
Obese Kelas II	35-39,9	> 30	Berbahaya
Obese Kelas III	> 40		

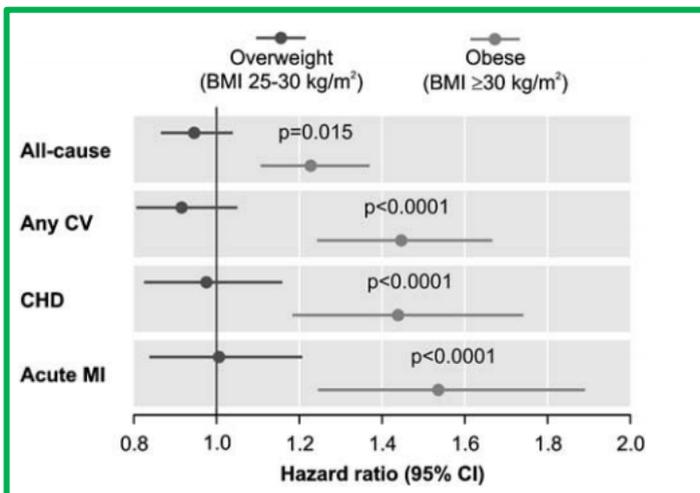
Dikutip dari Rujukan 4.

Obesitas sentral dianggap sebagai faktor risiko yang berkaitan erat dengan PKV. Untuk laki-laki dengan LP >90 cm atau perempuan dengan LP >80 cm dinyatakan sebagai obesitas sentral (WHO Asia-Pasifik, 2005).

Dampak Obesitas Terhadap Risiko Kardiovaskular Pada Perempuan

Obesitas merupakan faktor risiko independen untuk terjadinya PJK pada perempuan, dan juga merupakan faktor risiko yang dapat dimodifikasi dalam upaya mencegah PJK. Pada sebuah studi kohort yang melibatkan 37.000 perempuan di Washington, perempuan dengan IMT ≥ 35 memiliki odds ratio (OR) 2,7 untuk mendapatkan PJK dan OR 5,4 untuk mendapatkan hipertensi. Sayangnya penelitian seperti ini belum pernah ada di Indonesia.

Pada analisa studi Renfrew-Paisley (tahun 1972-1976) yang melibatkan 15.402 di Skotlandia, terlihat pentingnya peran obesitas sebagai faktor risiko kardiovaskular pada perempuan. Pada studi ini, mortalitas selama 20 tahun dianalisa berdasarkan IMT. Analisa studi ini menunjukkan bahwa dibandingkan individu dengan berat badan normal, maka individu dengan obesitas mengalami peningkatan risiko kematian akibat kematian kardiovaskular, PJK dan infark miokard akut. Akan tetapi pada pasien dengan berat badan lebih, risiko tersebut tidak meningkat (Gambar 5.1).



Gambar 5.1 Data dari studi Renfrew Paisley menunjukkan peningkatan risiko kardiovaskular pada perempuan dengan obesitas (Dikutip dari Int J of Obesity 2007; 31: S19-S25.)

Setelah dilakukan penyesuaian terhadap usia, *forced expiratory volume* (FEV) 1 detik, merokok dan status sosial; dibandingkan perempuan dengan berat badan yang normal, maka untuk setiap 100 orang perempuan obes, dalam 20 tahun akan terdapat tambahan 7 kasus kematian kardiovaskular dan 28 kasus admisi rumah sakit akibat PKV. Hasil ini mirip dengan yang ditemukan pada laki-laki obes.

Analisis studi kohort Framingham juga mendukung temuan bahwa, berat badan lebih maupun obesitas akan menurunkan harapan hidup, baik pada laki-laki maupun perempuan. Perempuan obes mempunyai harapan hidup 8,4 tahun lebih pendek dibanding perempuan dengan berat badan normal. Selain itu, studi ini juga menunjukkan bahwa perempuan obes dengan PKV akan memiliki masa hidup 1,4 tahun lebih pendek dibandingkan perempuan dengan dengan PKV yang berat badannya normal.

Obesitas sentral tampaknya merupakan faktor risiko yang lebih bermakna terhadap terjadinya PJK dibandingkan IMT atau berat badan. Studi menunjukkan bahwa lingkar perut merupakan faktor risiko independen untuk terjadinya PJK, baik pada perempuan dengan berat badan lebih maupun berat badan normal. Studi Interheart yang merupakan studi kasus terkontrol yang melibatkan 6787 perempuan dari 52 negara, juga menunjukkan bahwa obesitas sentral memiliki nilai prediksi yang lebih kuat untuk terjadinya infark miokard dibandingkan IMT. Analisa dari 44.636 perempuan yang terlibat dalam *Nurses Health Study* menunjukkan adanya hubungan antara lingkar perut >88 cm dengan risiko kematian kardiovaskular; perempuan dengan lingkar perut >88 cm memiliki *relative risk* (RR) kematian kardiovaskular sebesar 3,02. Rasio lingkar perut dengan lingkar pinggul >0,88 juga merupakan prediktor signifikan untuk kematian kardiovaskular dengan RR 3,02.

Sebagai tambahan, *Study of Women's Health Across the Nation* (SWAN) menunjukkan bahwa, ada hubungan antara obesitas pada perempuan dengan peningkatan *carotid Intimal Media Thickness* (cIMT), aortic Pulse Wave Velocity (aPWV), kalsifikasi arteri koroner dan kalsifikasi aorta. Peningkatan ini semakin bermakna pada perempuan obes yang memiliki ≥ 3 komponen sindroma metabolik atau peningkatan CRP. Di mana cIMT dan aPWV perempuan dengan berat badan normal, perempuan obes dengan < 3 komponen sindroma metabolik/peningkatan CRP, dan perempuan obes yang memiliki ≥ 3 komponen sindroma metabolik/peningkatan CRP, secara berturut-turut adalah 0,64 vs 0,68 vs 0,73, $P < 0,001$; dan 731,0 vs 809,9 vs 875,7, $P < 0,001$. Sedangkan frekuensi kalsifikasi arteri koroner dan kalsifikasi aorta secara berturut-turut adalah 13 (9%) vs 53 (20%) vs 28 (40%), $P < 0,001$ dan 47 (32%) vs 130 (50%) vs 55 (79%), $P < 0,001$.

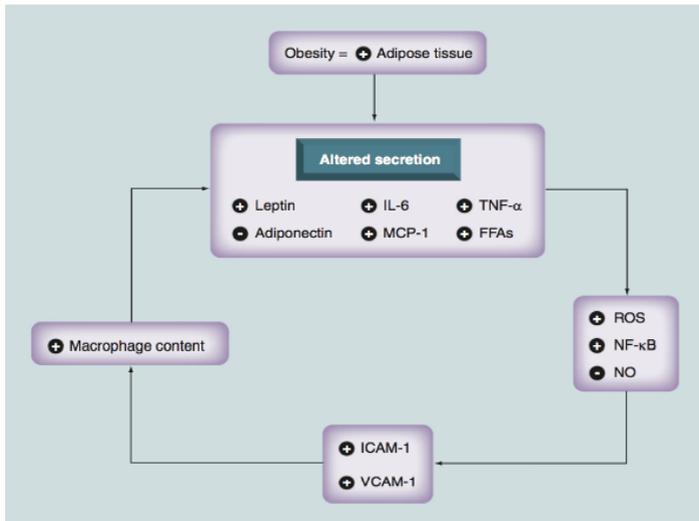
Patofisiologi Risiko Kardiovaskular Pada Obesitas

Obesitas ditandai dengan peningkatan jaringan adiposa di daerah subkutan, viseral dan periferal. Jaringan adiposa memiliki aliran darah sekitar 2 - 3 ml/100 gram/menit pada kondisi istirahat, dan dapat meningkat hingga 10 kali lipat (misalnya setelah makan). Pada obesitas, akan terjadi peningkatan jumlah jaringan adiposa, sehingga perfusi per unit massa adiposa kurang. Untuk mengatasi hal ini, maka terjadilah peningkatan curah jantung (*cardiac output*/

CO), dengan tujuan mencukupi kebutuhan metabolisme jaringan adiposa. Peningkatan CO ini terutama dicapai dengan peningkatan isi sekuncup (*stroke volume*). Ventrikel kiri akan mengalami dilatasi, tujuannya untuk mengimbangi peningkatan aliran darah balik (*venous return*), sehingga terjadi hipertrofi ventrikel kiri eksentrik untuk menjaga *wall stress* yang normal. Pada awalnya akan terjadi disfungsi diastolik akibat hipertrofi ventrikel kiri; akan tetapi dalam perjalanan penyakit selanjutnya, terjadi pula disfungsi sistolik. Atrium kiri juga akan mengalami dilatasi pada pasien obesitas. Pada awalnya dilatasi atrium kiri disebabkan karena peningkatan volume darah; akan tetapi pada tahap yang lebih lanjut, dilatasi ini disebabkan karena hipertrofi ventrikel kiri dan disfungsi diastolik.

Mekanisme inflamasi juga berperan penting dalam terjadinya penyakit kardiovaskular. Jaringan adiposa mempunyai fungsi sebagai organ endokrin yang terlibat dalam regulasi metabolisme individu dan keadaan inflamasi. Jaringan adiposa terdiri dari adiposit dan komponen stroma vaskular, yang meliputi makrofag, fibroblas, limfosit, sel endotel dan preadiposit. Adiposit menghasilkan substansi yang tidak hanya berperan pada proses metabolik seperti pengaturan energi, nafsu makan, sensitifitas insulin, dan pengaturan lemak tubuh, tetapi juga berperan dalam pengaturan tekanan darah, koagulasi, imunitas dan inflamasi. Sebagai contoh hasil produksi adiposit tersebut adalah adiponektin, leptin, resistin dan visfatin. Sedangkan komponen stroma vaskular memproduksi faktor yang berperan pada inflamasi lokal dan sistemik berupa sitokin, chemokines, dan protein seperti MCP-1, TNF- α , IL-6 dan PAI-1.

Hubungan antara obesitas dan inflamasi terlihat dengan adanya peningkatan jaringan adiposa pada individu obese yang akan meningkatkan mediator proinflamasi dan menurunkan mediator anti inflamasi. Peningkatan jaringan adiposa di viseral mengeluarkan asam lemak bebas atau *free fatty acid* (FFA) menuju sirkulasi. FFA akan mengaktivasi *NF-kB* via *Toll-like receptor-4* di makrofag pada jaringan adiposa. Selanjutnya aktivasi *NF-kB* akan meningkatkan pelepasan TNF- α dari makrofag tersebut yang menginduksi transkripsi dari ICAM-1, IL-6 dan MCP-1. Melalui faktor tersebut diatas monosit akan migrasi dari darah menuju jaringan adiposa dan memfasilitasi diferensiasi dari makrofag. Proses ini meningkatkan makrofag di jaringan adiposa pada orang obese dan menyebabkan lebih banyak sitokin dilepaskan. Adiponektin adalah mediator anti inflamasi penting, yang berfungsi melawan semua mekanisme inflamasi.



Gambar 5.2.Inflamasi pada individu dengan obesitas.
(Dikutip dari Biomarkers Med 2012;6:35-52)

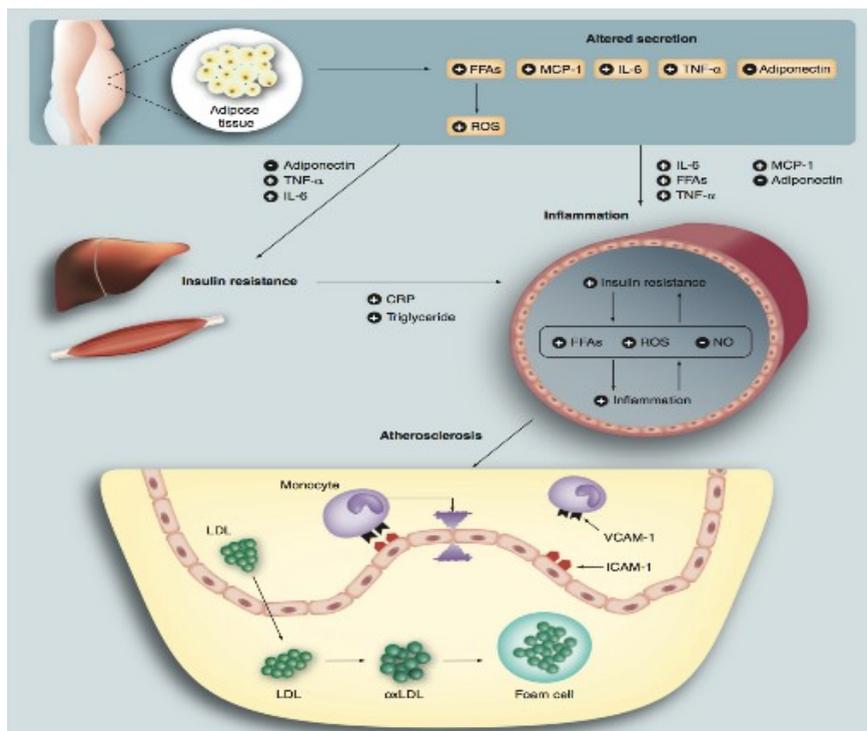
Faktor lain yang juga berperan dalam inflamasi pada orang obese, adalah stress oksidatif. Stress oksidatif dimediasi oleh *reactive oxygen species* (ROS) yang sangat reaktif dan bersifat sitotoksik. ROS dihasilkan melalui proses metabolisme dari energi seperti FFA dan glukosa. ROS akan dimakan oleh antioksidan, tetapi pada keadaan dimana antioksidan rendah, sisa dari ROS akan menyebabkan stress oksidatif. Stress oksidatif meningkatkan ekspresi dari ICAM-1, VCAM-1, apoptosis dan ekspresi dari gen NF-κB. Ketika ROS masuk kedalam LDL yang ada di dalam tunika intima, maka terjadilah LDL teroksidasi yang kemudian membentuk foam cell sebagai tanda awal dari aterosklerosis. LDL teroksidasi pada tunika intima juga akan menginduksi ekspresi dari ICAM-1, VCAM-1 pada sel endotel. ICAM-1 dan VCAM-1 turut berperan pada proses inflamasi dengan memfasilitasi migrasi dari monosit dari darah menuju subendotel. Efek lain dari ROS adalah meningkatkan aktivasi dari platelet, yang terlibat dalam proses inflamasi dan aterogenik; yaitu melalui pelepasan mediator pemfasilitasi koagulasi, meningkatkan adhesi platelet dan leukosit terhadap matrik subendotelial.

Oksidasi dari LDL menurunkan produksi nitrit oxide (NO) dengan cara menurunkan transkripsi dari endogen-Nitrit Oxyde Syntetase (eNOS). LDL teroksidasi juga akan bekerja sama dengan TNF-α meningkatkan degradasi dari eNOS mRNA. Asymetric dimethylarginine dapat ditemukan pada individu dengan diabetes dan dyslipidemia, efeknya juga menurunkan sintesis NO dari eNOS. Pada keadaan tersebut, ketika NO dipakai sebagai anti oksidan maka persediaan NO akan habis, karena berikatan dengan radikal superoksida dan membentuk peroxynitrit. Vasodilatasi dan berbagai fungsi anti inflamasi dari insulin yang dimediasi oleh NO juga akan terganggu. Penurunan NO akan berkontribusi pada disfungsi endotel, yang selanjutnya akan berperan dalam proses aterosklerosis.

Selanjutnya disfungsi endotel ini akan mengakibatkan penurunan faktor anti koagulan, meningkatkan molekul adhesi dan ROS dari endotel.

Salah satu komponen penting dalam mekanisme komplikasi kardiovaskular pada pasien obesitas adalah melalui terjadinya resistensi insulin. Pada individu dengan obesitas terdapat beberapa mekanisme yang akan meningkatkan resistensi insulin. Pertama, peningkatan konsentrasi dari FFA pada plasma akan memblokir sinyal transduksi dari insulin, dimana biasanya insulin akan memblokir hormone-sensitive lipase pada jaringan adiposa yang berfungsi untuk menghidrolisis trigleserida dan produksi FFA. Kedua, semenjak sel beta pankreas memiliki kadar antioksidan yang rendah, sel sel beta tersebut menjadi sangat rentan terhadap stress oksidatif; sehingga kelebihan FFA akan memicu pembentukan ROS yang berakibat kerusakan sel beta pankreas. Ketiga, penurunan adiponektin pada individu obesitas akan menurunkan sensitivitas insulin.²¹

Eksresi dari protein adiponektin akan dihambat oleh angiotensin II. Angiotensin biasanya diproduksi oleh renin angiotensin aldosterone system (RAAS), tetapi pada individu obesitas angiotensin II akan diproduksi juga oleh jaringan adiposa. Pada individu obesitas terdapat peningkatan Perivascular adipose tissue (PAT). Dari hasil studi, terbukti bahwa PAT memiliki fungsi regulasi terhadap sirkulasi mikro melalui vasokrin lokal, yang kemudian berperan terhadap tekanan darah dan resistensi insulin. Dengan adanya peningkatan PAT pada individu obesitas, terjadi peningkatan sekresi adipokine dan sitokin yang mempengaruhi sinyal vasokrin untuk memodulasi tonus vaskular. Penurunan level adiponektin dan peningkatan TNF- α akan menginduksi vasokonstriksi. Selain hal tersebut diatas, PAT juga meningkatkan resistensi insulin melalui peningkatan kadar TNF- α , yang menghambat sinyal dari insulin untuk vasodilatasi yang dimediasi oleh jalur NO.



Gambar 5.3.Obesitas, inflamasi, resistensi insulin, dan aterosklerosis. (Dikutip dari Biomarkers Med 2012; 6:35-52)¹⁸

SINDROMA METABOLIK

Sindroma metabolik merupakan gabungan dari beberapa kelainan metabolik, termasuk obesitas sentral, penurunan kolesterol HDL, peningkatan trigliserida, peningkatan tekanan darah, dan hiperglikemia.

Ada beberapa kriteria sindroma metabolik, yaitu kriteria dari National Cholesterol Education Program / Adult Treatment Panel III (NCEP / ATP III), kriteria World Health Organization (WHO) dan kriteria International Diabetes Federation (IDF) yang paling sering digunakan dalam praktek klinis saat ini (Tabel 5.2).

Tabel 5.2.Kriteria Sindroma Metabolik Berdasarkan NCEP / ATP III, WHO dan IDF Untuk Wilayah Asia

NCEP ATP III	WHO	IDF
Terdapat ≥3 kriteria berikut : - Lingkar perut ≥90 cm pada laki-laki	DM tipe 2, GDPT, TGT dengan ≥2 kriteria berikut: - TDS ≥140mmHg, TDD ≥90mmHg) atau dalam terapi	Obesitas sentral (lingkar perut ≥90 cm pada laki-laki dan ≥80 cm pada

<p>dan ≥ 80 cm pada perempuan</p> <ul style="list-style-type: none"> - TG > 150 mg/dL/dalam terapi - HDL < 40 mg/dL untuk laki-laki dan < 50 mg/dL untuk perempuan/dalam terapi - TDS ≥ 130 mmHg atau TDD ≥ 80 mmHg atau dalam terapi - GDP ≥ 110 mg/dL atau dalam terapi. 	<ul style="list-style-type: none"> - TG ≥ 150 mg/dl - HDL < 35 mg/dl pada laki-laki, < 39 mg/dl pada perempuan - IMT > 30 kg/m² dan/atau <i>waist hip ratio</i> $> 0,9$ pada laki-laki, $> 0,85$ pada perempuan - Albuminuria ≥ 20 μg/min atau rasio albumin/creatinin > 30 mg/g 	<p>perempuan) dengan ≥ 2 kriteria berikut:</p> <ul style="list-style-type: none"> - TG ≥ 150 mg/dL/dalam terapi - HDL < 40 mg/dL untuk laki-laki dan < 50 mg/dL untuk perempuan atau dalam terapi - TDS ≥ 130 mmHg atau TDD ≥ 85 mmHg atau dalam terapi - GDP ≥ 100 mg/dL atau dalam terapi.
--	--	--

Keterangan: TG, Trigliserida; HDL, High Density Lipoprotein; TDS, Tekanan Darah Sistolik; TDD, Tekanan Darah Diastolik; GDP, Gula Darah Puasa; GDPT, Gula Darah Puasa Terganggu; TGT, Toleransi Glukosa Terganggu

Epidemiologi Sindroma Metabolik

Data sensus di Amerika Serikat (tahun 2000) menemukan 47 juta orang menderita sindroma metabolik. Prevalensi sindrom metabolik pada populasi dewasa di negara-negara berkembang mencapai 22% sampai 39%. Prevalensi sindrom metabolik di Malaysia (tahun 1996) adalah 49,4%, sedangkan di Thailand (tahun 2000) dilaporkan 21,9%, dan negara-negara lain di wilayah Asia Tenggara $> 20\%$.

Studi Universitas Indonesia di Depok (tahun 2006) menunjukkan prevalensi sindrom metabolik (menggunakan kriteria NCEP / ATP III dimodifikasi Asia) adalah 28,4%. Komponen yang paling sering ditemukan pada laki-laki adalah hipertensi, sedangkan pada perempuan obesitas sentral. Hasil ini lebih tinggi 3,1% dari hasil survei serupa yang dilakukan pada tahun 2001. Beberapa studi lainnya tahun 2004 sampai 2005 di Indonesia melaporkan prevalensi sindrom metabolik yang cukup tinggi: di Semarang 16,6%, Surabaya 34%, di Bali 24,8% (perkotaan) dan 7,8% (pedesaan).

Di Amerika, prevalensi sindroma metabolik pada laki-laki dan perempuan mirip, yaitu 24% vs 23%. Akan tetapi, jika membandingkan data National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) yang diperoleh tahun 1988-1994 dengan data yang diperoleh tahun 1999-2000, prevalensi yang telah disesuaikan berdasarkan usia pada perempuan meningkat sebesar 23,5% ($P = 0,021$), sedangkan pada laki-laki hanya meningkat sebesar 2,2% ($P = 0,831$). Melihat pola ini, maka dengan berlalunya waktu, ada kemungkinan prevalensi sindroma metabolik pada perempuan akan menjadi lebih tinggi dibandingkan laki-laki. Data

dari NHANES juga menunjukkan bahwa, peningkatan lingkaran perut, hipertensi dan peningkatan kadar trigliserida merupakan penyebab utama meningkatnya prevalensi sindroma metabolik pada perempuan.

Dampak Sindroma Metabolik Terhadap Kejadian PKV Pada Perempuan

Risiko kardiovaskular akan meningkat terutama pada perempuan dengan obesitas sentral, karena sering disertai faktor risiko lainnya. Data menunjukkan bahwa, prevalensi sindroma metabolik lebih tinggi pada perempuan dibandingkan laki-laki. Sindroma metabolik juga memiliki dampak risiko kardiovaskular yang lebih tinggi pada perempuan dibanding laki-laki. Meta-analisis yang melibatkan 21 studi prospektif yang menganalisis hubungan antara sindroma metabolik dengan risiko kardiovaskular menunjukkan bahwa, individu dengan sindroma metabolik memiliki peningkatan kematian akibat semua sebab (RR 1,35; IK 95% 1,17-1,56), kematian akibat PKV (RR 1,74; 95% IK 1,29-2,35) dan PJK (RR 1,53; 95% IK 1,26-1,87) dibanding subyek normal. Peningkatan ini, secara signifikan lebih tinggi pada perempuan dibandingkan laki-laki (RR 2,10, 95%; IK 1,79-2,45 versus RR 1,57; IK 95% 1,41-1,75). Data ini menunjukkan pentingnya peran sindroma metabolik dalam meningkatkan risiko kardiovaskular pada perempuan.

TATALAKSANA OBESITAS DAN SINDROMA METABOLIK PADA PEREMPUAN

Berat badan ditentukan terutama oleh keseimbangan antara asupan energi dan penggunaan energi. Oleh karena itu, pada individu dengan obesitas, keseimbangan energi dalam 24 jam harus negatif dalam upaya menurunkan berat badan. Kondisi ini bisa dicapai dengan mengurangi asupan energi total atau meningkatkan aktivitas fisik. Modifikasi diet dan gaya hidup merupakan langkah utama untuk mengatasi obesitas. Selain itu, perubahan pola hidup juga berperan dalam mencegah terjadinya resistensi insulin, yang merupakan salah satu komorbiditas penting pada perempuan dengan obesitas.

Studi yang dilakukan di China terhadap 577 individu dengan toleransi glukosa terganggu menunjukkan bahwa, aktivitas fisik, modifikasi diet atau keduanya menyebabkan penurunan 42%-46% progresi ke diabetes. Analisis dari studi SWAN pada 866 perempuan dengan obesitas menunjukkan bahwa, peningkatan aktivitas fisik merupakan satu-satunya perubahan pola hidup yang mempunyai efek proteksi terhadap risiko PKV.

Terdapat hubungan terbalik antara aktivitas fisik dengan risiko terjadinya penyakit kardio-serebrovaskular, baik pada laki-laki maupun perempuan. Median penurunan risiko pada laki-laki adalah 30% sedangkan pada perempuan adalah 40%. Meskipun demikian, beberapa studi menunjukkan bahwa meskipun aktivitas fisik dapat mengurangi risiko kardiovaskular pada individu dengan obesitas; akan tetapi risiko kardiovaskular yang dimiliki oleh individu obese yang aktif secara fisik akan tetap lebih tinggi dibandingkan individu dengan berat badan normal. Data dari *Nurses Health Study* menunjukkan bahwa, jika dibandingkan dengan perempuan berat badan normal yang aktif, perempuan obese yang aktif tetap memiliki risiko kardiovaskular lebih tinggi (RR 1,12 IK 95% 0,76-1,12); sedangkan

perempuan yang tidak aktif dengan berat badan normal memiliki RR 1,48 (IK 95% 1,24-1,77). Risiko paling tinggi dimiliki oleh perempuan obese yang tidak aktif (RR 3,44IK 95% 2,81-4,21).Data ini jelas menunjukkan bahwa aktivitas fisik dapat membantu menurunkan risiko kardiovaskular.

Data yang ada menunjukkan bahwa aktivitas fisik minimal yang diperlukan untuk menurunkan risiko kardiovaskular adalah aktivitas fisik intensitas sedang 150 menit/minggu atau aktivitas fisik aerobik dengan intensitas tinggi yaitu 75 menit/minggu.Keuntungan lebih didapat dengan aktivitas fisik sedang 300 menit/minggu atau aktivitas fisik aerobik intensitas tinggi 150 menit/minggu.

PENUTUP

Obesitas pada perempuan merupakan faktor risiko independen terhadap penyakit kardiovaskular dan mortalitas kardiovaskular.Dampak obesitas pada risiko kardiovaskular lebih besar pada perempuan dibandingkan laki-laki. Risiko ini akan semakin meningkat jika obesitas disertai komorbid lainnya, terutama sindroma metabolik. Perubahan pola hidup, termasuk peningkatan aktivitas fisik dan perubahan pola diit telah terbukti secara signifikan menurunkan risiko kardiovaskular pada perempuan, dan menghambat perkembangan obesitas menjadi sindroma metabolik.Oleh karena itu, perubahan pola hidup merupakan modalitas utama dalam penanganan obesitas dan sindroma metabolik pada perempuan.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Global strategy on diet, physical activity and health. Obesity and overweight. 2010. Available at: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/facts/obesity/en/>. Accessed February 28, 2015.
2. Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. *JAMA* 2004; 291: 2847-2850.
3. Rosengren A, Thelle DS, Koster M, Rosen M. Changing sex ratio in acute coronary heart disease: data from Swedish national registers 1984-1999. *J Intern Med* 2003; 253: 301-310.
4. National Heart, Lung, and Blood Institute. Guidelines on overweight and obesity: the electronic textbook. Assessment of weight and body fat. Available at: http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/e_txbk/txgd/411.htm. Accessed February 28, 2015.
5. Weiss AM. Cardiovascular disease in women. *Prim Care* 2009; 36: 73-102.
6. Patterson RE, Frank LL, Kristal AR, White E. A comprehensive examination of health conditions associated with obesity in older adults. *Am J Prev Med* 2004; 27: 385-390.
7. Murphy NF, MacIntyre K, Stewart S, Hart CL, Hole D, McMurray JJ. Long-term cardiovascular consequences of obesity: 20-year follow-up of more than 15 000 middle-aged men and women (the Renfrew-Paisley study). *Eur Heart J* 2006; 27: 96-106.

8. Tonstad S. Identifying obese women most at risk from cardiovascular disease. *Int J of Obesity* 2007; 31: S19-S25.
9. Pardo Silva MC, De Laet C, Nusselder WJ, Mamun AA, Peeters A. Adult obesity and number of years lived with and without cardiovascular disease. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14: 1264-1273
10. Zhang C, Rexrode KM, van Dam RM, Li TL, Hu FB. Abdominal obesity and the risk of all-cause, cardiovascular, and cancer mortality. *Circulation* 2008; 117: 1658-1667.
11. Anand SS, Islam S, Rosengren A, et al. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. *Eur Heart J* 2008; 29: 932-940.
12. Khan UI, Wang DD, Thurston RC et al. Burden of subclinical cardiovascular disease in "metabolically benign" and "at-risk" overweight and obese women: The Study of Women's Health Across Nation (SWAN). *Atherosclerosis* 2011; 217 (1): 179-186.
13. Mathew B, Francis L, Kayalar A and Cone J. Obesity: effects on cardiovascular disease and its diagnosis. *J Am Board Fam Med* 2008; 21: 562-568.
14. Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1113-32
15. Kerkhof GF, Duivenvoorden HJ, Leunissen RWJ, et al. Pathways leading to atherosclerosis: a structural equation modeling approach in young adults. *Hypertension* 2011;57: 255-60
16. Barbosa-Leiker C, Wright BR, Burns GL, et al. Longitudinal measurement invariance of the metabolic syndrome: is the assessment of the metabolic syndrome stable over time? *Ann Epidemiol* 2011; 21: 111-117.
17. Tuttle K, Short R. Longitudinal relationships among coronary artery calcification, serum phosphorous, and kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1883-1885.
18. Ross JC. Cardiovascular metabolic syndrome: mediators involved in the pathophysiology from obesity to coronary heart disease. *Biomarkers Med* 2012;6:35-52
19. Rask-Madsen C, King GL. Mechanisms of disease: endothelial dysfunction in insulin resistance and diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3: 46-56.
20. Chapman MJ, Sposito AC. Hypertension and dyslipidaemia in obesity and insulin resistance: pathophysiology, impact on atherosclerotic disease and pharmacotherapy. *Pharmacol Ther* 2008; 117: 354-373.
21. Lamb RE, Goldstein BJ. Modulating an oxidative-inflammatory cascade: potential new treatment strategy for improving glucose metabolism, insulin resistance, and vascular function. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 1087-1095.
22. Eringa EC, Bakker W, Smulders YM et al. Regulation of vascular function and insulin sensitivity by adipose tissue: focus on perivascular adipose tissue. *Microcirculation* 2007; 14: 389-402.
23. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in

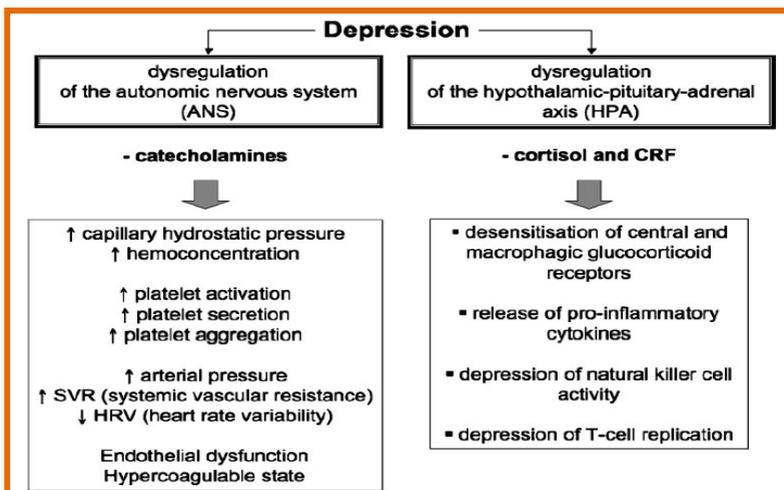
- adults (Adult Treatment Panel III). Final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-3421.
24. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus: provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-553.
 25. Strazzullo P, Barbato A, Siani A, et al. Diagnostic criteria for metabolic syndrome : a comparative analysis in an unselected sample of adult male population. *Metabolism Clinical and Experimental* 2008; 57: 355-361.
 26. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-359.
 27. Soewondo P, Purnamasari D, Oemardi M, Waspadji S, Soegondo S. Prevalence of metabolic syndrome using NCEP/ATP III criteria in Jakarta, Indonesia: the Jakarta primary non-communicable disease risk factors surveillance 2006. *Indonesia J Intern Med* 2010; 42: 4
 28. Soewondo P, Purnamasari D, Oemardi M, Waspadji S, Soegondo S. Prevalence of Metabolic Syndrome Using NCEP/ATP III Criteria in Jakarta, Indonesia : The Jakarta Primary Non-communicable Disease Risk Factors Surveillance 2006. *Acta Med Indones Indonesia J Intern Med* 2010; 42: 199-203.
 29. Soewondo P. Prevalence of metabolic syndrome as defined by The ATP III, Asian modification of ATP III, WHO and IDF criteria in Depok population study. Abstract. *JAFES* 2005; 23: S99.
 30. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among US adults. *Diabetes Care* 2004; 27: 2444-2449.
 31. Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2006; 119: 812-819.
 32. Pan X, Yang W, Liu J. Prevalence of diabetes and its risk factors in China 1994. National Diabetes Prevention and Control Cooperative Group. *Chung Hua Nei Ko Tsa Chih* 1997; 36: 384.
 33. Khan UI, Wang D, Karvonen-Gutierrez CA, Khalil N, Ylitalo KR, Santoro N. Progression from metabolically benign to at-risk obesity in perimenopausal women: a longitudinal analysis of Study of Women's Health Across Nation (SWAN). *J Clin Endocrinol Met* 2014; 99 (7). DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-3259>
 34. Shiroma EJ, Lee IM. Physical activity and cardiovascular health: lesson learned from epidemiological studies across age, gender, and race/ethnicity. *Circulation* 2010; 122: 743-752.
 35. Li TY, Rana JS, Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rexrode KM, Hu FB. Obesity as compared with physical activity in predicting risk of coronary heart disease in women. *Circulation*. 2006; 113:499–506.
 36. Physical Activity Guidelines Committee. Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report. Washington, DC: Dept of Health and Human Services; 2008.

6. STRES DAN DEPRESI PADA PEREMPUAN

PENDAHULUAN

Stres dan depresi berhubungan timbal balik dengan penyakit kardiovaskular (PKV). Berbagai penelitian melaporkan bahwa stres dan depresi merupakan faktor risiko PKV, sebaliknya pasien dengan PKV yang mengalami depresi, akan lebih berisiko meningkatkan morbiditas dan mortalitas. Dalam studi Xiao Xu dkk. terhadap penderita infark miokard akut usia muda dan pertengahan (usia rerata 48 tahun) didapatkan bahwa, tingginya stres pada saat awal evaluasi berhubungan dengan buruknya pemulihan dalam 1 bulan evaluasi. Perempuan mengalami stres psikologis yang lebih besar dibanding laki-laki saat awal evaluasi, dan ini menjelaskan buruknya pemulihan pada perempuan setelah infark miokard akut. Tingginya stres pada perempuan berhubungan dengan komorbiditas, status fisik dan mental, konflik dalam keluarga, tanggung jawab mengurus rumah tangga atau kesulitan finansial.

Depresi juga meningkat tiga kali lipat pada pasien-pasien yang mengalami infark miokard akut, dan ini berkontribusi terhadap buruknya prognosis. Angka kejadian depresi lebih tinggi dua kali lipat pada perempuan dibanding laki-laki. Wassertheil-Smoller dkk dalam penelitiannya terhadap perempuan post menopause tanpa riwayat penyakit kardiovaskular sebelumnya mendapatkan kenyataan bahwa, gejala depresi berhubungan bermakna dengan meningkatnya risiko kematian akibat PKV. Whang dkk juga melaporkan hal yang sama: depresi mempunyai hubungan yang kuat dengan kejadian PJK fatal pada perempuan usia 30-55 tahun, yang sebelumnya tidak mempunyai riwayat PJK. Bagaimana depresi akan mengaktifkan berbagai faktor yang dapat mengakibatkan terjadinya PKV, tergambar pada skema berikut ini (Gambar 6.1).



Gambar 6.1 Skema terjadinya PKV akibat depresi
(Dikutip dari : Semin Thromb Hemost 2009;35:327)

DIAGNOSIS

Terdapat beberapa skala atau skor yang sering dipakai dalam penelitian untuk menilai tingkatan stres dan depresi, antara lain :Perceived Stress Scale (PSS-14), Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D), Mental Health Index (MHA-5), Zung Self rating Depression Scale.Sedangkan secara klinis diagnosa depresi ditegakkan berdasarkan Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder V (DSM V) tahun 2013, atau mengikuti kriteria yang dikeluarkan oleh Departemen Kesehatan tahun 1993 tentang Pedoman Penggolongan dan Diagnosis Gangguan Jiwa.

Gejala utama individu dengan episode depresif adalah:

- *mood* yang depresif,
- kehilangan minat dan kegembiraan, dan
- berkurangnya energi yang mengakibatkan keadaan mudah lelah dan berkurangnya aktivitas.

Sedangkan gejala lazim lainnya adalah:

- konsentrasi dan perhatian berkurang,
- kepercayaan diri berkurang,
- rasa bersalah dan merasa tidak berguna,
- pandangan masa depan yang suram dan pesimistis,
- timbul gagasan atau perbuatan yang membahayakan diri bahkan sampai pada upaya bunuh diri,
- gangguan tidur, dan
- nafsu makan berkurang.

TATALAKSANA

Selain intervensi terhadap faktor risiko yang ada, beberapa studi menyatakan bahwa pasien depresi akan mendapat keuntungan dari program rehabilitasi, yang meliputi stop merokok, pengaturan berat badan, aktivitas fisik dan dukungan sosial. Perempuan depresi cenderung lebih sulit untuk menghilangkan kebiasaan merokok, mengabaikan pola makan yang sehat, dan menjadi malas untuk beraktivitas.

Aktivitas fisik bermanfaat untuk menurunkan berbagai faktor risiko penyakit jantung koroner (PJK), dan juga bermakna menurunkan risiko depresi. Gejala depresi meningkat tiga kali lipat pada perempuan sedentari dibanding laki-laki. Jannique dkk melaporkan bahwa gejala depresi meningkat pada perempuan dengan perilaku sedentari > 7 jam perhari dibandingkan dengan perempuan sedentari < 4 jam perhari. Aktivitas fisik yang teratur juga dapat mengalihkan perhatian perempuan dari kebiasaannya merokok, sekaligus membantunya untuk menjaga berat badan dan mengontrol faktor risiko lainnya.

Dukungan sosial sangat membantu penderita depresi agar dapat menemukan kepercayaan diri dan kembali bersosialisasi dan beraktivitas secara normal. Harsten dkk melaporkan bahwa perempuan dengan sindroma koroner akut yang mempunyai 2 atau lebih gejala depresi dan kurang bersosialisasi dengan lingkungan, mempunyai kejadian kardiovaskular berulang yang lebih tinggi

dibanding perempuan yang tidak mempunyai gejala depresi dan bersosialisasi dengan baik (35% vs 9%). Orth-Gomer dkk juga menemukan risiko stenosis koroner > 50 % meningkat 2.5 kali lipat pada perempuan kurang mendapat dukungan sosial, dibanding dengan perempuan yang mendapat dukungan sosial yang baik.

Studi Massachusetts pada kelompok laki-laki dan perempuan sehat menghasilkan data bahwa, 66 % laki-laki dan hanya 26 % perempuan yang menyatakan bahwa pasangannya baik suami atau istri sebagai sumber dukungan emosional. Artinya, perempuan kurang mendapat dukungan emosional dari pasangannya, dan berdampak pada prognosis buruk bagi perempuan yang mengalami depresi.

Selain program rehabilitasi, pada penderita yang memerlukan terapi maka obat golongan Selective Serotonin Reuptakeinhibitor (SSRI) menjadi pilihan, karena mempunyai efek samping kardiak yang minimal. Dilaporkan bahwa citalopram sedikit menurunkan denyut jantung (< 8 kali per menit), dan tidak mempengaruhi konduksi dan repolarisasi selama pengobatan jangka pendek maupun jangka panjang. Tucker dkk dalam studinya menyimpulkan bahwa, paroxetine (SSRI) mengurangi serangan panik melalui peningkatan aktivitas parasimpatetik dan mengurangi mortalitas kardiak lewat peningkatan variabilitas laju jantung (*heart rate variability*). Sebaliknya, golongan *Tricyclic antidepressive agent* (TCA), seperti amitriptilin, imipramin, doxepin, desipramine, nortriptilin mempunyai beberapa efek samping pada jantung seperti hipotensi ortostatik. TCA mempunyai efek antikolinergik dan berpotensi tinggi untuk interaksi obat. TCA juga mempunyai aktivitas anti aritmia yang sekaligus bersifat pro aritmogenik.

Dari studi yg membandingkan paroxetine (SSRI) dan nortriptiline (TCA) didapatkan hasil bahwa, keduanya efektif menurunkan gejala depresi tetapi paroxetine ditoleransi lebih baik daripada nortriptiline, dan lebih sedikit menyebabkan efek samping kardiovaskular. Pada pasien yang baru mengalami infark miokard atau angina tidak stabil, sentraline (SSRI) dilaporkan aman dan efektif mengurangi depresi berulang.

Stress-induced Cardiomyopathy

Disebut juga 'Broken heart syndrome' atau 'Takotsubo Cardiomyopathy'. Lebih sering terjadi pada perempuan dibanding laki-laki, dan dihubungkan dengan stres emosional yang ekstrim. Kelainan ini mengakibatkan disfungsi sistolik segmental, yakni pada daerah apikal ventrikel kiri (=apical ballooning syndrome); tetapi bersifat sementara. Sering salah terdiagnosa sebagai sindroma koroner akut, sebab mempunyai presentasi klinis yang mirip; tetapi pada evaluasi lanjutan tidak ditemukan stenosis arteri koroner bermakna.

Penderita biasanya tidak mempunyai riwayat penyakit jantung sebelumnya, dan akan mengalami pemulihan yang sempurna secara cepat. Penyebab pasti dari broken heartsyndrome ini belum jelas, tetapi pelepasan hormon stres secara mendadak berperan menimbulkan gangguan ini dan lebih sering ditemui pada

perempuan menopause. Salah satu alasannya adalah estrogen menyebabkan pelepasan katekolamin dan glukokortikoid, sebagai respon terhadap stres mental.

PENUTUP

Stres dan depresi berhubungan timbal balik dengan penyakit kardiovaskular. Intervensi yang tepat terbukti menurunkan morbiditas dan mortalitas pada perempuan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Direktorat jenderal Pelayanan medik Departemen Kesehatan RI. Pedoman Penggolongan dan Diagnosis Gangguan Jiwa di Indonesia III 1993
2. Ferketich AK, Schwartzbaum JA, Frid DJ, Moeschberger ML. Depression as an antecedent to heart disease among women and men in the NHANES I Study. *Arch Intern Med* 2000;160:1261-1266
3. Horsten M, Mittleman MA, Wamala SP et al. Depressive symptoms and lack of social integration in relation to prognosis of CHD in middle-aged women. The stockholm female coronary risk study. *Eur Heart J* 2000;21:1072-1080
4. Lippi G, Montagnana M, Favalaro EJ, Franchini M. Mental depression and cardiovascular disease: A multifaceted, bidirectional association. *Semin Thromb Hemost* 2009;35:325-336
5. Musselman DL, Evans DL, Nemeroff CB. The relationship of depression to cardiovascular disease. *Epidemiology, biology and treatment. Arch Gen Psychiatry* 1998;55:580-592
6. Orth-Gomer, Horsten M, Wamala SP, et al. Social relations and extent and severity of coronary artery disease. The stockholm female coronary risk study. *Eur Heart journal* 1998;19:1648-1656
7. Vaccarino V, Johnson D, Sheps DS, Reis SE et al. Depression, inflammation, and incident cardiovascular disease in women with suspected coronary ischemia. *JACC* 2007;50:2044-2050
8. William Whang, Kubzansky LD, Kawachi I et al. Depression and risk of sudden cardiac death and coronary heart disease in women. Result from the Nurses health study. *JACC* 2009;53(11):950-958
9. Wassertheil-Smoller S, Shumaker S, Ockene J, Talavera GA et al. Depression and Cardiovascular Sequelae in postmenopausal women. The Women's Health Initiative (WHI). *Arch Intern Med* 2004;164:289-297
10. Xiao Xu, Haikun Bao, Kelly Strait et al. Sex differences in perceived stress and early recovery in young and middle-aged patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2015;131:614-623
11. Zellweger MJ, Osterwalder RH, Langewitz W, Pfisterer ME. Coronary artery disease and depression. *Eur Heart J* 2004;25:3-9

7. DIET PADA PEREMPUAN

PENDAHULUAN

American Heart Association (AHA) menunggu waktu cukup lama untuk mendapatkan informasi tentang peran nutrisi terhadap penurunan risiko penyakit kardiovaskular (PKV). Hingga akhirnya dibuktikan manfaat penurunan konsumsi saturated fat (dan trans fat) dan kolesterol, peningkatan konsumsi serat (buah, sayur, biji2an), susu low fat / non-fat, kacang-kacangan, ayam, ikan, daging tidak berlemak, terhadap penurunan PKV.

Data epidemiologis dan studi pada populasi melaporkan bahwa beberapa mikronutrien mungkin bermanfaat menurunkan risiko kardiovaskular, misalnya vitamin, antioksidan seperti vitamin E, vitamin C dan *beta-carotene*. Melalui studi in-vitro sudah dibuktikan peran antioksidan terhadap pembentukan plak aterosklerotik, yaitu dengan menghambat proses proaterogenik dan kejadian oksidative protrombotik pada dinding arteri. Namun, kebanyakan studi klinis tidak berhasil menunjukkan manfaat suplemen antioksidan terhadap morbiditas dan mortalitas kardiovaskular. Meskipun demikian, ada beberapa studi klinis kecil yang mendokumentasikan manfaat *alfa-tocopherol*, vitamin E dan vitamin C *slow release*, terhadap risiko kardiovaskular. Akan tetapi ada juga studi yang justru menunjukkan efek buruk dari suplemen antioksidan, contohnya pada *Women's Angiographic Vitamin and Estrogen Study*. Studi ini membuktikan bahwa, perempuan post menopause dengan penyakit jantung koroner yang mendapat terapi sulih hormone-vitamin E-vitamin C menunjukkan hasil yang tidak diharapkan, yaitu angka mortalitas total yang tinggi dan kecenderungan mortalitas kardiovaskular lebih tinggi dibanding placebo.

BETA CAROTENE, VITAMIN C DAN VITAMIN E

Berdasarkan data epidemiologis dan ilmu pengetahuan dasar kesehatan, suplemen vitamin sebagai pencegahan kardiovaskular menjadi pembicaraan yang menarik sejak tahun 1990an. Mayoritas subyek penelitian adalah pada laki-laki. Suplemen alpha-tocopherol dan beta carotene menunjukkan tidak ada efek proteksi terhadap kardiovaskular, malahan justru meningkatkan risiko kanker paru pada laki-laki perokok Finlandia. Demikian juga, suplemen beta-carotene menunjukkan tidak ada manfaat pada pencegahan kardiovaskular pada 22ribu lebih dokter laki-laki atau diantara 18 ribu lebih perokok dan ex-perokok yang terpapar asbestos.

Kira-kira 10 tahun kemudian, *Womens' Antioxidant Cardiovascular Study (WACS)* menunjukkan tidak ada manfaat vitamin C, vitamin E, atau *beta carotene* terhadap kejadian kardiovaskular diantara 8000 lebih perempuan profesional kesehatan penderita kardiovaskular atau dengan faktor risiko kardiovaskular.

ASAM FOLAT DAN VITAMIN B

Suplemen asam folat pada studi WACS juga memperlihatkan tidak adanya manfaat terhadap pencegahan kardiovaskular, kecuali hanya menurunkan kadar homosistein. Demikian halnya beberapa studi besar internasional lain, tidak ada manfaat yang dihubungkan dengan penggunaan asam folat dan vitamin B terhadap insidens kardiovaskular atau stroke pada pasien dengan penyakit pembuluh darah, penyakit serebrovaskular baru dan penyakit ginjal kronik. Suatu meta-analysis baru juga menunjukkan bahwa suplemen asam folat tidak menunjukkan manfaat terhadap kejadian kardiovaskular atau kanker. Berdasarkan temuan ini, AHA tidak merekomendasikan suplemen vitamin, antioksidan dan asam folat dengan atau tanpa vitamin B untuk pencegahan primer dan sekunder kardiovaskular.

POLY UNSATURATED FATTY ACID(PUFA)

Pada tahun 1999, sebuah penelitian besar di Italia (11ribu lebih peserta, <15% perempuan), menunjukkan efek protektif suplemen diet n-3 polyunsaturated fatty acid pada pasien pasca serangan infark miokard terhadap kejadian kematian, infark miokard non fatal dan stroke; tetapi manfaat suplemen vitamin E tidak terbukti.

Hasil yang sama, pada studi Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS) yang menunjukkan bahwa eicosapentaenoic acid dihubungkan dengan penurunan sebanyak 19% angka kejadian mayor koroner diantara individu dengan hiperkolesterolemia, dan efektif terhadap pencegahan sekunder penyakit jantung koroner, namun manfaat absolut pada perempuan rendah.

EICOSAPENTAENOIC ACID (EPA)

Sebuah penelitian di Belanda baru-baru ini, meliputi hampir 5000 pasien (78% laki-laki) pasca serangan infark miokard dan mendapat perlakuan pencegahan, menunjukkan suplemen dosis rendah eicosapentaenoic acid-docosahexaenoic acid atau alfa-linoleic acid tidak menurunkan kejadian mayor kardiovaskular secara signifikan. Penurunan 27% kejadian mayor kardiovaskular dengan alfa-linoleic acid pada perempuan juga tidak signifikan secara statistik.

Karena jumlah perempuan pada penelitian tersebut sedikit, manfaat absolut rendah, dan kemungkinan peningkatan risiko stroke hemoragik, panel expert AHA menyimpulkan bahwa manfaat suplemen omega-3 pada perempuan tidak dapat dibuktikan; konsumsi dalam bentuk minyak ikan atau kapsul (*eicosapentaenoic acid* 1800mg/hari) dipertimbangkan untuk perempuan dengan dislipidemia sebagai upaya pencegahan primer dan sekunder.

OMEGA -3

Peranan suplemen omega-3 untuk pencegahan primer diharapkan pada studi yang sedang berlangsung yaitu *Vitamin D and Omega-3 trial (VITAL)*, yang dimulai

Januari 2010 dengan merekrut 20ribu laki-laki dan perempuan Amerika;studi ini akan menguji apakah suplemen vitamin D (2000 IU *cholecalciferol*) atau minyak ikan (1 gram *omega-3 fatty acids*) menurunkan risiko kardiovaskular dan kanker.

VITAMIN D DAN SUPLEMEN KALSIMUM

Women’s Health Initiative Investigators (WHI) tidak menunjukkan penurunan kejadian koroner, stroke, atau kematian dihubungkan dengan kombinasi vitamin D (400 IU/hari) dan suplemen calcium (1000mg/hari) dibandingkan dengan placebo. Dosis vitamin D yang diuji pada *WHI* mungkin terlalu rendah, dan kardiovaskular bukan merupakan *end-point* primer.*VITAL* akan menginformasikan manfaat–risiko vitamin D dan suplemen minyak ikan untuk pencegahan primer kardiovaskular pada perempuan.

Table 7.1.CVD Prevention in Women : What We Have Learned in the Past Decade *

Unknown in 2000	Known in 2011
Does menopausal hormone therapy prevent Incident CVD?	Does menopausal hormone therapy does not prevent Incident CVD in women and increases risk of stroke ²⁵⁻²⁸
Do SERMs prevent incident or recurrent CVD?	Do SERMs prevent incident or recurrent CVD in women and increases risk of fatal stroke and VTE ²⁹⁻³²
Is aspirin effective for the primary prevention of CVD in women?	Aspirin does not prevent incident MI in women <65 y; aspirin prevents recurrent CVD and incident ischemic stroke and might prevent incident MI in women >65 y of age but increases risk of hemorrhagic strokes and GI bleeding ³³⁻³⁸
Do antioxidant supplements prevent incident or recurrent CVD?	Vitamins E and C and beta carotene do not prevent incident or recurrent CVD ³⁹⁻⁴²
Do folic acid and B vitamin supplements prevent incident or recurrent CVD?	Folic acid and B vitamin supplements do not prevent incident or recurrent CVD ⁴³⁻⁴⁷
Does omega-3 fatty acid supplementation prevent incident or recurrent CVD?	Does omega-3 might prevent CVD in women with hypercholesterolemia but the absolute benefit is low ⁴⁸⁻⁵¹
Does vitamin D and calcium supplementation prevent incident or recurrent CVD?	Combined vitamin D (400 IU daily) and calcium supplementation (1000 mg/d) do not reduce the risk of CVD, stroke, or mortality ⁵²⁻⁵³
Does intensive diabetic control prevent CVD?	Targeting HbA _{1c} <6% does not prevent CVD events in patients with diabetes mellitus and increases the risk of death ⁵⁴
Is LDL reduction effective for the primary prevention of CVD in women?	LDL reduction reduces recurrent events and might reduce incident events in women, but the absolute benefit for

primary prevention is small^{b5-b1}

CVD: cardiovascular disease; SERM, selective estrogen receptor modulator; VTE, venous thromboembolism; MI: myocardial infarction; GI: gastrointestinal; HbA_{1C}: hemoglobin A_{1C}; and LDL: low-density lipoprotein.

*Dikutip dari : Circulation.
2011;124:2145-2154

Table 7.2.Guidelines 2011 for the Prevention of CVD in Women*

Dietary intake

Women should be advised to consume a diet rich in fruits and vegetables; to choose whole-grain, high-fiber foods; to consume fish, especially oily fish, at least twice a week; to limit intake of saturated fat, cholesterol, alcohol, sodium, and sugar; and avoid trans-fatty acids. See Appendix (*Class I; Level of Evidence B*).
Note: Pregnant women should be counseled to avoid eating fish with the potential for the highest level of mercury contamination (eg. shark, swordfish, king mackerel, or tile fish).

Weight maintenance /reduction

Women should maintain or lose weight through an appropriate balance of physical activity, caloric intake, and formal behavioral programs when indicated to maintain or achieve an appropriate body weight (eg, BMI <25 kg/m² in US women), waist size (eg, <35 in), or other target metric of obesity. (*Class I; Level of Evidence B*).

Omega-3 fatty acids

Consumption of omega-3 fatty acids in the form of fish or in capsule form (eg. EPA 1800 mg/d) may be considered in women with hypercholesterolemia and/or hypertriglyceridemia for primary and secondary prevention (*Class IIb; Level of Evidence B*).

Note: Fish oil dietary supplements may have widely variable amounts of EPA and DHA (likely the only active ingredients).

*Dikutip dari: Circulation.
2011;123:1243-1262

PENUTUP

Secara umum, suplemen antioksidan tidak diberikan untuk terapi rutin pencegahan dan pengobatan kardiovaskular. Secara khusus, “*Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women—2011 Update*”(AHA) menyimpulkan bahwa suplemen vitamin antioksidan tidak dianjurkan untuk pencegahan risiko kardiovaskular pada perempuan, sambil menunggu studi klinis yang sedang berjalan. Namun dianjurkan konsumsi serat (buah, sayur, biji-bijian), susu rendah lemak atau non fat, kacang-kacangan,daging unggas, ikan, daging tidak berlemak, dan menjaga berat badan ideal, aktifitas fisik (olahraga)rutin,juga tekanan darah normal dan kadar lemak kolesterol rendah.

DAFTAR PUSTAKA

1. Cook NR, Albert CM, Gaziano JM, Zaharris E, MacFadyen J, Danielson E, Buring JE, Manson JE. A randomized factorial trial of vitamins C and E and beta carotene in the secondary prevention of cardiovascular events in women: results from the Women's Antioxidant Cardiovascular Study. *Arch Intern Med.* 2007;167:1610–1618.
2. Chirag K. Desai, MD; Jennifer Huang, DO; Adil Lokhandwala, MD; Aaron Fernandez, MD; Irbaz Bin Riaz, MBBS, MM; Joseph S. Alpert, MD. Department of Medicine, University of Arizona College of Medicine, Tucson, Arizona. The Role of Vitamin Supplementation in the Prevention of Cardiovascular Disease Events. *Clin. Cardiol.* 37, 9, 576–581 (2014).
3. Hsai J, Heiss G, Ren H, Allison M, Dolan NC, Greenland P, Heckbert SR,Johnson KC, Manson JE, Sidney S, Trevisan M; Women's Health Initiative Investigators. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation.* 2007;115:846 – 854.
4. Lori Mosca, MD, MPH, PhD; Elizabeth Barrett-Connor, MD; Nanette Kass Wenger, MD. Sex/Gender Differences in Cardiovascular Disease Prevention. What a Difference a Decade Makes. *Circulation.* 2011;124:2145-2154.
5. Lori Mosca, MD, MPH, PhD, FAHA, Chair; Emelia J. Benjamin, MD, ScM, FAHA; Kathy Berra, MSN, NP; Judy L. Bezanson, DSN, CNS, RN; Rowena J. Dolor, MD, MHS; Donald M. Lloyd-Jones, MD, ScM;L. Kristin Newby, MD, MHS; Ileana L. Piñ̄a, MD, MPH, FAHA; Véronique L. Roger, MD, MPH; Leslee J. Shaw, PhD; Dong Zhao, MD, PhD. Effectiveness-Based Guidelines for the Prevention of Cardiovascular Disease in Women—2011 Update. A Guideline From the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123:1243-1262.
6. Manson JE. Vitamin D and the heart: why we need large-scale clinical trials. *Cleve Clin J Med.* 2010;77:903–910.
7. Penny M. Kris-Etherton, PhD, RD; Alice H. Lichtenstein, DSc; Barbara V. Howard, PhD; Daniel Steinberg, MD, PhD; Joseph L. Witztum, MD; for the Nutrition Committee of the American Heart Association Council on

- Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Antioxidant Vitamin Supplement and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2004; 110:637-641.
8. Waters DD, Alderman EL, Hsia J, Howard BV, Cobb FR, Rogers WJ, Ouyang P, Thompson P, Tardif JC, Higginson L, Bittner V, Steffes M, Gordon DJ, Proschan M, Younes N, Verter JI. Effects of hormone replacement therapy and antioxidant vitamin supplements on coronary atherosclerosis in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:2432–2440.
 9. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Ishikawa Y, Oikawa S, Sasaki J, Hishida H, Itakura H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K; Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomized open- label, blinded endpoint analysis. *Lancet*. 2007;369:1090 –1098.

8. KONTRASEPSI DAN TERAPI HORMON PADA PENYAKIT JANTUNG

PENDAHULUAN

Risiko akibat kehamilan meningkat pada perempuan dengan penyakit kardiovaskular (PKV), terutama pada perempuan dengan gagal jantung. Pada pasien dengan kelainan katup mitral atau aortayang mengalami kehamilan, kemungkinan terjadinya aritmia, edema paru, keguguran, gangguan pertumbuhan fetus, kematian baik ibu maupun anak harus dipertimbangkan. Perlu juga dipikirkan kemungkinan transmisi genetik pada kasus autosomal dominan seperti sindroma Marfan dan kardiomiopati hipertofik familial. Atas dasar itu, maka sebaiknya kehamilan dihindari.

PILIHAN KONTRASEPSI

Pada perempuan dengan PKV yang masih aktif melakukan kegiatan seksual, perlu diberi konsultasi tentang metode kontrasepsi yang paling aman dan efektif, sesuai kondisi klinis, gaya hidup, dan pilihan pasien. Terdapat 2 macam kontrasepsi, yaitu kontrasepsi non-hormonal dan hormonal.

- Kontrasepsi non-hormonal bermacam-macam bentuknya, antara lain kondom, diafragma, *intra uterine device* (IUD), ligasi tuba, vasektomi dan lain-lain; jenis kontrasepsi ini relatif lebih aman untuk perempuan dengan penyakit kardiovaskular. Keberhasilan kontrasepsi ligasi tuba, vasektomi, dan IUD lebih tinggi dibandingkan dengan penggunaan kondom.
- Kontrasepsi hormonal dapat berbentuk kombinasi estrogen (biasanya ethinylestradiol) dengan progestogen, atau progestogen saja; tersedia dalam berbagai dosis, bentuk dan metode pemberian (oral, intramuskular, transvaginal, transdermal, implan subdermal). Kontrasepsi hormonal memblok ovulasi dengan cara menghambat sekresi hormon *folliclestimulating* dan *luteinizing*; mempertebal mukosa cervical, sehingga sperma sulit lewat dan konsepsi tidak terjadi. Kedua hormon ini juga mengubah sekresi dan peristaltik tuba fallopii.

Kontrasepsi hormonal paling banyak digunakan di Indonesia, namun terdapat beberapa efek samping yang perlu diwaspadai, antara lain tromboemboli arteri maupun vena; karena Ethinylestradiol/ Estrogen menginduksi perubahan pada sistim koagulasi, yang mengakibatkan peningkatan pembentukan trombin. Harus diperhatikan bahwa pada pemakaian kontrasepsi oral dapat terjadi retensi cairan karena komponen estrogen yang dikandungnya.

REKOMENDASI

- Bagi pasien dengan riwayat trombosis dan trombofilia (herediter atau didapat), penggunaan kontrasepsi hormon kombinasi dengan cara pemberian apapun dilarang. Tetapi penggunaan kontrasepsi yang hanya

mengandung progestogen (dengan metode apapun) atau kontrasepsi non-hormonal dibolehkan.

- Bagi pasien berisiko trombosis vena (misal: pasien obese, sindrom metabolik, perokok, usia > 40 tahun, riwayat keluarga trombosis) pilihannya adalah kontrasepsi nonhormonal, atau kontrasepsi hormonal yang mengandung progestogen saja. Ethinylestradiol dibolehkan (kecuali untuk perokok usia >35 tahun), tetapi lebih baik diberikan *levonorgestrel* sebagai kombinasi Ethinylestradiol.
- Pada perempuan dengan berbagai kondisi klinis seperti tekanan darah tinggi, obesitas, dislipidemia, diabetes melitus, dan aritmia, dianjurkan untuk menggunakan kontrasepsi non-hormonal, atau kontrasepsi hormonal yang hanya mengandung progestogen saja.

TERAPI SULIH HORMON

Sebelum menopause, kemungkinan perempuan kena penyakit jantung koroner (PJK) lebih kecil dibanding laki-laki. Namun dengan meningkatnya usia dan menurunnya kadar estrogen setelah menopause, risiko PJK meningkat. Sehubungan dengan hal itu, sekitar tahun 1980an para ahli menganjurkan perempuan untuk mengonsumsi estrogen/ terapi sulih hormone (TSH) untuk menghilangkan gejala-gejala menopause seperti rasa panas (*hot flashes*), banyak berkeringat, insomnia, depresi, mudah tersinggung, sembelit, berkurangnya daya ingat, dan inkontinensia, juga untuk mempertahankan kesehatan jantung.

Penelitian besar-besaran tentang TSH pada perempuan yaitu Women Health Initiative (WHI) dimulai pada tahun 1991, sebanyak 161,808 perempuan sehat postmenopause usia 50–79 tahun diikuti sertakan dalam penelitian tersebut. Tujuan penelitian ini adalah untuk melihat efek TSH postmenopause, modifikasi diet, suplemen kalsium dan vitamin D terhadap penyakit jantung, fraktur, kanker payudara dan kolorektal. Penelitian ini dihentikan sebelum selesai, karena didapatkan hasil yang tidak menguntungkan. Baik estrogen saja maupun kombinasi estrogen dan progestin, berhubungan dengan meningkatnya risiko stroke, trombosis vena, batu ginjal dan inkontinensia urine; meskipun keduanya mencegah fraktur dan diabetes, serta dapat memperbaiki kualitas hidup seperti berkurangnya rasa panas, tidur lebih nyenyak, berkurangnya keringat dan sakit sendi. Untuk pencegahan penyakit kronik, TSH tidak begitu menguntungkan, karena imbas efek samping tersebut. Namun pada perempuan yang baru mengalami gejala-gejala menopause, pemakaian TSH jangka pendek diharapkan memperbaiki kualitas hidup melebihi risiko-risikonya.

Pada ulasan yang komprehensif dan terintegrasi tentang studi WHI periode intervensi dan setelah dihentikan yang dipublikasikan di JAMA 2013, terlihat keseimbangan antara efek estrogen-progestin dibandingkan estrogen saja. Untuk perempuan lebih muda yang baru menopause dengan gejala-gejala menopause dan gangguan kualitas hidup, TSH tetap memegang peranan, bahkan untuk sebagian besar memberikan efek positif. Penelitian tersebut tidak menyokong pemakaian TSH sebagai prevensi terhadap penyakit kronik, dan harus ditegaskan

batas jelas antara pemakaian TSH untuk menangani gejala menopause dan untuk tujuan pencegahan penyakit kronik.

Risiko absolut TSH jauh lebih rendah pada perempuan lebih muda dibanding yang lebih tua. Risiko efek negatif (adverse event) pada perempuan yang lebih muda setelah pemakaian TSH selama lima tahun adalah 1 dalam 100, sedangkan pada perempuan yang lebih tua risiko ini meningkat 4-5 kali. Dalam tatalaksana penggunaan TSH pada menopause, penyesuaian individual penting sekali; seperti usia, waktu mulainya menopause, keberadaan faktor-faktor risiko PKV atau kanker payudara. Faktor dan biomarker lain yang juga perlu dipertimbangkan adalah sindroma metabolik. Stratifikasi risiko ini perlu dilakukan sebelum pemberian TSH.

Manfaat TSH sebagai pencegahan sekunder, telah diteliti pada The HERS Trial 1998 dan The HERS Trial II 2002. Studi ini meneliti apakah pemberian conjugated equine estrogen dan medroxyprogesterone acetate pada perempuan menopause yang diketahui mempunyai PJK dapat merubah risiko PJK. Setelah pengawasan 4.1 tahun dan 2.7 tahun, ternyata tidak terlihat adanya pengurangan risiko PJK. Bahkan terdapat peningkatan kejadian kardiovaskular seperti infark miokard nonfatal atau kematian akibat PJK pada tahun pertama pemberian TSH, dibanding grup placebo.

Jadi, dapat disimpulkan bahwa terapi sulih hormon tidak dianjurkan sebagai pencegahan primer maupun sekunder PJK pada perempuan menopause. Namun pada perempuan menopause sehat yang lebih muda dan baru mulai menopause dengan gejala-gejala yang mengganggu kualitas hidup, TSH bermanfaat dan dapat diberikan asalkan tidak lebih dari lima tahun. Stratifikasi risiko per individu sebaiknya dilakukan sebelum TSH mulai diberikan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Chrisandra L. Shufelt, MD, MS, C. Noel Bairey Merz. Contraceptive Hormone Use and Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(3)
2. Committee on Gynecologic Practice. Hormone Therapy and Heart Disease. *The Am Coll Obstet and Gynecol* 2013. http://www.acog.org/Resources_And_Publications/
3. Curtis KM, Jamieson DJ, Peterson HB, Marchbanks PA. Adaptation of the World Health Organization's medical eligibility criteria for contraceptive use for use in the United States. *Contraception.* 2010;82:3-9.
4. De Villiers TJ, Gass ML, Haines CJ, et al. Global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric.* 2013;16:203-204. Abstract
5. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). HERS Research Group [published erratum appears in *JAMA* 2002;288:1064]. *JAMA* 2002;288:49-57.
6. Hameed A, Karaalp IS, Tummala PP, Wani OR, Canetti M, Akhter MW, Goodwin I, Zapadinsky N, Elkayam U. The effect of valvular heart disease on maternal and fetal outcome of pregnancy. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:893-899.

7. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280:605–13.
8. JoAnn Manson. *Women's Health* 2014;10:125-128
9. Laliberte F, Dea K, Duh MS, Kahler KH, Rolli M, Lefebvre P. Does the route of administration for estrogen hormone therapy impact the risk of venous thromboembolism? Estradiol transdermal system versus oral estrogen-only hormone therapy. *Menopause*. 2011;18:1052–1059.
10. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Lokkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001–9. *BMJ*. 2011;343:d6423.
11. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 310(13),1353–1368 (2013). [CrossRef][Medline][CAS]
12. Shufelt CL, Bairey Merz CN. Contraceptive hormone use and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:221–231.
13. Tara Sedlak, C. Noel Bairey Merz, Chrisandra Shufelt, Kimberly D. Gregory, and Michele A. Hamilton. Contraception in Patients With Heart Failure. *Circulation*. 2012;126:1396-1400.

9. OLAH RAGA, UJI LATIH JANTUNG DAN INTERPRETASI EKG PADA PEREMPUAN

PENDAHULUAN

Perbedaan fisiologis antara laki-laki dan perempuan menyebabkan timbulnya pertimbangan khusus dalam menentukan olah raga yang tepat bagi perempuan. Perempuan mempunyai nilai VO_{2max} absolut dan relatif yang lebih rendah dibanding laki-laki. Perbedaan tersebut timbul karena laki-laki memiliki massa otot dan kadar hemoglobin yang jauh lebih banyak. Perempuan memiliki volume darah dan isi sekuncup (*stroke volume*) yang lebih sedikit dibanding laki-laki, sehingga diperlukan peningkatan laju jantung untuk dapat mempertahankan curah jantung (*cardiac output*) yang cukup.

MANFAAT OLAH RAGA BAGI PEREMPUAN

Pengambilan oksigen maksimal (VO_{2max}) meningkat sebesar 15-30% bila seseorang melakukan olah raga setidaknya 3-5 kali per minggu selama 12 minggu atau lebih, dengan intensitas latihan + 60% laju jantung maksimal atau 50% VO_{2max} , selama 20-60 menit. Hal tersebut juga berlaku pada perempuan, dan memberikan manfaat yang sama.

Olah raga yang dilakukan dengan benar dapat menurunkan berat badan, mendapatkan komposisi tubuh dan distribusi lemak yang diinginkan. Olah raga menurunkan kolesterol total 6,3% dan kolesterol LDL 10,1%, meningkatkan kolesterol HDL 5% dan menurunkan rasio kolesterol total /HDL 13,4%. Penelitian acak terkontrol pada perempuan selama satu tahun menunjukkan bahwa, olah raga yang dilakukan bersamaan dengan intervensi diet, dapat menurunkan berat badan sebesar 5,1 kg, yang sebagian besar berupa lemak tubuh. Program olah raga mengurangi lemak tubuh sebesar 1,6% setelah latihan 6 bulan hingga 1 tahun. Distribusi lemak tubuh laki-laki dan perempuan berbeda. Pada umumnya laki-laki memiliki pola obesitas sentral, sedangkan distribusi lemak pada perempuan cenderung lebih ke perifer. Rasio pinggang-panggul (*waist-to-hip ratio*) adalah metode sederhana untuk mengestimasi distribusi lemak tubuh. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa perempuan yang aktif secara fisik akan mempunyai rasio pinggang-panggul yang lebih ideal dibandingkan perempuan kurang aktif.

Pada perempuan dan sebagian besar orang dewasa, program olah raga yang dilakukan, termasuk latihan aerobik, *resistance*, fleksibilitas dan latihan neuromotor, diperlukan untuk memperbaiki dan memelihara kebugaran fisik dan kesehatan.

PILIHAN OLAH RAGA UNTUK PEREMPUAN

Program olah raga yang teratur sebaiknya berupa berbagai macam latihan yaitu aktivitas yang melampaui aktivitas sehari-hari. Trauma yang terjadi akibat olah raga yang berlebihan (mis. berupa kerusakan jaringan karena terlalu sering dan terlalu lama berolah raga) dan trauma muskuloskeletal lainnya jangan sampai terjadi. Modalitas olah raga dan preskripsi latihan yang tepat, diperlukan untuk menghindari hal-hal yang tidak diinginkan.

Risiko timbulnya komplikasi kardiovaskular, terutama pada perempuan usia pertengahan atau usia lanjut, dapat diminimalisasi dengan cara :

- Melakukan skrining dan evaluasi kesehatan sebelum melakukan olah raga;
- Program olah raga dimulai dengan intensitas ringan hingga sedang;
- Peningkatan kuantitas dan kualitas olah raga dilakukan secara bertahap.

Dalam membuat preskripsi latihan, perlu dipertimbangkan juga faktor kebiasaan perempuan yang dapat mempengaruhi adopsi dan ketaatan terhadap partisipasi olah raga. Metode Estimasi Intensitas Olah Raga Kardiorespiratori dan *Resistance*, dapat dilihat dalam Tabel 9.1 (Lampiran).

Secara umum, komponen olah raga yang direkomendasikan sebaiknya meliputi hal-hal berikut :

- Pemanasan
Dilakukan setidaknya 5-10 menit, latihan ketahanan kardiorespirasi dan muskular, dengan intensitas ringan hingga sedang
- Conditioning
Dilakukan setidaknya 20-60 menit, berupa latihan aerobik, *resistance*, neuromotor, dan/atau aktivitas olah raga lain (sesi latihan selama 10 menit dimungkinkan bila akumulasi olah raga aerobik individu setidaknya telah mencapai 20-60 menit/hari)
- Pendinginan
Dilakukan setidaknya 5-10 menit, latihan ketahanan kardiorespirasi dan muskular, dengan intensitas ringan hingga sedang
- Stretching
Dilakukan setidaknya 10 menit, setelah fase pemanasan atau pendinginan.

Program olah raga yang dilakukan sebaiknya dimodifikasi berdasarkan kebiasaan aktivitas fisik individu, fungsi fisik, tingkat kebugaran fisik, status kesehatan, respon terhadap latihan, dan tujuan yang hendak dicapai. Perempuan dewasa, termasuk yang secara fisik cukup aktif, sebaiknya mengurangi kebiasaan *sedentary*-nya, dan lebih sering berdiri serta melakukan aktivitas fisik singkat di sela-sela kebiasaan *sedentary* sepanjang hari.

UJI LATIH JANTUNG PADAPEREMPUAN

Perempuan cenderung mengalami gejala penyakit jantung koroner (PJK) yang tidak spesifik, prevalensi perempuan yang mengidap PJKobstruktif juga lebih rendah dari laki-laki. Namun kematian akibat PJK yang lebih tinggi pada perempuan, menyebabkan deteksi dini terhadap penyakit tersebut sangat diperlukan. Uji latihan jantung menggunakan tes treadmill merupakan modalitas yang paling sering digunakan, dan merupakan tes diagnostik pertama yang direkomendasikan untuk mendeteksi PJK pada perempuan simtomatik, berisiko sedang, dengan elektrokardiogram baseline yang normal.

Stratifikasi risiko terhadap PJK perlu dilakukan sebelum perempuan melakukan uji latihan jantung. Pra-uji kecenderungan penyakit kardiovaskular aterosklerotik ini, mempengaruhi insiden hasil uji latihan positif palsu (Hughes & White, 2009).

Tabel 9.2. Pra-Uji Kecenderungan Penyakit Kardiovaskular Aterosklerotik (Hughes & White, 2009)

Usia (tahun)	Jenis Kelamin	Angina Pektoris Spesifik	Angina Pektoris Tidak Spesifik	Nyeri Dada Bukan Angina	Asimptomatik
30–39	Laki-Laki	Sedang	Sedang	Rendah	Sangat rendah
	Perempuan	Sedang	Sangat rendah	Sangat rendah	Sangat rendah
40–49	Laki-Laki	Tinggi	Sedang	Sedang	Rendah
	Perempuan	Sedang	Rendah	Sangat rendah	Sangat rendah
50– 9	Laki-Laki	Tinggi	Sedang	Sedang	Rendah
	Perempuan	Sedang	Sedang	Rendah	Sangat rendah
60– 9	Laki-Laki	Tinggi	Sedang	Sedang	Rendah
	Perempuan	Tinggi	Sedang	Sedang	Rendah

Prosedur protokol tes treadmill yang digunakan pada umumnya sama antara laki-laki dan perempuan. Protokol Bruce standar digunakan untuk perempuan yang dapat melakukan latihan dengan aman, sedangkan protokol Bruce yang sudah dimodifikasi (*modified* Bruce) dapat dipakai bila perempuan tersebut mengalami intoleransi terhadap latihan. Protokol yang lain juga dapat digunakan tergantung dari hasil pra-uji. Tujuan uji latihan yang hendak dicapai adalah partisipan mampu mencapai setidaknya 85% laju jantung maksimal. Pada

umumnya, perempuan akan mencapai kapasitas latihan maksimum dalam 8-12 menit waktu latihan.

Interpretasi hasil uji latih jantung menggunakan tes treadmill perlu difokuskan pada beberapa variabel tes, yang berbeda dari laki-laki. Berdasarkan teori, terdapat *digitalis-like effect* hormon estrogen, dan tingginya insiden penyakit pembuluh darah koroner tunggal dibandingkan penyakit tiga pembuluh darah koroner, maka sensitivitas dan spesifisitas tes pada perempuan lebih rendah dibandingkan laki-laki. Depresi segmen ST yang timbul saat uji latih jantung, menggambarkan suatu proses iskemia, mengindikasikan adanya PJK yang obstruktif. Pada perempuan, depresi segmen ST yang timbul saat uji latih jantung sebagai indikator PJK, kurang akurat dibandingkan laki-laki. Depresi segmen ST pada perempuan yang simptomatik memiliki sensitivitas yang lebih buruk dibandingkan spesifisitasnya (sensitivitas berkisar 31%-71% dan spesifisitas 66%-86%). Perbedaan akurasi depresi segmen ST pada perempuan dan laki-laki, dapat disebabkan oleh beberapa faktor : 1) Perempuan cenderung memiliki perubahan segmen ST dan gelombang T pada EKG *baseline*-nya; 2) Perempuan cenderung mengalami depresi segmen ST ketika melakukan tes uji latih (16% vs 3% pada laki-laki); dan 3) Hormon estrogen pada perempuan (alami atau terapi) dapat menimbulkan *digoxin-like effect* pada segmen ST saat melakukan latihan. Depresi segmen ST saat latihan pada perempuan yang belum menopause, dapat berubah-ubah tergantung dari siklus menstruasinya. Untuk perempuan menopause yang mendapatkan hormon estrogen oral, cenderung mengalami depresi segmen ST saat latihan namun hasil angiogram koronernya normal, dibandingkan perempuan yang tidak mendapatkan terapi pengganti hormon estrogen; 4) Perempuan yang melakukan uji latih jantung pada umumnya berusia lebih tua, sehingga toleransi terhadap latihan menjadi lebih rendah, kemampuan melakukan uji latih yang dapat menginduksi iskemia dan depresi segmen ST juga menurun. Jadi, kemampuan uji latih jantung untuk mengidentifikasi perempuan dengan PJK menjadi terbatas.

Tabel 9.3. Variabel Uji Latih Jantung Non-EKG yang Digunakan Untuk Diagnostik dan Prognostik pada Perempuan

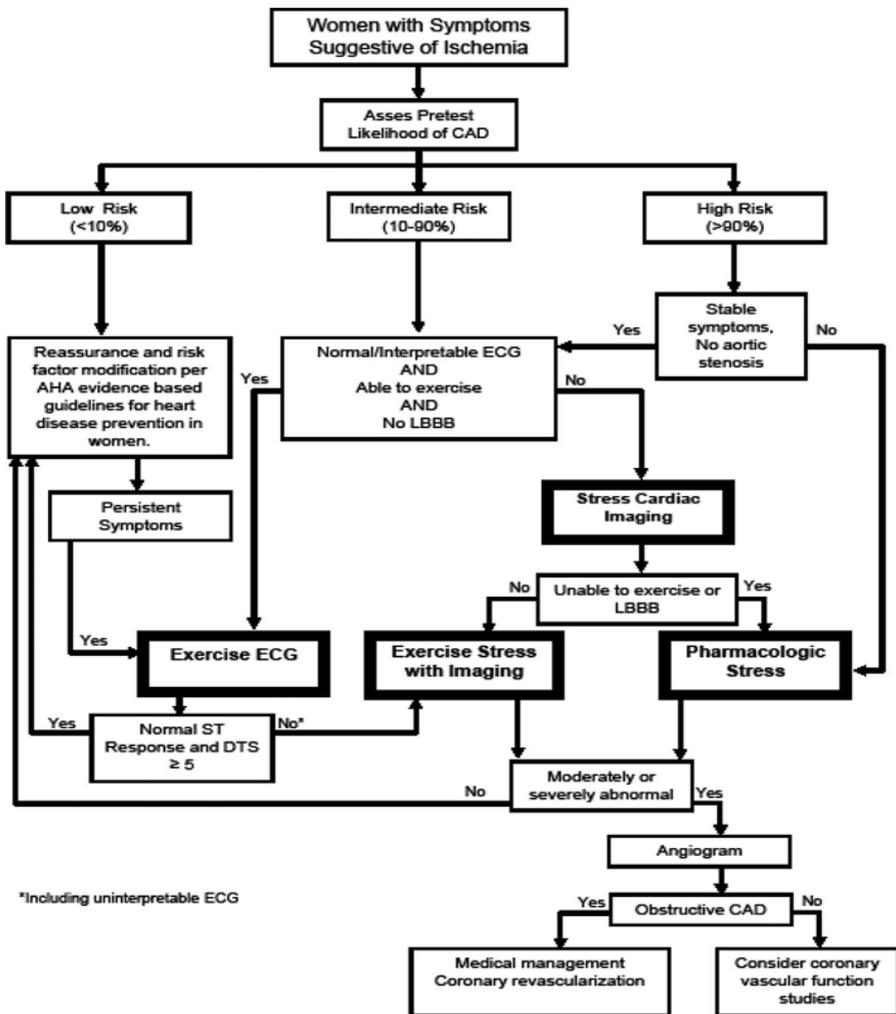
Exercise Variable	Method of Assessment	High-Risk Values	Remarks
Exercise capacity	Estimated by the stress protocol (in METs)	< 5 METs; < 85% of predicted value (predicted METs = $14.7 - (0.13 \times \text{age})$)	Predictive of mortality and cardiovascular events in both asymptomatic and symptomatic women
Chronotropic	Achievement of age-predicted HR	≥ 85% of age-predicted HR	Predictive of survival in symptomatic women

Response	Chronotropic index= HRR*/metabolic reserve; Metabolic reserve =(MET _{stage} -1)/(MET _{peak} -1);HRR=(HR _{st}	Chronotropic index ≤ 0.80	Predictive of mortality and cardiovascular events in a symptomatic and asymptomatic women
HRR	Difference between HR at peak exercise and HR after 1-minute recovery	< 12 bpm after 1-minute recovery (up right cool-down period)	Predictive of mortality in asymptomatic and symptomatic women
DTS	DTS = exercise time - (5 x ST deviation) - (4 x angina score index)	Low-risk DTS, ≥ 5; moderate-risk DTS, > -11, < 5; high-risk DTS, ≤ -11	Predictive of all-cause mortality and cardiac mortality in a symptomatic and asymptomatic women; in symptomatic women, moderate and high risk DTS indicate more severe CAD
ΔST/ΔHR index	Maximum change in ST-segment depression/change	Abnormal, >1.6 μV/bpm	Increases the sensitivity for detection of CAD in asymptomatic women
ST/HR slope	Greatest statistically significant slope by linear regression relating ST-segment	Abnormal, >2.4 μV/bpm ; markedly abnormal, >6.0 μV/bpm	Increases the sensitivity for detection of CAD in asymptomatic women
BP response	Assessment of BP response to exercise, change in SBP and DBP from rest with maximal stress	Decrease in SBP >10 mmHg from baseline SBP >190 mmHg with exercise testing Exaggerated DBP response to exercise	High likelihood of ischemia/detection of CAD in left coronary artery and/or 3-vessel disease Increased risk of developing hypertension Increased risk of developing hypertension

BP indicates blood pressure; SBP, systolic blood pressure; and DBP, diastolic blood pressure. *Using peakage-predicted HR= 206-0.88 (age) in a symptomatic women for chronotropic index calculation.

Langkah diagnosis PJK pada perempuan selanjutnya, tergantung pada hasil uji latih jantung. Perempuan dengan kecenderungan tinggi mempunyai penyakit jantung aterosklerosis pada pra dan pasca uji latih, dianjurkan melakukan

angiografi koroner untuk menentukan keakuratan penyakit. Perempuan dengan hasil uji sedang (*intermediate*), sebaiknya dirujuk untuk melakukan *cardiovascular stress imaging*. Sedangkan perempuan dengan kecenderungan rendah, dilakukan tatalaksana modifikasi faktor risiko, dan belum perlu dilakukan uji yang lebih invasif. Algoritma uji latihan jantung perempuan simptomatik berdasarkan pra-uji kecenderungan penyakit kardiovaskular aterosklerotik dapat dilihat pada Gambar 9.1 berikut.



LBBB, left bundle branch block

Gambar 9.1. Algoritma uji latihan jantung perempuan simptomatik berdasarkan pra-uji kecenderungan penyakit kardiovaskular aterosklerotik (Kohli & Gulati, 2010)

PENUTUP

Penelitian klinis dan teori motivasional telah menunjukkan hubungan antara efektifitas aktivitas fisik berupa olah raga, dengan pencegahan penyakit jantung pada perempuan. Aktivitas fisik juga merupakan terapi bagi perempuan yang telah diketahui mengidap PJK (sebagai prevensi sekunder), maupun perempuan yang memiliki faktor risiko (sebagai prevensi primer). Olah raga dengan prekripsi tepat yang disesuaikan dengan kebiasaan dan kemampuan perempuan, akan memberikan manfaat yang diinginkan.

Uji latihan jantung berupa tes treadmill dapat digunakan untuk menentukan diagnosis dan prognosis PJK pada perempuan. Protokol uji latihan yang digunakan tidak berbeda dengan laki-laki, tetapi interpretasinya dapat berbeda. Perempuan cenderung memiliki perubahan segmen ST dan gelombang T pada EKG *baseline* dan mengalami depresi segmen ST ketika melakukan tes uji latihan. Hal ini terjadi karena hormon estrogen pada perempuan dapat menimbulkan *digoxin-like effect* pada segmen ST; perempuan yang melakukan uji latihan jantung umumnya berusia lebih tua, sehingga toleransinya lebih rendah, kemampuan melakukan uji latihan yang dapat menginduksi iskemia dan depresi segmen ST juga kurang. Kemampuan uji latihan jantung untuk mengidentifikasi perempuan dengan penyakit arteri koroner menjadi terbatas.

DAFTAR PUSTAKA

1. ACSM. (2010). Exercise Prescription in special populations : Women, Pregnancy, Children, and the Elderly. In J. k. Ehrman, A. deJong, B. Sanderson, D. Swain, A. Swank & C. Womack (Eds.), *ACSM's Resource Manual for Guidelines for Exercise Testing and Prescription* (6th ed., pp. 665-668). Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins.
2. ACSM. (2014). General Principles of Exercise Prescription. In L. S. Pescatello, R. Arena, D. Riebe & P. D. Thompson (Eds.), *ACSM'S Guidelines for Exercise Testing and Prescription* (9th ed., pp. 162-193). Baltimore. Philadelphia: Wolters Kluwer. Lippincott Williams & Wilkins.
3. Cannistra, L. B., & Balady, G. J. (1999). Exercise Training in Special Populations : Women. In N. K. Wenger, L. K. Smith, E. S. Froelicher & P. M. Comoss (Eds.), *Cardiac Rehabilitation. A Guide to Practice in the 21st Century* (pp. 117-125). New York. Basel.: Marcel Dekker, Inc.
4. Daskapan, A. (2010). Benefits of Cardiac Rehabilitation in Women. In A. Daskapan (Ed.), *Cardiac Rehabilitation in Women* (pp. 25-28). New York: Nova Science Publisher, Inc.
5. Hughes, B. C., & White, R. D. (2009). Testing Special Populations. In C. H. Evans & R. D. White (Eds.), *Exercise Testing for Primary Care and Sports Medicine Physicians* (pp. 55-77). New York: Springer.
6. Kohli, P., & Gulati, M. (2010). Exercise Stress Testing in Women Going Back to the Basics *Circulation*, 122, 2570-2580.

Lampiran 1. Tabel 9.1 Metode Estimasi Intensitas Olah Raga Kardiorespiratori dan Resistance (ACSM, 2014)

	Latihan Ketahanan Kardiorespiratori											Latihan Resistance
	Intensitas Relatif				Intensitas (VO_{2max}) Relatif terhadap Kapasitas Latihan Maksimal dalam MET			Intensitas Absolut		Intensitas Absolut (MET) Berdasarkan Umur		
Intensitas	%HRR atau % VO_{2R}	% HR_{max}	% VO_{2max}	Skala RPE 6-20	20 METS % VO_{2max}	10 METS % VO_{2max}	5 METS % VO_{2max}	MET	Muda (20-39 th)	Usia Pertengahan (40-64 th)	Usia Lanjut (> 65 th)	% ORM
Sangat Ringan	<30	<57	<37	Sangat ringan (RPE < 9)	<34	<37	<44	<2,0	<2,4	<2,0	<1,6	<30
Ringan	30-<40	57-<64	37-<45	Sangat ringan-Cukup ringan (RPE 9-11)	34-<43	37-<46	44- <52	2,0-<3,0	<4,8	<4,0	<3,2	30- <50
Sedang	40-<60	64-<76	46-<64	Cukup ringan-Agak berat (RPE 12-13)	43-<62	46-<64	52- <68	3,0-<6,0	4,8- <7,2	4,0-<6,0	3,2- <4,8	50- <70
Berat	60-<90	76-<96	64-<91	Agak berat-Sangat berat (RPE 14-17)	62-<91	64-<91	68- <92	6,0-<8,8	7,2-<10,2	6,0-<8,5	4,8- <6,8	70- <85
Hampir Maksimal / Maksimal	≥ 90	≥ 96	≥ 91	Sangat berat (RPE ≥ 3)	≥ 91	≥ 91	≥ 92	≥ 8,8	≥ 10,2	≥ 8,5	≥ 6,8	≥ 85

HRR, Heart Rate Reserve; VO_{2R} , Oxygen Uptake Reserve; HR_{max} , Maximal Heart Rate; VO_{2max} , Maximum Oxygen Consumption; RPE, Rating of Perceived Exertion; MET, Metabolic Equivalent; ORM, One Repetition Maximum.

10. DETEKSI ATEROSKLEROSIS SUBKLINIS

PENDAHULUAN

Penyakit aterosklerosis adalah kondisi yang disebabkan oleh menyempitnya pembuluh darah akibat timbunan lemak pada dinding pembuluh darah, sehingga aliran darah menjadi terhambat. Timbunan tersebut selain lemak, juga bahan lain berupa komponen darah seperti trombosit, makrofag, leukosit, produk sampah seluler, kalsium dan lain-lain. Pada awalnya, endapan lemak terbentuk di lapisan tunika intima arteri dan akhirnya masuk ke tunika media. Bentuk ini disebut dengan plak; bisa berupa plak lunak ataupun plak keras, tergantung bahan deposit yang dominan membentuk plak tersebut (plak fibrosis dan plak aterosklerotik). Plak dapat terbentuk di arteri otak, jantung, ginjal, dan organ vital lainnya, juga pada pembuluh darah lengan dan tungkai. Jika terjadi pada arteri koroner, maka dapat mengakibatkan serangan jantung; dan jika terjadi pada arteri karotid, dapat mengakibatkan stroke.

Meskipun telah terjadi penurunan kematian yang dramatik akibat penyakit jantung koroner (PJK) di negara-negara maju, namun PJK masih tetap menjadi penyebab kematian utama. Kemajuan pengobatan tampaknya tidak berhasil menurunkan kematian perempuan sebanyak laki-laki. Berbagai alasan telah dikemukakan dalam bab-bab terdahulu, yang menjadi perhatian adalah bagaimana cara yang paling efektif untuk mengenali penyakit kardiovaskular (PKV) khususnya PJK sedini mungkin pada perempuan, agar morbiditas dan mortalitas akibat PJK dapat dicegah.

Pedoman pencegahan primer menganjurkan dilakukannya penilaian awal untuk skrining penyakit jantung koroner (PJK) dan stratifikasi risiko berdasarkan faktor-faktor risiko tradisional, misalnya dengan menggunakan Framingham Risk Score (FRS) di Amerika Serikat dan Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) di beberapa negara Eropa. Namun, terdapat keterbatasan dalam penggunaan berbagai model skor risiko tersebut, sehingga dianjurkan untuk melakukan penyaringan lanjutan dengan pemeriksaan non invasif yang dapat mengidentifikasi abnormalitas struktur dan fungsi arteri terutama pada individu sehat dengan faktor risiko ganda atau yang berada pada risiko menengah.

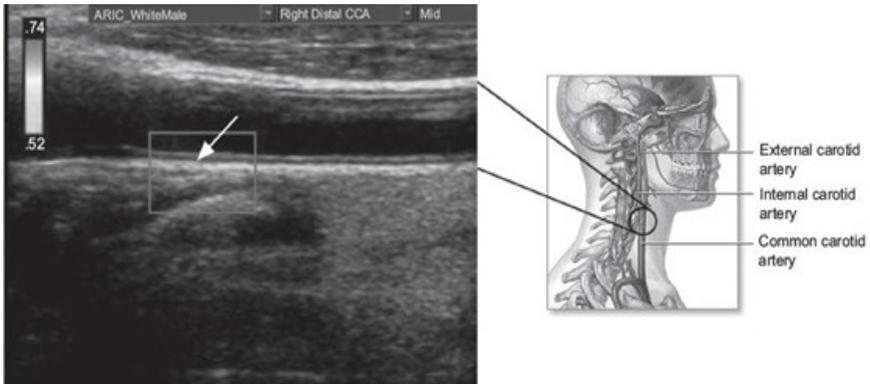
DETEKSI ATEROSKLEROSIS

Pemeriksaan untuk skrining ada tidaknya aterosklerosis, antara lain dengan mengukur ketebalan intima media arteri karotis (*carotid intimal media thickness/CIMT*) menggunakan ultrasound, dan deteksi plak keras pada arteri koroner melalui CT-scan calcium jantung (CAC). Meskipun CIMT dan CAC score dapat mengevaluasi karakteristik subklinis aterosklerosis, tetapi korelasi antara keduanya lemah; kemungkinan karena kalsifikasi koroner (CAC) sudah merupakan fase lanjut proses aterosklerosis.

Carotid Intimal Media Thickness (CIMT)

Peningkatan *intimal media thickness*(IMT) arteri karotis dilaporkan terjadi pada fase awal proses aterosklerosis, yaitu akibat hipertrofi tunika intima, tunika media atau keduanya; sebagai respon adaptif terhadap perubahan aliran, ketegangan dinding atau diameter lumen. Studi *cross sectional* membuktikan adanya korelasi antara peningkatan IMT arteri karotis dengan kejadian kardiovaskular (infark miokard dan stroke) pada populasi umum dengan atau tanpa penyakit jantung sebelumnya.

Selama tujuh belas tahun terakhir, pengukuran peningkatan IMT arteri karotis menggunakan ultrasonografi telah menjadi standar untuk menilai aterosklerosis dan direkomendasikan oleh *American Heart Association* sebagai penilaian non invasif risiko kardiovaskular. Arteri karotis menjadi pilihan pengukuran IMT karena letak arteri karotis sangat superficial, tanpa ada struktur tulang atau bayangan udara yang menghalangi, dan jauh dari struktur yang bergerak, seperti jantung. Pengukuran IMT arteri karotis dengan USG *B-mode* (Gambar 10.1) merupakan pemeriksaan yang tidak invasif, sensitif, dan dapat digunakan untuk mengidentifikasi dan mengukur beratnya aterosklerosis, serta risiko penyakit kardiovaskular.



Gambar 10.1. B-mode ultrasound arteri karotis komunis kanan. Tanda panah menunjukkan lapisan intima media yang diukur. (Dikutip dari : J. Am. Soc. Echocardiogr. 2007; 20(7): 907-914)

Terdeteksi plak memiliki efek yang lebih besar untuk meningkatkan prediksi risiko pada perempuan dibandingkan pada laki-laki, tetapi tidak ada penjelasan yang cukup memuaskan untuk menerangkan hal itu. Ada beberapa kemungkinan penjelasan antara lain: karena perempuan setengah baya memiliki prevalensi yang relatif rendah untuk terjadinya aterosklerosis, sehingga terdeteksinya plak akan lebih mencerminkan terjadinya proses aterosklerosis, dengan menggunakan ketebalan intima tunika media sesuai spesifik gender persentil, akan membuat nilai potong CIMT tertentu mungkin lebih spesifik pada wanita. Namun yang jelas adalah: ketika perempuan terkatagorikan kelompok risiko menengah, penambahan data CIMT bermakna akan meningkatkan prediksi risiko, seperti pada populasi laki-laki.

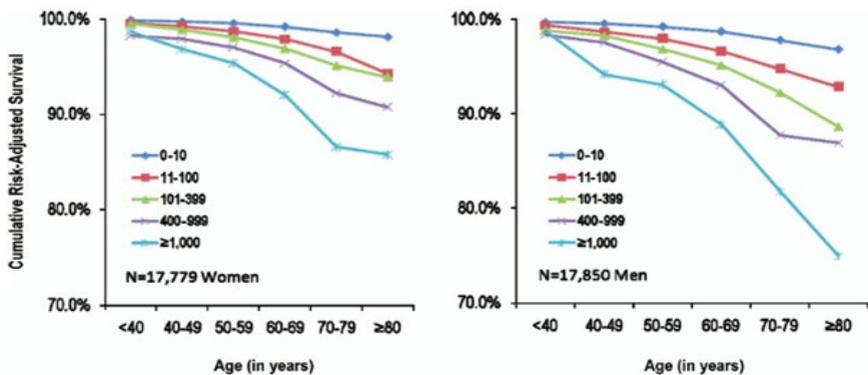
The American Society of *Echocardiography* mengidentifikasi plak aterosklerosis sebagai CIMT lebih dari 1.5 cm atau $\geq 50\%$ dari ketebalan dinding arteri. Penelitian lain seperti Kablack-Ziembicka menyebutkan CIMT > 1.15 cm berkorelasi dengan kemungkinan 94% PJK yang bermakna. Pada suatu penelitian besar ARIC tahun 2010 diperoleh data bahwa, persentil CIMT 25% dan 75% pada perempuan adalah 0,58 cm dan 0.74 cm, sedangkan persentil $>75\%$ dikategorikan nilai risiko tinggi.

Coronary Artery Calcium(CAC)

Kalsifikasi arteri koroner merupakan estimasi yang sejajar dengan munculnya aterosklerosis yang berkorelasi kuat dengan penilaian otopsi dan IVUS. Dari penderita infark miokard akut 70% diantaranya mempunyai stenosis $< 50\%$ secara angiografi. Sementara, tes pembebanan seperti treadmill, nuklir, echo dan stress *magnetic resonance imaging* (MRI) umumnya mendeteksi efek fisiologis yang terjadi pada stenosis koroner yang bermakna. Deteksi CAC memang hanya mendeteksi plak yang keras, tetapi kalsifikasi itu sendiri ditemukan juga sebagai petunjuk adanya plak lunak dan seringkali ditemukan plak campuran keduanya.

Nilai CAC sendiri dapat merupakan nilai prognostik untuk prediksi kejadian kardiovaskular dan merubah tingkat risiko. Nilai positif CAC mengindikasikan adanya proses aterosklerosis dan mengkonfirmasi diagnosis PJK. Namun tetap perlu dibedakan antara penyakit jantung koroner dan iskemik miokard melalui tes fungsional untuk menentukan adanya iskemia.

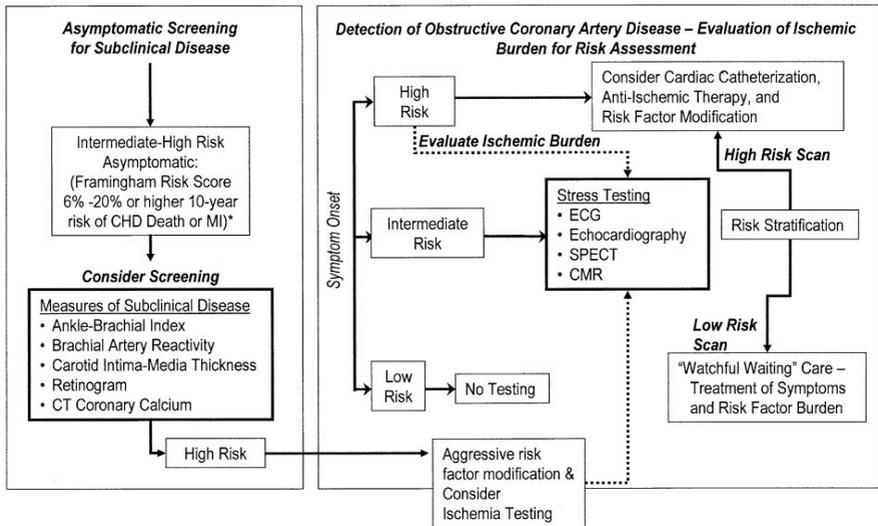
Perempuan mengalami penyakit jantung koroner 10 tahun lebih lambat daripada laki-laki sehingga diperlukan interpretasi CAC secara spesifik berdasar jenis kelamin dan usia. Penelitian *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*(MESA) yang melibatkan 3601 wanita, terdapat 90% dari subyek populasi penelitian tersebut dikategorikan risiko rendah berdasarkan *Framingham Risk Score* (FRS) dengan menapisan kondisi diabetes dan usia > 79 tahun. Prevalensi dari CAC score nol pada populasi risiko rendah ini sebesar 32%. Peningkatan CAC score diketahui akan meningkatkan risiko kejadian kardiovaskular, apalagi bila CAC score > 300 yang merupakan prediktor akurat kejadian kardiovaskular, jika dibandingkan populasi risiko rendah dengan CAC score nol dalam pengamatan selama hampir 4 tahun. Penelitian ini menyimpulkan bahwa CAC score jika dilakukan pada populasi resiko rendah menurut FRS, akan bermanfaat untuk memprediksi kejadian kardiovaskular.



Women, n=1,296 for age<40; n=4,871 age 40-49; n=6,348 age 50-59; n=3,519 age 60-69; n=1,433 age 70-79; n=209 age ≥80 years.
 Men, n=1,275 for age <40; n=4,448 age 40-49; n=6,130 age 50-59; n=3,926 age 60-69; n=1,689 age 70-79; n=239 age ≥80 years

Gambar 10.2. Kesintasan (*survival*) spesifik untuk gender sesuai skor kalsium (kiri untuk perempuan dan kanan untuk laki-laki)
 (Dikutip dari Raggi, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(1):17-2)

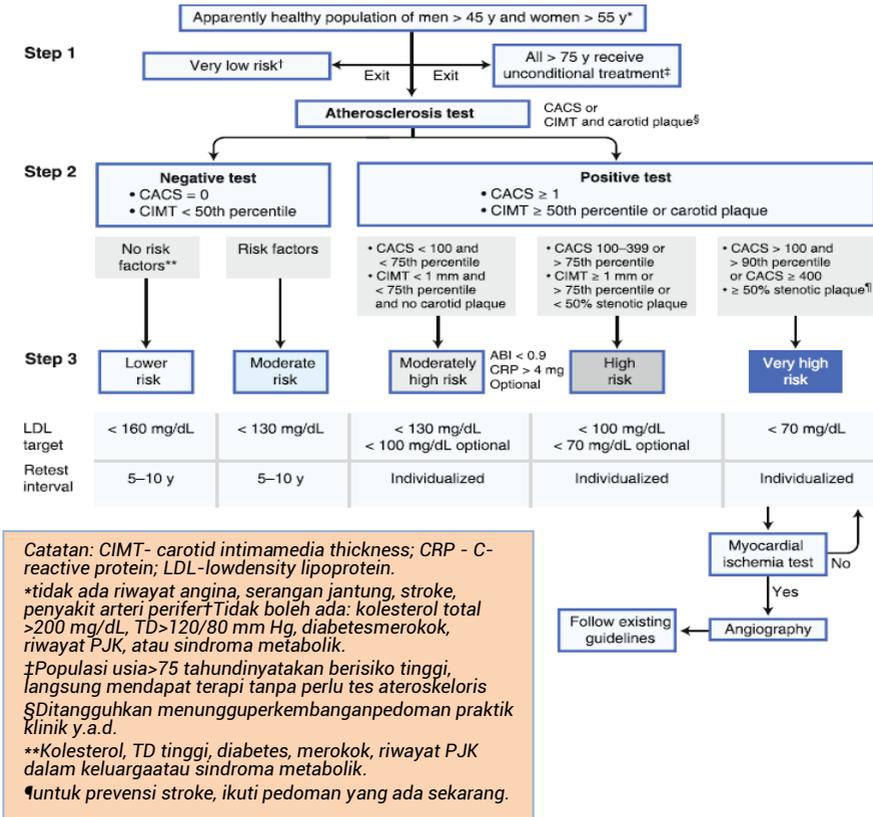
Guideline *American Heart Association*(AHA) tahun 2010 mengenai penilaian risiko kardiovaskular pada populasi dewasa tanpa keluhan, merekomendasikan penggunaan tes non invasif untuk aterosklerosis subklinis (seperti CIMT dan CAC)bagi individu yang berdasarkan faktor risiko tradisional digolongkan dalam risiko menengah. Indikasi ini dikategorikan kelas IIa, yaitu dapat dilakukan karena keuntungannya melebihi risikonya. Implikasi dari klasifikasi ulang ini,diharapkan akan membuat upaya pencegahan PJK lebih optimal.Rekomendasi tersebut juga berlaku untuk penderita diabetes dan atau individu dengan riwayat keluarga yang menderita PJK dini.



Keterangan. CMR = cardiovascular magnetic resonance imaging; CT = computed tomography; ECG = electrocardiogram; MI = myocardial infarction; SPECT = single-photon emission computed tomography.

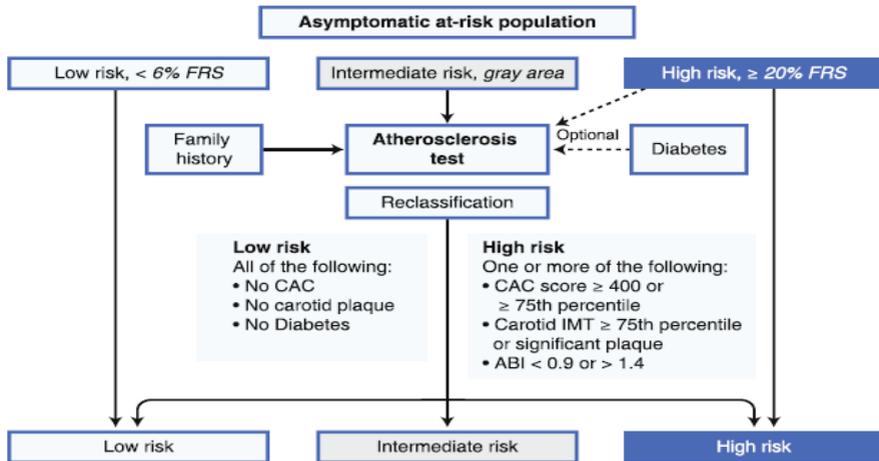
Gambar 10.3. Algoritma untuk tatalaksana tes perempuan asimtomatik dan simtomatik termasuk deteksi subklinikal dan aterosklerosisobstruktif yang diusulkan oleh *Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE)*. (Dikutip dari . J. Am. Coll. Cardiol. 2006;47;4-20)

Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) tahun 2006 telah membuat pedoman tes aterosklerosis sebagaimana terlihat pada algoritma Gambar 10.4. Algoritma ini dan Pedoman asesmen risiko AHA 2010, Pedoman Kelayakan *cardiac Computed Tomography (CT)*; *ABI*—*anklebrachial index*; *CAC*—*coronary artery calcium* (diukur dengan CT); *IMT*—*intima-media thickness* (dari ultrasound); serta *FRS*—*Framingham Risk Score* menginspirasi usulan SHAPE 2011 (Gambar 10.5).



(Dikutip dari Curr Atheroscler Rep 2011; 10.1007)

Gambar 10.4. Algoritma Skrining Aterosclerosis menurut SHAPE tahun 2006



Gambar 10.5. Algoritma skrining populasi sehat asimtomatik rekomendasi SHAPE 2011

PENUTUP

Kondisi subklinis aterosklerosis dapat dideteksi dengan pemeriksaan CIMT dan CAC yang lebih tepat dilakukan pada populasi risiko menengah berdasarkan skoring sistem faktor risiko aterosklerosis seperti Framingham Risk Score atau EuroScore. Nilai positif dari CIMT dan CAC pada perempuan dapat merubah katagori risiko tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sheryl F. Kelsey, Marian Olson, B. Delia Johnson, Sunil Mankad, Barry L. Sharaf, et al. Insights From the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation Factors, Symptom Evaluation, and Gender-Optimized Diagnostic Strategies (WISE) Study: Part I: Gender Differences in Traditional and Novel Risk. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006;47:4-20
2. Lakoski Susan G, Greenland Philip, Wong Nathan D, Schreiner Pamela J, Herrington David M. et al. Coronary Artery Calcium Scores and Risk for Cardiovascular Events in Women Classified as "Low Risk" Based on Framingham Risk Score: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Archives of Internal Medicine.* 2007; 167(22):2437-2442
3. Raggi Paolo, Gongora Maria C, Gopal Ambarish, Callister Tracy Q, Budoff Matthew, Shaw Leslee J. Coronary Artery Calcium to Predict All-Cause Mortality in Elderly Men and Women. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:17-23
4. Erling Falk, Prediman K. Shah. The SHAPE Guideline: Ahead of Its Time or Just in Time? *Curr Atheroscler Rep* 2011; 10:1007

11. FIBRILASI ATRIAL PADA PEREMPUAN

PENDAHULUAN

Fibrilasi atrium (FA) merupakan aritmia jantung yang paling sering dijumpai, dengan prevalensi 1-2% dari populasi umum, termasuk perempuan. Di Amerika Serikat ada sekitar 1,1 juta perempuan dengan FA, diperkirakan akan terus meningkat 0,1% setiap tahunnya pada populasi umur 40 tahun ke atas; diprediksikan pada tahun 2050 jumlahnya meningkat 2.5 kali lipat.

Fibrilasi atrium pada laki-laki cenderung terjadi pada usia lebih muda dibanding perempuan; prevalensinya juga lebih tinggi dibandingkan perempuan, dengan rasio sekitar 2:1. Kejadian FA pada perempuan dilaporkan sekitar 28-42%, bahkan mencapai 60% pada kelompok usia > 75 tahun, tentunya dengan risiko stroke dan kematian yang tinggi. Namun demikian, hingga saat ini belum ada kejelasan mengenai patofisiologinya. Obesitas dinyatakan sebagai salah satu faktor risiko independen FA. Diduga peningkatan adipositas berhubungan dengan peningkatan kejadian FA melalui inflamasi sistemik dan lokal pada deposit lemak perikard, perubahan tonus otonomik, dan perubahan ukuran jantung. Aktifitas fisik yang teratur dapat menurunkan obesitas, sehingga berpotensi mengurangi kejadian FA. Pendapat ini masih kontroversial, tetapi Farnaz (2014) memperkuat kebenarannya melalui penelitian yang dilakukan terhadap 93.676 perempuan menopause.

Perempuan lebih sering mengalami FA sorangan, sedangkan FA persisten lebih sering terjadi pada laki-laki. Perempuan dengan FA memiliki presentasi gejala yang lebih berat dibandingkan laki-laki, dengan risiko kematian yang juga lebih tinggi. Fibrilasi atrium merupakan faktor risiko independen terjadinya stroke, dimana risiko stroke meningkat sampai 5 kali lipat, dan lebih sering terjadi pada populasi perempuan.

PENYEBAB FIBRILASI ATRIAL PADA PEREMPUAN

Pada *Framingham Heart Study* dilaporkan bahwa FA pada laki-laki lebih berhubungan dengan penyakit jantung koroner. Sedangkan *Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study* menemukan FA pada perempuan banyak berhubungan dengan penyakit jantung katup. Data dari *Canadian Registry of Atrial Fibrillation (CARAF)* menyebutkan bahwa, pada perempuan dengan FA juga memiliki peningkatan prevalensi hipertensi dan gangguan hormon thyroid, yang diduga berperan dalam kejadian FA.

Mekanisme langsung yang berhubungan dengan perbedaan prevalensi FA terkait jenis kelamin, masih belum diketahui pasti. Beberapa hal diduga menjadi penyebabnya. Perempuan dikatakan memiliki frekuensi denyut jantung rerata lebih tinggi dibandingkan laki-laki pada saat irama sinus. Adanya perbedaan elektrofisiologi pada atrium dimungkinkan menjadi penyebabnya. Beberapa penelitian melaporkan bahwa terdapat hubungan antara *Atrial Effective Refractory Period (AERP)* dengan usia pada perempuan, yang akan mempengaruhi risiko terjadinya FA. Selain itu, siklus menstruasi diperkirakan berhubungan dengan gangguan irama pada perempuan. Hormon estrogen juga dilaporkan bertanggung

jawab terhadap *downregulation mRNA* pada kanal potasium yang berperan mencegah FA pada perempuan muda.

RISIKO STROKE PADA PEREMPUAN DENGAN FA

Walaupun insiden FA lebih banyak dijumpai pada laki-laki, namun beberapa penelitian menemukan risiko stroke dan angka mortalitas yang lebih tinggi pada perempuan; suatu meta analisis memperlihatkan perbedaan risiko stroke sebesar 20%. Belum jelas apa yang mendasari perbedaan ini. Namun perempuan dengan FA biasanya mempunyai usia yang lebih tua dengan lebih banyak komorbiditas dibandingkan laki-laki, salah satunya hipertensi yang merupakan faktor risiko terjadinya FA. Perempuan juga disebutkan mempunyai kondisi peningkatan trombogenesis akibat pengaruh hormonal dan kualitas pro-koagulan yang berbeda dengan laki-laki akibat disfungsi endotelial atau faktor protrombotik lainnya.

Stratifikasi berdasarkan CHADS2-VASc score menunjukkan peningkatan risiko stroke pada perempuan semua strata. Pada kelompok perempuan dengan FA sorangan (usia < 65 tahun dan tidak ada riwayat penyakit vaskular), rerata kejadian stroke diketahui pada perempuan lebih tinggi dibandingkan laki-laki, walaupun secara statistik hasil ini tidak signifikan. Sementara pada kelompok perempuan dengan CHA2DS2-VASc scores 0-1 kejadian stroke tidak lebih superior dibandingkan pada kelompok laki-laki dengan CHADS2-VASc scores ≤ 2 .

TERAPI ARITMIA PADA PEREMPUAN DENGAN FA

Populasi perempuan memiliki risiko bradiaritmia lebih tinggi dibanding laki-laki pada penggunaan obat-obat antiaritmia. Risiko efek samping juga lebih tinggi pada penggunaan obat-obat kontrol irama seperti sotalol dan dofetilide. Pada *RACE study* dilaporkan bahwa, tidak terdapat perbedaan terhadap luaran klinis kejadian kardiovaskular antara perempuan dan laki-laki. Namun pada kelompok perempuan dengan manajemen kontrol irama, dilaporkan berisiko 3 kali lebih tinggi untuk kejadian kardiovaskular. Beberapa faktor diduga menjadi pemberatan, seperti gagal jantung, komplikasi tromboemboli dan efek samping penggunaan obat-obatan antiaritmia pada perempuan. Sedangkan pada studi AFFIRM dilaporkan tidak terdapat perbedaan bermakna antara perempuan dan laki-laki terhadap respon terapi yang diberikan.

TERAPI ANTIKOAGULAN PADA PEREMPUAN DENGAN FA

Antikoagulan efektif untuk mencegah tromboemboli pada perempuan dengan FA. Risiko perdarahan mayor pada laki-laki dan perempuan tidak jauh berbeda. Pada suatu penelitian menyebutkan bahwa, perempuan lebih sering menghentikan pemakaian antikoagulan dibanding laki-laki, dengan alasan harus menjalani bedah mayor/ minor atau biopsi. Hal ini berkontribusi terhadap peningkatan kejadian stroke pada perempuan, sebagaimana dilaporkan oleh para peneliti. Sedangkan risiko perdarahan pada perempuan dengan antikoagulan tidak berbeda dengan laki-laki, meskipun perempuan lebih jarang mengalami perdarahan serebral. AHA/ACC membuat rekomendasi terapi antitrombotik pada FA sebagaimana terlihat pada Tabel 11.5. Sedangkan seleksi jenis dan dosis

antikoagulan untuk pasiendengan FA nonvalvular dan CKD dapat dilihat pada Tabel 11.6.

HAL-HAL YANG BERHUBUNGAN DENGAN FA PADA PEREMPUAN

Kualitas Hidup

Beberapa penelitian menyimpulkan bahwa, perempuan dengan FA memiliki kualitas hidup dan kualitas fisik yang lebih rendah dibandingkan laki-laki. Kondisi ini akanmeningkatkan kejadian depresi pada perempuan.

Hormon

Terapi sulih hormon juga (TSH) dipikirkan sebagai salah satu faktor penyebab meningkatnya stroke pada perempuan dengan FA, namun hasil-hasil penelitian masih kontroversial.Studi SPAF menunjukkan TSHmeningkatkan risiko stroke iskemik pada perempuan dengan FA, tetapi studi ATRIA menyimpulkan bahwa penggunaan terapi estrogen tidak meningkatkan risiko tromboemboli.

Gangguan elektrolit

Gangguan elektrolit dilaporkan juga berpengaruh terhadap kejadian FA.*The National Health and Nutrition Examination Survey III* melaporkan bahwa perempuan memiliki kadar serum potassium yang lebih rendah dibandingkan laki-laki.

Kateter Ablasi

Kateter ablasimerupakan terapi kuratif FA yang sangat dianjurkan,terutama bagi perempuan; karena perempuan lebih sering mengalami pengobatan yang kurang optimal dan memiliki kualitas hidup dan prognosis yang lebih buruk dibandingkanlaki-laki. Kateter ablasimenjadi pilihan, khususnya pada FA yang tidak respon terhadap terapi obat-obatan. Forleo dkkpada studi yang melibatkan 221 pasien FA dengandrug refractory FA dan dilakukan ablasikateter menunjukkan bahwa, kateter ablasiternyata memberikan harapan yang lebih baik pada perempuan; meskipun usianya lebih tua, memiliki riwayat FA lebih lama, dan riwayat hipertensi yang lebih banyak. Adanya penyakit valvular juga lebih banyak pada populasi perempuan FA, dengan dimensi atrium kiri yang lebih besar. Angka keberhasilan dan komplikasinya sama antara perempuan dan laki-laki, begitu juga persentase rekurensi aritmia. Selain itu, peningkatan kualitas hidup yang dinilai berdasarkan skor SF-36 juga menunjukkan hasil serupa. Sehingga meskipun populasi perempuan memiliki karakteristik pre-prosedur yang lebih buruk, namun kateter ablasimerupakan luaran yang sama, yakni aman dan efektif serupa dengan populasi laki-laki dengan karakter pre-prosedur yang lebih baik.

PENUTUP

Meskipun prevalensi FA lebih tinggi pada laki-laki dibandingkan perempuan, namun kualitas hidup dan prognosis yang dialami perempuan lebih buruk.Oleh karena itu perempuan dengan FA perlu penanganan yang lebih agresif, seperti pemberian antikoagulan dan kateter ablasimerupakan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation*; 2003;108: 3006-3010.
2. Benjamin, E.J., Wolf, P.A., D'Agostino, R.B., et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: The Framingham Heart Study. *Circulation*; 1998;98: 946-952.
3. Carnes, C. A., & Dech, S. J. Effects of dihydrotestosterone on cardiac inward rectifier K⁺current. *Int J Androl*; 2002;25: 210-214.
4. Cove CL, Heeringa J, van Der Kuip, et al. Female sex as an independent risk factor for stroke in atrial fibrillation: possible mechanism. *Thrombosis Haemostasis*; 2014; 111: 385-391
5. Dagues, N., Nieuwlaat, R., Vardas, P. E., Andresen, D., Lévy, S., et al. Gender-Related Differences in Presentation, Treatment, and Outcome of Patients With Atrial Fibrillation in Europe A Report From the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*; 2007;49 (5); 572-7.
6. Fang MC, Singer DE, Chang Y, Hylek EM, Henault LE, Jensvold NG, et al. Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation: the AnTicoagulation and Risk Factors In Atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation*; 2005;112:1687-91.
7. Forleo G, Tondo C, Luca L, et al. Gender-related differences in catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace*; 2007; 9: 613-620
8. Friberg L, Benson L, Rosenqvist M, Lip G. Assessment of female sex as a risk factor in atrial fibrillation in Sweden: nationwide retrospective cohort study. *BMJ*; 2012; 344; e3522
9. Go, A.S., Hylek, E.M., Phillips, K.A., et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: National implications for rhythm management and strokeprevention: The AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*; 2001; 285:2370-2375.
10. Gupta, A., Lawrence, A.T., Krishnan, K., et al. Current concepts in the mechanisms and management of drug-induced QT prolongation and torsade de pointes. *Am Heart J*; 2007; 153: 891-899.
11. Hart RG, Pearce LA, McBride R, Rothbart RM, Asinger RW. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. *Stroke*; 1999; 30: 1223-9.
12. Humphries, K. H., Kerr, C. R., Connolly, S. J., Klein, G., Boone, J. A., et al. New-Onset Atrial Fibrillation Sex Differences in Presentation, Treatment, and Outcome. *Circulation*; 2001;103: 2365-2370
13. Kaufman, E.S., Zimmermann, P.A., Wang, T., et al. for the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management Investigators. Risk of proarrhythmic events in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study: A multivariate analysis. *J Am Coll Cardiol*; 2004; 44: 1276-1282.
14. Khairy, P., Nattel, S. New insights into the mechanisms and management of atrial fibrillation. *CMAJ* ;2002;167: 1012-1020.
15. Kerr, C.R., Humphries, K. Gender-Related Differences in Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*;2005, 46 (7);1307-1308

16. Michelena H, Powell B, Brady P, et al. Gender in Atrial Fibrillation: Ten Years Later. *Gender Medicine*; 2010;7:206-217
17. Ong L, Irvine J, Nolana R, et al. Gender differences and quality of life in atrial fibrillation: The mediating role of depression. *Journal of Psychosomatic Research*; 2006; 61:769–774
18. Poli D, Antonucci E, Abbate R, Gensini GF, et al. Gender differences in stroke risk atrial fibrillation patients in oral anticoagulant treatment. *Thrombosis Haemostasis*; 2009;101:938-942
19. Potpara TS, Marinkovic JM, Polovina MM, Stankovic GR, Seferovic PM, Ostojic MC et al. Gender-related differences in presentation, treatment and long-term outcome in patients with first-diagnosed atrial fibrillation and structurally normal heart: the Belgrade atrial fibrillation study. *Int J Cardiol* 2012;161(1):39–44
20. Rienstra, M., Van Veldhuisen, D.J., Hagens, V. E., Rancho, A. V., Veeger, G. M., et al. Gender-Related Differences in Rhythm Control Treatment in Persistent Atrial Fibrillation Data of the Rate Control Versus Electrical Cardioversion Study. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1298-1306.
21. Sata, N., Hamada, N., Horinouchi, T., et al. C-reactive protein and atrial fibrillation. Is inflammation a consequence or a cause of atrial fibrillation. *Jpn Heart J.*; 2004;45:441–445.
22. Volgman, A.S., Manankil, M. F., Mookherjee, D., Trohman, R. G. Women With Atrial Fibrillation: Greater Risk, Less Attention. *Gender Medicine*; 2009; 6 (3), 419-432
23. Wagstaff AJ, Overvad TF, Lip GYH, Lane DA. Is female sex a risk factor for stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. *Q J Med*; 2014;107: 955-967
24. Wysowski, D. K., Kornegay, C., Nourjah, P., Trontell, A. Sex and age differences in serum potassium in the United States. *Clin Chem*; 2003;49: 190–192.
25. Yarnoz M, Curtis A. More Reasons Why Men and Women Are Not the Same (Gender Differences in Electrophysiology and Arrhythmias). *Am J Cardiol*; 2008; 101: 1291–1296.
26. Farnaz Azarbal, Marcia L. Stefanick, Elena Salmoirago-Blotcher. Obesity, Physical Activity, and Their Interaction in Incident Atrial Fibrillation in Postmenopausal Women. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e001127.
27. January, Craig T, Wann L. Samuel. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary. *J Am Coll Cardiol*. 2014.64;21:2246-80.

12. ANTIPLATELET DAN ANTIKOAGULAN PADA PEREMPUAN

PENDAHULUAN

Kendati dengan perkembangan pesat dibidang pengobatan serta peningkatan kesadaran akan risiko PKV pada perempuan, namun prognosis perempuan dengan PKV tetap lebih buruk dibandingkan dengan pria. Kesenjangan ini diduga karena perbedaan gender dalam presentasi klinis, mekanisme, faktor-faktor risiko, dan pengobatan, yang pada akhirnya berpengaruh atas prognosis.

Antiplatelet dan antikoagulan merupakan obat penting dalam penanganan PKV, dengan perkembangan teknologi pemeriksaan fungsi platelet serta reaktivitasnya terhadap antiplatelet, makin jelas perbedaan gender dalam respon terhadap obat. Selain itu ditemukan juga komplikasi perdarahan lebih sering terjadi pada perempuan dengan pemberian antiplatelet maupun antikoagulan.

ANTIPLATELET

Aspirin

Aspirin dikenal luas sebagai obat antiplatelet pencegahan primer untuk menurunkan risiko serangan jantung, stroke serta kejadian kardiovaskular lain, namun pemberian aspirin perlu mempertimbangkan efek samping perdarahan terutama perdarahan gastro-intestinal dan otak.

Women's Health Study (WHS), merupakan studi kontrol-acak pertama yang mencakup 39.876 perempuan tenaga kesehatan berusia 45 tahun keatas dan diikuti selama rerata waktu 10.2 tahun. Studi ini menemukan pemberian aspirin pada populasi perempuan bermanfaat menurunkan risiko stroke; namun untuk pencegahan primer serangan jantung pada perempuan berusia kurang dari 65 tahun, manfaat aspirin tidak sebesar populasi perempuan berusia lebih dari 65 tahun. Sehingga keputusan pemberian aspirin sebagai pencegahan serangan jantung pada perempuan berusia kurang dari 65 tahun perlu pertimbangan besarnya faktor risiko secara individual.

Hubungan aspirin dengan perdarahan telah lama diketahui, terutama perdarahan gastrointestinal. Perdarahan gastrointestinal merupakan penyebab morbiditas dan kematian.

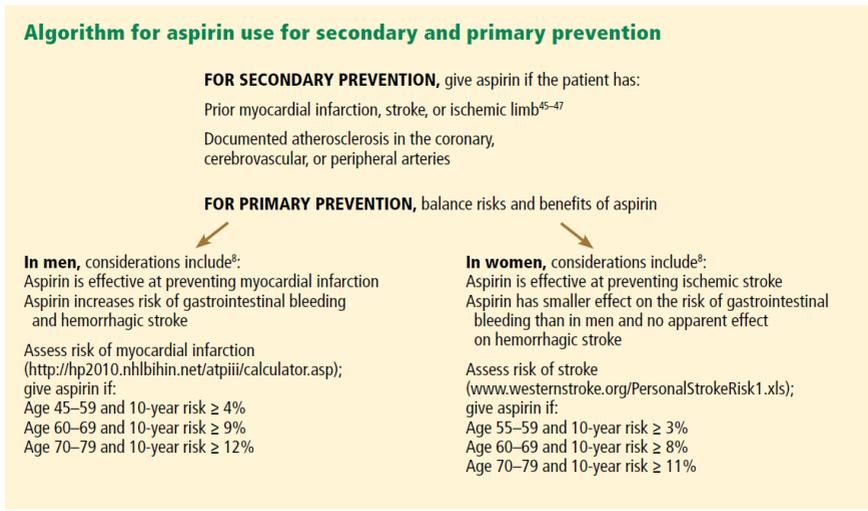
Faktor-Faktor Risiko Yang Berhubungan Dengan Perdarahan Gastrointestinal

- Umur
- Riwayat tukak peptik
- Dalam pemakaian obat NSAID
- Infeksi *Helicobacter Pylori*
- Gagal ginjal kronik
- Diabetes mellitus
- Konsumsi alkohol
- Penggunaan bersamaan dengan antikoagulan lain

Tabel 12.1 Pedoman Pemberian Aspirin untuk Pencegahan PKV

Pedoman Aspirin Untuk Pencegahan Penyakit Kardiovaskular dan Stroke	
Pasien PJK (AHA/ACC)	
Aspirin 75-162mg direkomendasikan pada semua pasien PJK Aspirin \geq 162mg tak memberikan manfaat tambahan	
Populasi umum tanpa riwayat PJK atau stroke (US Preventive Service Risk Force)	
Aspirin dianjurkan bila manfaat pencegahan PKV lebih besar dari risiko perdarahan gastrointestinal Aspirin tak dianjurkan pada pasien berusia \geq 80 tahun	
Pasien DM tanpa riwayat infark miokard atau stroke (ADA/AHA/ACC)	
Aspirin 75-162mg per hari patut dipertimbangkan pada pasien DM dengan risiko PKV 10-tahun: 5-10% Aspirin tidak direkomendasikan pada pria <50 tahun dan perempuan <60 tahun dengan risiko PKV < 5%	
Perempuan tanpa riwayat PJK atau stroke (AHA)	
Aspirin 81 per hari atau 100 mg selang sehari direkomendasikan pada perempuan berisiko tinggi atau perempuan berusia \geq 65 tahun bila tekanan darah terkontrol dan bila manfaat pencegahan infark miokard atau stroke lebih tinggi daripada risiko perdarahan Aspirin pada perempuan DM patut dipertimbangkan kecuali terdapat kontraindikasi	

PJK=Penyakit Jantung Koroner, PKV=Penyakit Kardivaskular, DM=Diabetes Mellitus



Gambar 12.1. Algoritma Pemberian Aspirin untuk Pencegahan Primer dan Sekunder

Clopidogrel

Clopidogrel dikenal sebagai obat antiplatelet untuk pencegahan sekunder untuk mengurangi risiko serangan jantung dan stroke baik pada perempuan maupun pada pria, namun manfaat clopidogrel agak berbeda pada kedua gender.

Meta-analisis dari 5 studi besar yang melibatkan 80.000 subyek, 30 persen diantaranya adalah perempuan, menemukan clopidogrel menurunkan risiko serangan jantung sebesar 16% pada pria dan 7% pada perempuan.

Pada pria, clopidogrel efektif menurunkan risiko serangan jantung, stroke dan mortalitas total, sedangkan pada perempuan, manfaat hanya tampak jelas pada penurunan risiko serangan jantung.

Perbedaan juga tampak pada risiko perdarahan pada populasi yang mengkonsumsi clopidogrel bersamaan dengan aspirin, populasi perempuan memiliki risiko perdarahan dua kali lebih tinggi dari populasi pria.

Walaupun demikian, secara keseluruhan, manfaat clopidogrel pada perempuan dan pria tak berbeda bermakna.

High On-Treatment Platelet Reactivity(HPR)

Bukti perbedaan reaktivitas platelet pada perempuan dan pria dilaporkan pertama kali lebih dari 30 tahun lalu, dan didukung oleh banyak studi terbaru. Perbedaan biologis dinding pembuluh darah, efek langsung hormon estrogen, progesteron atau androgen atas platelet serta efek tak langsung hormon tersebut atas pembuluh darah, bisa jadi merupakan dasar dari perbedaan tersebut.

Hubungan antara HPR dengan timbulnya kejadian kardiovaskular telah diketahui, sehingga identifikasi populasi tertentu dengan HPR perlu diperhatikan. Perempuan diketahui memiliki jumlah platelet dan HPR atas aspirin maupun clopidogrel lebih besar dibanding laki-laki, namun belum jelas korelasi perbedaan gender atas reaktivitas platelet dengan keluaran klinis.

ANTIKOAGULAN

Risiko stroke lebih tinggi pada perempuan dengan fibrilasi atrial dibanding pada pria, penyebabnya belum jelas, diduga karena:

- usia harapan hidup perempuan lebih tinggi, sehingga usia perempuan saat menderita atrial fibrilasi, lebih tinggi dari pria
- Penggunaan terapi sulih hormon
- Kurang mendapat terapi yang sesuai
- Manajemen sub-optimal
- Buruknya kontrol antikoagulan

Jenis kelamin perempuan bahkan dimasukkan ke dalam kriteria skor CHA₂ DS₂ – VASc dengan nilai risiko 1 point.

The Prospective Global Anticoagulant Registry in the FIELD-Atrial Fibrillation (GARFIELD-AF) melibatkan 30 negara dan 17.184 subyek yang baru terdiagnosis

(≤6 minggu) fibrilasi atrial nonvalvular dengan ≥1 faktor risiko stroke, 43% diantaranya adalah perempuan. Ditemukan lebih banyak perempuan dengan risiko stroke sedang-tinggi dibandingkan dengan pria (skor CHADS2 ≥2: 65.1% vs. 54.7%). Penggunaan antikoagulan tak berbeda antara perempuan (60.8%) dan pria (60.9%) pada total subyek maupun pada subyek dengan skor CHADS2 ≥2. Pada subyek dengan risiko stroke rendah (skor CHA2 DS2 -VASC 0 pada pria and 1 pada perempuan), 41.8% pria and 41.1% perempuan menggunakan antikoagulan, sedangkan pada subyek berisiko tinggi (skor CHA2 DS2 -VASC ≥2), 35.4% pria and 38.4% perempuan tak mendapatkan antikoagulan. Studi global ini menunjukkan penggunaan antikoagulan untuk prevensi stroke pada fibrilasi atrial nonvalvular tak berbeda antara perempuan dan pria, ditemukan pula kekurangan penggunaan antikoagulan pada populasi berisiko sedang-tinggi dan sebaliknya kelebihan pada populasi berisiko rendah.

PENUTUP

Perbedaan gender dalam presentasi klinis dan prognosis berkaitan dengan perbedaan biologis platelet dan reaksi koagulasi, berdampak pada perbedaan angka kejadian trombo-emboli dan perdarahan. Efektivitas terapi antitrombotik seiring dengan kejadian efek samping akan menentukan manfaat klinis dari pengobatan tiap individu.

DAFTAR PUSTAKA

1. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005 352:1293-1304.
2. Aspirin: Its risks, benefits, and optimal use in preventing cardiovascular events. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2013;80:318-326.
3. The relative efficacy and safety of clopidogrel in women and men a sex-specific collaborative meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Nov 17 ;54(21):1935-45.
4. Effect of gender difference on platelet reactivity. *Neth Heart J*. 2011 Nov; 19:451-457.
5. AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation endorsed by the World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association. *JACC*. 2011;58:2432-2446.
6. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *JACC*. 2011;58:e44-e122.
7. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2009;150:396-404.

8. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in People With Diabetes: A position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2010;121:2694.
9. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women-2011 update; A guideline from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:1243-1262.
10. Does Sex Affect Anticoagulant Use for Stroke Prevention in Nonvalvular Atrial Fibrillation? The Prospective Global Anticoagulant Registry in the FIELD-Atrial Fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015;131(8):756-61.
11. Acute Upper Gastrointestinal Hemorrhage in an Elderly Woman Taking Aspirin and Clopidogrel. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:649-652.

13. PEDOMAN PENCEGAHAN PENYAKIT KARDIOVASKULARPADA PEREMPUAN INDONESIA

PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskular (PKV) merupakan penyakit yang mengenai jantung (antara lain penyakit jantung koroner, penyakit jantung reumatik, penyakit jantung bawaan, kardiomiopati) dan pembuluh darah (antara lain stroke, thrombosis vena dalam, emboli pulmoner). Penyakit kardiovaskular menjadi penyebab kematian nomor 1 bagi perempuan di seluruh dunia. Sekitar 8.6 juta perempuan setiap tahun meninggal akibat PKV di dunia, sepertiga dari seluruh kematian pada perempuan; artinya, dari tiga kematian pada perempuan, satu diantaranya diakibatkan oleh PKV. Dari jumlah tersebut, diperkirakan 3.4 juta meninggal akibat penyakit jantung koroner (PJK), 3 juta karena stroke dan 2.2 juta selebihnya akibat penyakit jantung lain dan penyakit pembuluh darah perifer.

WHO tahun 2014 membuat estimasi bahwa, dari 247 juta penduduk Indonesia, terdapat sekitar 1.551.000 kematian; 37% (573.870 orang) diantaranya disebabkan oleh PKV dan 6% (93.060 orang) akibat diabetes. Dari 100.000 laki-laki dewasa, terdapat 407.5 kematian akibat PKV dan 48.9 akibat diabetes; sedangkan dari 100.000 perempuan dewasa terdapat 337 kematian akibat PKV dan 71,9 akibat diabetes.

Penderita PKV perempuan yang hidup di negara berpenghasilan rendah dan menengah, mempunyai angka kematian lebih tinggi dibanding perempuan yang hidup di negara maju dan berpenghasilan tinggi. Serangan jantung pada perempuan juga mempunyai angka kematian lebih tinggi dibanding laki-laki (26 % vs 19 %); perbedaan ini semakin menyolok pada usia di bawah 60 tahun. Setiap tahun 55.000 lebih banyak perempuan meninggal akibat stroke dibanding laki-laki. Pada perempuan, prevalensi stroke juga lebih tinggi dibanding PJK; sedangkan pada laki-laki justru sebaliknya.

Dengan semakin banyaknya penelitian PKV pada perempuan di Amerika Serikat, diperoleh kenyataan bahwa, dibandingkan laki-laki, perempuan memperlihatkan presentasi PKV 10-20 tahun lebih lambat. Perempuan juga tidak memperlihatkan keluhan nyeri dada yang khas seperti laki-laki, keluhan yang sering timbul adalah nafas pendek, keringat berlebihan, mual, nyeri epigastrik dan rasa lelah. Perbedaan simptom ini sering membuat perempuan terlambat mendapat intervensi untuk revaskularisasi. Disamping itu, gambaran elektrokardiogram saat istirahat dan saat uji latih jantung pada perempuan juga kurang sensitif, sehingga menyulitkan para klinisi dalam menegakkan diagnosis PJK. Pada angiografi, plak pada perempuan cenderung terdistribusi merata, membuat interpretasi PJK lebih sulit dan sering diinterpretasikan "normal". Hasil otopsi pasien PJK yang meninggal, juga memperlihatkan lebih sedikit perempuan yang mengalami sumbatan arteri koroner dibandingkan dengan laki-laki. Disamping itu, pengaruh faktor risiko juga berbeda, misalnya laki-laki cenderung mengalami hipertensi pada usia lebih muda dibanding perempuan; dan kadar kolesterol LDL cenderung lebih rendah pada perempuan usia muda namun lebih tinggi pada usia lebih tua. Kadar trigliserida menurun pada laki-laki usia

pertengahan dan tua, sedangkan pada perempuan justru meningkat. Atas dasar tersebut diatas, *American Heart Association* (AHA) pada tahun 2011 merubah fokus pedoman prevensi PKV pada perempuan, dari "*evidence based*" (manfaat yang diperoleh dari observasi riset klinik) menjadi "*effectiveness based*" (manfaat yang diperoleh dari observasi praktik klinik).

PENYEBAB DAN FAKTOR RISIKO PKV

Penyebab utama PKV adalah proses aterosklerosis, yang sudah dimulai sejak awal masa kehidupan dan semakin progresif namun umumnya asimtomatis hingga dewasa. Aterosklerosis merupakan suatu respon inflamasi kronik pada pembuluh darah arteri, yang ditandai dengan deposisi lipoprotein pada dinding arteri sehingga arteri mengeras dan tidak elastis lagi. Proses inflamasi kronik aterosklerosis merupakan hasil dari interaksi antara lipoprotein-lipoprotein plasma, komponen-komponen intra-seluler (monosit/ makrofag, limfosit T, sel-sel endotel, sel-sel otot) dan matriks ekstraseluler dari dinding arteri. Hasil akhir dari inflamasi ini adalah terbentuknya plak aterosklerosis dalam tunika intima arteri. Plak aterosklerosis terdiri dari dua bagian, yaitu: 1) *lipid core* yaitu bagian tengah yang halus, kuning karena berisi lemak terutama kolesterol, debris sel dan 2) bagian *fibrous cap* yang terdiri dari sel otot polos, makrofag, sel foam, serat kolagen, elastin, proteoglikan, dan juga neovaskularisasi. Akumulasi plak ini perlahan akan terus menebal, dan pada akhirnya menyumbat arteri atau pecah membentuk trombus yang menyumbat total arteri. Pada perempuan dikatakan terjadi fisura, sedangkan pada laki-laki terjadi ruptur.

Faktor risiko klasik PKV pada perempuan sama dengan laki-laki; ada 2 kelompok, yaitu faktor risiko yang dapat dimodifikasi dan yang tidak dapat dimodifikasi.

- (1) Faktor risiko yang dapat dimodifikasi
Faktor risiko yang dapat dimodifikasi adalah merokok, kurang aktifitas fisik, hiperlipidemia, berat badan lebih atau obesitas, minum alkohol berlebihan, hipertensi, diabetes dan depresi. Tingginya kadar homosistein, fibrinogen dan lipoprotein - a juga dilaporkan sebagai faktor risiko terjadinya aterosklerosis. *Helicobacter pylori* dan *Chlamydia pneumoniae* menimbulkan infeksi dan transformasi miosit atau endotel, yang akan memicu terbentuknya lesi / plak aterosklerosis.
- (2) Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi
Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi adalah umur, jenis kelamin, ras dan riwayat keluarga (genetik).

Dalam bab sebelumnya telah dibicarakan masalah faktor risiko PKV, namun ada beberapa yang perlu dicermati sehubungan dengan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2007 dan 2013:

- Proporsi perokok usia > 10 tahun di Indonesia adalah 29,3 %, perokok terbanyak pada kelompok umur 30-34 tahun (33,4 %) dan umur 35-39 tahun (32,2 %). Rerata jumlah rokok yang dihisap per hari per orang di

Indonesia adalah 12,3 batang. Proporsi perokok setiap hari pada perempuan jauh lebih sedikit dibandingkan laki-laki (1,1 % vs 47,5 %).

- Proporsi penduduk umur ≥ 10 tahun yang kurang melakukan aktifitas fisik (sedentari) > 6 jam perhari sebesar 24,1 % (paling banyak di DKI Jakarta yaitu 44,2 %).
- Proporsi peminum alkohol di Indonesia tergolong langka, terutama pada kaum perempuan.
- Profil lemak darah pada proporsi penduduk Indonesia umur ≥ 15 tahun, sebagai berikut:
 - kadar kolesterol total diatas nilai normal yaitu gabungan penduduk kategori *borderline* (nilai kolesterol total 200-239 mg/dL) dan tinggi (nilai kolesterol total ≥ 240 mg/dL) adalah sebesar 35,9%. Proporsi perempuan lebih tinggi dibandingkan laki-laki (39,6% vs 30%), dan di daerah perkotaan lebih tinggi daripada pedesaan (39,5% vs 32,1%).
 - kadar kolesterol *Low-Density Lipoprotein* (LDL) penduduk kategorinear *optimal* (kadar LDL 100-129 mg/dL) dan *borderline* (kadar LDL 130-159 mg/dL) sebesar 60,3%. Sedangkan penduduk dengan kadar LDL tinggi (160-189 mg/dL) dan sangat tinggi (≥ 190 mg/dL) mencapai 15,9%. Kadar LDL *near normal* dan *borderline* sedikit lebih banyak pada perempuan dibandingkan laki-laki (60,9% vs 59,2%), demikian halnya kadar LDL tinggi dan sangat tinggi (17,6% vs 13,4%).
 - kadar kolesterol *High-Density Lipoprotein* (HDL) rendah sebesar 22,9% penduduk, pada laki-laki didapatkan proporsi lebih dari dua kali lipat dibandingkan perempuan (34,8% vs 15,3%).
 - kadar trigliserida kategori *borderline* tinggi (150-199 mg/dL) tidak berbeda jauh dengan kategori gabungan tinggi (200-499 mg/dL) dan sangat tinggi (≥ 500 mg.dL), yaitu 13,0% vs 11,9%. Perbandingan antara perempuan dan laki-laki dengan kadar trigliserida *borderline* tinggi adalah 11,7% vs 15,1%, sedangkan kategori gabungan tinggi dan sangat tinggi 10,2% vs 14,7%.
- Indonesia mengikuti kriteria WHO Asia Pasifik 2005 tentang kriteria berat badan dan lingkaran perut, yang tentu berbeda dengan kriteria Kaukasia. Untuk kriteria berat badan kurang - nilai indeks massa tubuh (IMT) ≤ 18.5 kg/M²; berat badan normal - IMT = 18.5 – 22.9 kg/M²; berat badan lebih (overweight) nilai - IMT = 23 – 24.9 kg/M²; dan obese - nilai IMT ≥ 25 kg/M². Sedangkan kriteria obesitas sentral : lingkaran perut perempuan > 80 cm dan laki-laki > 90 cm.
Prevalensi obesitas pada perempuan Indonesia usia ≥ 18 tahun cenderung meningkat, sejak tahun 2007 sampai tahun 2013 (14,8% vs 32,9%);demikian halnya prevalensi obesitas sentral (18,8% vs 26,9%).
- Prevalensi penduduk Indonesia usia ≥ 10 tahun yang makan buah dan sayur kurang dari 5 porsi perhari sangat tinggi dan tidak berubah dalam kedua periode Riskesdas ini (93,6% vs 93,5%).

- Berdasarkan Riskesdas tahun 2007, prevalensi hipertensi 31,7% (perempuan 31,3% dan laki-laki 31,9%); sedangkan menurut Riskesdas tahun 2013 prevalensi hipertensi 25,6% (perempuan 28,8% dan laki-laki 22,8%). Penurunan ini sebagian disebabkan oleh cara pengukuran yang berbeda. Lebih tingginya prevalensi hipertensi pada perempuan dibandingkan laki-laki, akan terus meningkat sejalan dengan penambahan populasi perempuan usia tua.
- Komplikasi pada kehamilan seperti preeklamsi/eklamsi, diabetes pada kehamilan, hipertensi yang timbul saat kehamilan, melahirkan bayi prematur atau berat badan lahir rendah, merupakan faktor-faktor yang juga meningkatkan risiko PKV pada perempuan. Angka kejadian preeklamsia di Indonesia sekitar 5-10% dari seluruh kehamilan dan prevalensi diabetes melitus gestasional sebesar 1,9-3,6%.
- Diabetes mellitus, penyakit ginjal kronis dan depresi merupakan komorbid yang mengindikasikan parahnya PKV, buruknya kualitas hidup dan prognosis pasien. Deteksi dini dan tatalaksana PKV secara cepat dan tepat, dapat mencegah timbulnya komorbid atau mengurangi progresifitas komorbid.

Untuk mencapai kesehatan kardiovaskular yang ideal, AHA menyatakan ada 3 hal yang berpengaruh terhadap pemahaman tentang bagaimana kesehatan kardiovaskular harus dipantau dan ditingkatkan, yaitu:

- Pencegahan primordial (difokuskan pada berbagai tingkat risiko) penting dilakukan
- PKV dan faktor risikonya berkembang sejak awal kehidupan
- Promosi kardiovaskular dan pencegahan PKV perlu dilaksanakan melalui pendekatan tingkat populasi dan individu berisiko tinggi.

MENILAI RISIKO PKV

Kalau pedoman AHA sebelumnya mendefinisikan "risiko tinggi" sebagai berisiko > 20% mengalami PKV dalam 10-tahun mendatang, maka dalam pedoman 2011 dinyatakan berisiko tinggi bila memiliki risiko mengalami PKV $\geq 10\%$ dalam 10-tahun mendatang (lihat Tabel 1).

Tabel 1. Klasifikasi Risiko PKV Pada Perempuan menurut pedoman AHA 2011

Status Risiko	Kriteria
Berisiko Tinggi PKV (≥ 1 status risiko tinggi)	<ul style="list-style-type: none"> - Ada manifestasi klinis penyakit jantung koroner - Ada manifestasi klinis penyakit serebrovaskular - Aneurisma aorta abdominalis - Penyakit ginjal kronik stadium lanjut - Diabetes mellitus - Prediksi risiko PKV dalam 10 tahun $\geq 10\%$ (sesuai carta Risiko PKV)

Berisiko PKV (≥1 faktor risiko mayor)	<ul style="list-style-type: none"> - Merokok - Tekanan darah $\geq 120/ \geq 80$ mm Hg, atau sedang dalam terapi - Kolesterol total ≥ 200 mg/dL, HDL-C ≤ 50 mg/dL, atau sedang dalam terapi dislipidemia - Obesitas, khususnya obesitas sentral - Diet tidak sehat - Aktifitas fisik kurang - Riwayat keluarga (ayah, ibu, saudara kandung: laki-laki usia ≤ 55 tahun, perempuan ≤ 65 tahun) mengalami PKV prematur - Sindrom Metabolik - Ada bukti aterosklerosis lanjut subklinikal (misal kalsifikasi arteri koroner, plak/ penebalan tunika media interna karotis) - Kapasitas latihan saat tes treadmill rendah, dan/ atau pemulihan nadi abnormal saat berhenti latihan - Penyakit <i>systemic autoimmune collagen-vascular</i> (misalnya lupus atau rheumatoid arthritis) - Riwayat preeklamsi, diabetes pada kehamilan, atau hipertensi yang timbul saat kehamilan.
Kesehatan kardiovaskular ideal (semuanya)	<ul style="list-style-type: none"> - Kolesterol total < 200 mg/dL (tidak dalam terapi) - Tekanan darah $< 120/< 80$ mmHg (tidak dalam terapi) - Gula darah puasa < 100 mg/dL (tidak dalam terapi) - Indeks Massa Tubuh < 25 kg/m² - Tidak merokok - Aktifitas fisik cukup (usia >20 tahun: intensitas sedang ≥ 150 menit/minggu, intensitas berat ≥ 75 menit/minggu atau kombinasi keduanya) - Diet sehat (<i>DASH-like</i>)

World Health Organization/International Society of Hypertension (WHO/ISH) menganjurkan penggunaan Carta Prediksi Risiko PKV (Gambar 13.1) untuk fasilitas kesehatan primer di kelompok negara *South East Asia Region/ SEAR - B* (Indonesia, Sri Langka dan Thailand). Carta ini memang sangat sederhana dan mudah diaplikasikan di fasilitas kesehatan primer negara berkembang/berpenghasilan rendah-menengah.

Cara penggunaannya:

Sebelum menggunakan carta ini, diperlukan informasi sebagai berikut,

- Diabetes atau tidak
- Jenis kelamin
- Merokok atau tidak
- Usia
- Tekanan darah sistolik
- Kadar kolesterol total darah

Estimasikan risiko mengalami PKV dalam 10-tahun mendatang.

- Langkah 1 – Pilih carta yang sesuai : diabetes atau bukan diabetes

- Langkah 2 – Pilih carta yang sesuai tabel laki-laki atau perempuan
- Langkah 3 – Pilih kotak yang sesuai perokok atau bukan perokok
- Langkah 4 – Pilih kotak yang sesuai untuk usia (bila usia 55 tahun; pilih 50 - 59, bila usia 60 tahun; pilih 60 – 69)
- Langkah 5 – Pilih tekanan darah sistolik (SBP mmHg) dan kadar kolesterol darah yang sesuai (mmol/l); konversikan dahulu bila hasil laboratorium menggunakan satuan mg/dl dengan pembagi 38.

Warna kotak mencerminkan risiko kardiovaskular dalam 10 tahun mendatang.



Konversi hasil Laboratorium pemeriksaan kolesterol:

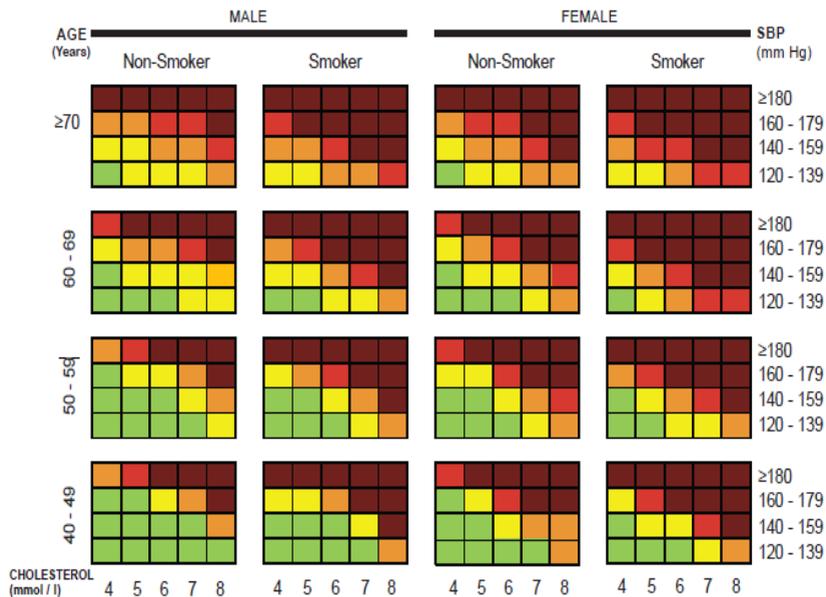
mmol/dl	mg/dl
8	≥ 304
7	266 – 303
6	228 – 265
5	190 – 227
4	≤ 189

Carta ini memberikan estimasi risiko PKV pada populasi yang tidak mengidap PKV (PJK, stroke atau penyakit aterosklerosis lainnya), sehingga bermanfaat sebagai piranti untuk mengidentifikasi individu yang berisiko mengalami PKV dan memotivasi mereka untuk mengubah pola hidupnya, atau minum obat yang sesuai.

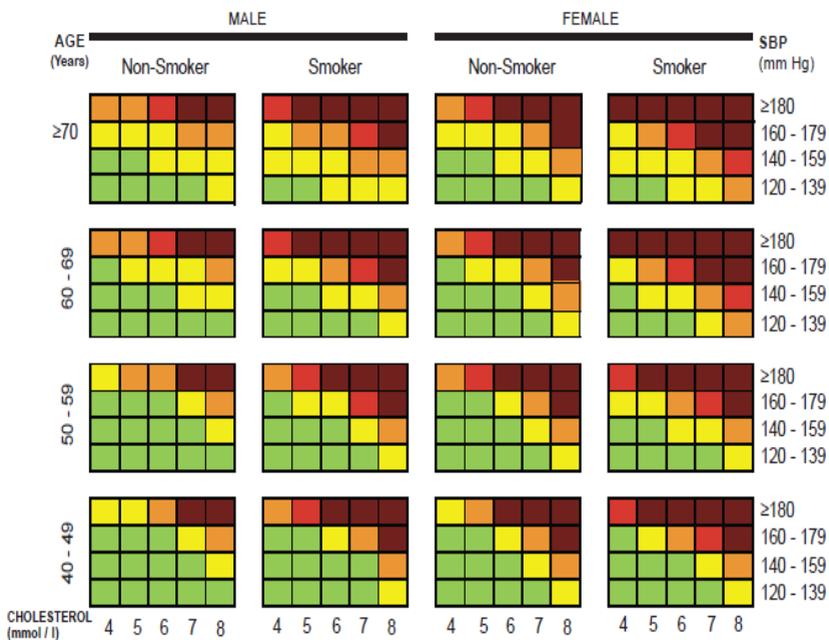
CARTA PREDIKSI RISIKO PENYAKIT KARDIOVASKULAR (WHO/ISH)



Individu dengan Diabetes Mellitus

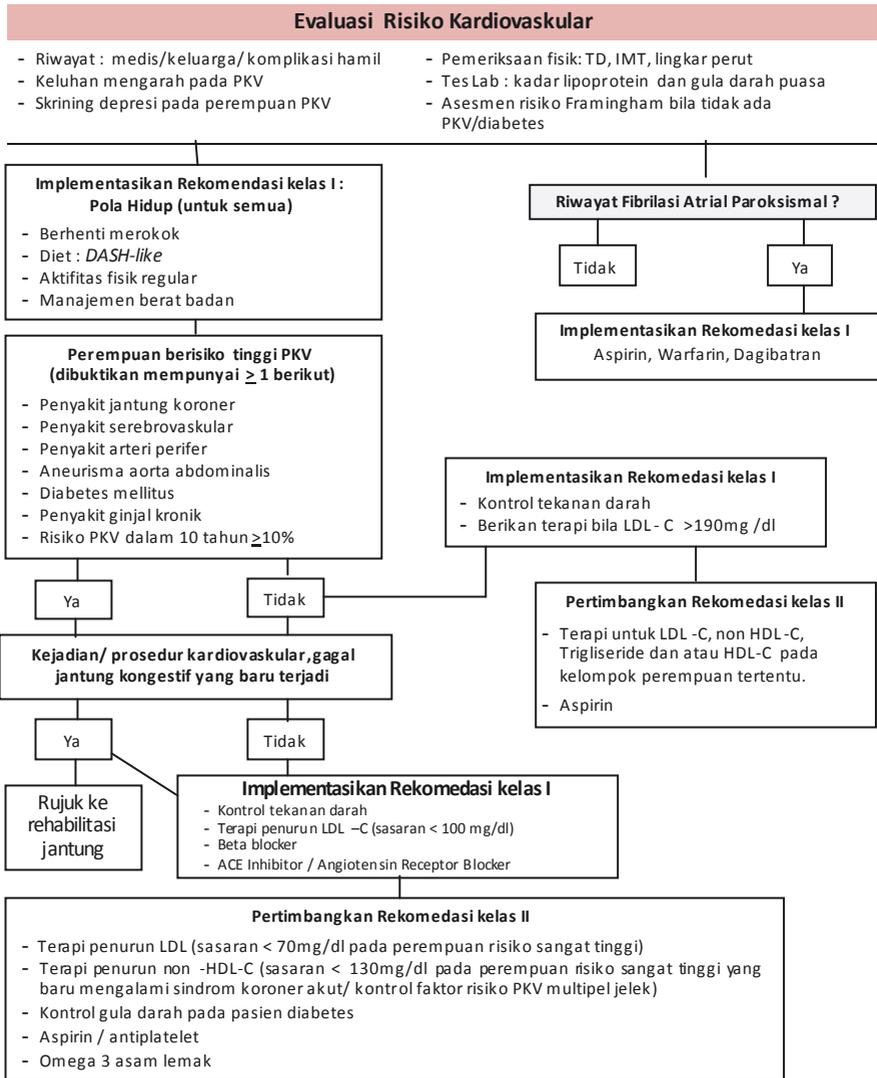


Individu Tanpa Diabetes Mellitus



Gambar 13.1. Carta prediksi risiko PKV -WHO/ISH untuk Indonesia, Sri Lanka dan Thailand.

Algoritma penilaian risiko (Gambar 13.2) digunakan untuk meningkatkan kewaspadaan adanya PKV, mendidik pasien tentang risiko kardiovaskular, mengubah pola hidup secara cepat, memandu terapi, memprediksi risiko PKV 10 tahun kedepan dan seumur hidup.



Gambar 13.2. Algoritma Alur Pencegahan PKV Pada Perempuan

Pemberlakuan pedoman AHA 2011 secara global mungkin tidak tepat, karena pedoman ini didasarkan atas hasil penelitian pada perempuan di Amerika Serikat dan dalam jumlah yang relatif kecil. WHO mengajukan 4 kriteria untuk mengevaluasi penerapan pedoman pencegahan PKV secara global, yaitu: efikasi dan keamanannya, efektivitas biaya, keterjangkauan, dan manfaat bagi masyarakat. Hal ini menjadi penting bagi Indonesia khususnya, yang tergolong negara berpenghasilan rendah-menengah dan berpenduduk besar (nomor 4 setelah China, India dan Amerika).

Atas dasar itu, maka Pedoman Pencegahan Kardiovaskular Pada Perempuan Indonesia ini disusun dengan menggabungkan Pedoman PKV di *South East Asia Region* – B dari WHO (2007) dengan Pedoman PKV pada Perempuan dari AHA 2011.

REKOMENDASI UNTUK PENCEGAHAN PKV

Makna Rekomendasi

Pedoman AHA 2011 merekomendasikan tiga jenis intervensi, yaitu: 1) intervensi pola hidup, yang sesuai untuk semua perempuan; 2) intervensi faktor risiko utama, yang diarahkan pada perempuan "beresiko" atau "berisiko tinggi" (lihat Tabel 13.1); dan 3) intervensi obat untuk pencegahan sekunder.

Setiap intervensi diklasifikasikan (I, IIa, IIb, atau III) berdasarkan kekuatan rekomendasi dan dibagi atas tingkat (A, B, atau C) sesuai dengan jenis dan kualitas bukti pendukungnya. Sehingga intervensi kemudian diklasifikasikan sebagai berikut:

- Kelas I – disepakati secara umum kegunaan dan khasiatnya
- Kelas IIa – sebagian besar bukti / pendapat menyetujui kegunaan dan efikasinya
- Kelas IIb – beberapa bukti atau pendapat menyetujui kegunaan dan efikasinya
- Kelas III – disepakati secara umum tidak terbukti manfaatnya bahkan berpotensi membahayakan

Bukti ditimbang berdasarkan sumbernya:

- Tingkat A – didukung oleh beberapa penelitian acak
- Tingkat B – didukung oleh satu penelitian acak atau penelitian bukan acak
- Tingkat C – dari pendapat ahli, studi kasus atau standar pelayanan.

Intervensi Pola Hidup

Mendorong semua perempuan untuk mengikuti rekomendasi intervensi pola hidup sehat, yang secara universal telah terbukti bermanfaat.

- **Rekomendasi Kelas I.**

- Tidak merokok atau berhenti merokok (kelas I-A)
Terapi pengganti nicotine dan/ atau nortriptyline/ amfebutamone (bupropion) perlu diberikan untuk membantu perokok yang gagal berhenti melalui program konseling (kelas I-B).
- Aktifitas fisik rutin meliputi :
 - o melakukan olahraga sedang misalnya jalan cepat 3 km/ sedikitnya 150 menit per minggu (30 menit perhari, 5 hari perminggu), atau olahraga berat 75 menit per minggu, atau kombinasi keduanya yang setara dengan sedikitnya 10 menit aktivitas aerobik per episode - merata sepanjang minggu.
 - o meningkatkan aktivitas aerobik 300 menit per minggu dengan intensitas sedang, 150 menit per minggu pada intensitas kuat, atau kombinasi keduanya yang setara, untuk mendapatkan manfaat kardiovaskular tambahan.
 - o terlibat dalam kegiatan penguatan otot, yang melibatkan semua kelompok otot utama ≥ 2 hari per minggu.
 - o melakukan minimal 60-90 menit aktivitas fisik sedang 5-7 hari perminggu jika hendak menurunkan berat badan atau mencapai berat badan yang diperlukan.
- Rehabilitasi jantung.
Rehabilitasi jantung untuk menurunkan risiko PKV dan / atau program latihan fisik di rumah atau berbasis komunitas yang dipandu dokter, harus direkomendasikan bagi perempuan yang baru saja mengalami kejadian kardiovaskular atau serebrovaskular, penyakit arteri perifer atau gejala gagal jantung dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri $\leq 35\%$.
- Mengikuti diet sehat (*DASH - like*)
 - o banyak makan buah, sayuran biji-bijian, dan serat (minimal 5 porsi/ 400 gram perhari);
 - o banyak mengonsumsi ikan (sebaiknya ikan berminyak, setidaknya dua kali seminggu);
 - o membatasi konsumsi lemak jenuh dan kolesterol,
 - o menghindari asam lemak trans.
 - o membatasi konsumsi garam/ sodium bila memungkinkan < 5 gram (satu sendok teh) perhari;
 - o untuk perempuan hamil hendaknya menghindari makan ikan, terkait dengan tingginya tingkat kontaminasi merkuri.
- Menjaga berat badan ideal (menjaga IMT < 23 kg / m²) dan lingkaran perut < 80 cm, dengan cara menjaga keseimbangan antara asupan kalori dengan aktivitas fisik, serta dengan program perilaku jika diperlukan.

- **Rekomendasi Kelas IIb.**

- Tidak memulai minum alkohol atau bagi Individu yang biasa minum alkohol, batasi jangan lebih dari: setengah kaleng bir (5 % alkohol), 100 ml wine (10 % alkohol) atau spirits 25 ml (40% alkohol)
- Pada perempuan dengan hiperkolesterolemia, hipertrigliseridemia, pertimbangkan pemberian Omega-3 asam lemak (dari ikan atau dalam bentuk suplemen harian, seperti 1.800 mg EPA) untuk pencegahan primer dan sekunder PKV.

Intervensi Faktor Risiko Utama

Kontrol tekanan darah, manajemen diabetes, dan mencapai kadar lipid yang optimal adalah tujuan utama rekomendasi AHA 2011 untuk intervensi faktor risiko utama pada perempuan baik yang "berisiko PKV" atau "berisiko tinggi PKV".

- **Rekomendasi kelas I.**

- Mendorong perempuan untuk mencapai tekanan darah optimal ($\leq 120/80$ mmHg), dengan mengadopsi pola hidup sehat tersebut diatas.
Bila tekanan darah $\geq 140/90$ mmHg atau $\geq 130/80$ mmHg dengan penyakit ginjal kronis/ diabetes, maka perlu diberikan obat.
Obat lini pertama termasuk diuretik thiazide, kecuali ada kontraindikasi.
- Perempuan "berisiko tinggi PKV" yang mengalami sindrom koroner akut atau mempunyai riwayat infark miokard, harus diberikan obat β -blocker, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor atau angiotensin receptor blocker (ARB).
- Perempuan disarankan untuk menjaga kadar kolesterol LDL < 100 mg/dL, kolesterol HDL > 50 mg/dL, trigliserida < 150 mg/dL, dan kolesterol non-HDL < 130 mg/dL, dengan cara kontrol berat badan, aktivitas fisik teratur, dan diet sehat. Selain modifikasi pola hidup, obat-obatan bermanfaat pada perempuan dengan faktor risiko berikut:
 - o Penyakit jantung koroner, PKV aterosklerosis lainnya, diabetes, atau risiko absolut PKV 10 tahun $> 20\%$
 - o kadar kolesterol LDL > 130 mg/dL, mempunyai beberapa faktor risiko, dan risiko absolut PKV 10 tahun 10-20%
 - o kadar kolesterol LDL > 160 mg/dL dan mempunyai beberapa faktor risiko, meskipun risiko absolut PKV 10 tahun $< 10\%$
 - o kadar kolesterol LDL > 190 mg/dL, terlepas dari ada tidaknya faktor risiko lain atau PKV.

- **Rekomendasi kelas IIa.**

- Perempuan dengan diabetes diupayakan untuk mempertahankan kadar HbA1c $< 7\%$ melalui modifikasi gaya hidup dan obat-obatan sejawal tidak menimbulkan efek hipoglikemik yang signifikan.

- Untuk perempuan dengan PJK yang “berisiko sangat tinggi” mengalami kejadian kardiovaskular, seperti sindrom koroner akut atau beberapa faktor risiko kardiovaskular yang kurang terkontrol, dianjurkan menurunkan kadar kolesterol LDL < 70 mg/dL - dengan kombinasi obat penurun LDL.
- **Rekomendasi kelas IIb.**
 - Perempuan usia diatas 60 tahun dengan risiko PKV 10 tahun > 10%, dapat menggunakan statin bila tidak ada inflamasi akut dan kadar high-sensitivity C-reactive protein (CRP) > 2 mg/dl, setelah modifikasi pola hidup.
 - Perempuan “berisiko tinggi” PKV dengan kadar kolesterol HDL < 50 mg/dL atau kadar kolesterol non-HDL > 130 mg/dL, meskipun setelah sasaran kadar kolesterol LDL tercapai, mungkin bermanfaat bila diberikan niacin atau terapi fibrates.
- **Rekomendasi kelas III.**

Untuk pencegahan primer atau sekunder PKV, tidak dianjurkan memberikan: terapi hormon menopause, suplemen antioksidan, asam folat, atau penggunaan aspirin secara rutin pada perempuan di bawah usia 65 tahun.

Intervensi Obat Pencegahan

Intervensi obat untuk pencegahan difokuskan untuk mencegah tromboemboli atau stroke, dan menunda perkembangan gagal jantung pada perempuan yang rentan. Obat yang diberikan: aspirin, warfarin (Coumadin), dabigatran (Pradaxa), β -blocker, ACE inhibitor dan antagonis aldosteron (Tabel 13.2).

- **Rekomendasi kelas I.**
 - Perempuan dengan PJK/ berisiko tinggi PKV, harus diberikan aspirin; bila ada kontraindikasi/ intoleransi, bisa diganti dengan clopidogrel (Plavix).
 - Perempuan dengan fibrilasi atrial kronis atau paroksismal harus diberi warfarin (usahakan mencapai *international normalized ratio*/ INR = 2-3). Sebagai alternatif untuk warfarin, dapat digunakan dabigatran untuk mencegah stroke dan tromboemboli, kecuali bila pasien mempunyai katup buatan, penyakit katup yang signifikan, gagal ginjal berat, atau penyakit hati yang lanjut. Bila risiko stroke rendah, dan ada kontraindikasi terhadap warfarin, maka dapat diberikan aspirin.
 - Pasca infark miokard atau sindrom koroner akut, perempuan dengan fungsi ventrikel kiri yang normal harus diberi β -blocker selama 12 bulan sampai tiga tahun, kecuali ada kontraindikasi. Perempuan

dengan kegagalan ventrikel kiri, harus menggunakan β -blocker seumur hidup, kecuali ada kontraindikasi.

- Inhibitor ACE harus diberikan pada perempuan dengan riwayat infark miokard, bukti klinis gagal jantung, fraksi ejeksi ventrikel kiri < 40%, atau diabetes; kecuali ada kontraindikasi. Jika ada kontraindikasi ACE inhibitor atau tidak bisa ditoleransi, maka dapat diganti dengan ARB.
 - aldosteron antagonis diindikasikan bagi : perempuan pasca infark miokard yang tidak mengalami hipotensi signifikan, disfungsi ginjal, atau hiperkalemia; sudah mendapat dosis terapi ACE inhibitor dan β -blocker; dan memiliki fraksi ejeksi ventrikel kiri \leq 40% dengan gagal jantung yang simptomatik
- **Rekomendasi kelas IIa.**
 - Perempuan berisiko tinggi PKV yang menderita diabetes dapat menggunakan terapi aspirin, kecuali kontraindikasi.
 - Perempuan usia \geq 65 tahun, baik yang berisiko PKV atau yang sehat, dapat menggunakan terapi aspirin, jika tekanan darahnya terkontrol dan diyakini manfaat mencegah stroke iskemik dan infark miokard lebih besar daripada risiko perdarahan gastrointestinal / stroke hemorragik.
 - **Rekomendasi kelas IIb.**
 - Aspirin mungkin bermanfaat bagi perempuan usia < 65 tahun, jika tekanan darah terkontrol, dan manfaat mencegah stroke iskemik/ infark miokard lebih besar daripada risiko perdarahan gastrointestinal / stroke hemorragik.
 - β -blocker jangka panjang dapat dipertimbangkan untuk perempuan dengan PJK/ penyakit vaskular lain dan fungsi ventrikel kiri normal, sekalipun tidak mempunyai riwayat infark miokard/ sindrom koroner akut; kecuali ada kontraindikasi.

Table 2. Rekomendasi Intervensi Obat Pencegahan Untuk Perempuan (AHA 2011)

Nama Obat	Indikasi	Rekomendasi	Kekuatan Bukti
Aspirin	Berisiko tinggi PKV, dengan PKV	75-325 mg/hari, kecuali ada kontraindikasi	Kelas I, tingkat A
Clopidogrel	Berisiko tinggi PKV, dengan PKV dan tidak tahan Aspirin	Sebagai substitusi aspirin	Kelas I, tingkat B
Aspirin	Berisiko tinggi PKV, dengan diabetes	75-325 mg/hari, kecuali ada kontraindikasi	Kelas IIa, tingkat B

Aspirin	Berisiko PKV, atau sehat usia \geq 65 tahun TD terkontrol, untuk mencegah IM dan stroke iskemik	80-100 mg dua hari sekali, bila manfaat KV melebihi risiko pendarahan lambung & stroke hemoragik	Kelas IIa, tingkat B
Aspirin	Berisiko PKV, atau sehat usia <65 tahun TD terkontrol, untuk mencegah stroke iskemik	80-100 mg dua hari sekali,	Kelas IIb, tingkat B
Warfarin	AF kronis atau paroksismal	Upayakan mencapai INR 2-3, kecuali berisiko rendah untuk stroke atau berisiko tinggi pendarahan	Kelas I, tingkat A
Aspirin	Berisiko tinggi PKV, dengan PKV	75-325 mg/hari, kecuali ada kontraindikasi	Kelas I, tingkat A
Aspirin	AF kronis/paroksismal ada kontra-indikasi warfarin atau risiko stroke rendah (< 1% atau skor CHADS2 <2)	75-325 mg/hari,	Kelas I, tingkat A
Dabigatran	AF paroksismal atau permanen dan berisiko stroke atau emboli	Sebagai alternatif warfarin pada pasien tanpa katup buatan/penyakit katup bermakna, gagal ginjal berat (CrCl < 15 mL/menit) atau penyakit hati parah (gangguan pembekuan)	Kelas I, tingkat B
β-blocker	Pasca IM atau SKA bila EF normal	Gunakan sampai 12 bulan, kecuali ada kontra indikasi	Kelas I, tingkat A
β-blocker	Pasca IM atau SKA bila EF normal	Gunakan sampai 3 tahun, kecuali ada kontra indikasi	Kelas I, tingkat B
β-blocker	Gagal jantung kiri	Gunakan seumur hidup, kecuali ada kontra indikasi	Kelas I, tingkat A
β-blocker	PJK dengan EF normal	Penggunaan jangka panjang dapat diberikan	Kelas IIb, tingkat C
ACE inhibitor	Pasca IM atau degan bukti klinik gagal jantung, EF < 40% atau DM	Gunakan, kecuali ada kontra indikasi	Kelas I, tingkat A

ARB	Pasca IM atau degan bukti klinik gagal jantung, EF < 40% atau DM dan ada intoleransi ACE inhibitor	Gunakan sebagai substitusi ACE-inhibitor	Kelas I, tingkat B
Antagonis aldosteron	Pasca IM bila tidak ada hipotensi, gagal ginjal atau hiperkalemia	Digunakan pada pasien yang sudah minum ACE-inhibitor atau ARB dan β -blocker, dengan gagal jantung simptomatik EF \leq 40%	Kelas I, tingkat B

IM = infark miokard, AF = atrial fibrilasi, SKA = sindrom koroner akut, EF = ejection fraction, DM = diabetes mellitus

PENUTUP

Meskipun terlihat adanya peningkatan kesadaran akan ancaman PKV pada perempuan, namun kaum perempuan masih kurang mendapat kesempatan terdeteksi berisiko PKV atau mendapat kesempatan untuk evaluasi risiko secara menyeluruh, dan menerima intervensi yang tepat, sebagaimana kaum laki-laki.

Dengan memahami Pedoman Pencegahan Penyakit Kardiovaskular pada Perempuan Indonesia ini, maka diharapkan para praktisi dapat mengajar kaum perempuan dan keluarganya tentang strategi pencegahan PKV, mendorong kepatuhan mereka untuk menerapkan pola hidup sehat, dan mematuhi manajemen pengobatan yang diperlukan. Dengan demikian, maka angka morbiditas dan mortalitas akibat PKV pada perempuan Indonesia dapat ditekan serendah mungkin.

Daftar Pustaka

1. Newby LK and Douglas PS : Cardiovascular Disease in Women. In Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine, Libby, Bonow, Mann, Ziopes eds., 9th ed., Saunders Elsevier, Philadelphia, 2012 : 1757-69.
2. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2007.
3. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013.
4. World Health Organization. The World Health Report 2004: Changing History. WHO, Geneva, 2004.
5. Pilote L, Dasgupta K, Guru V, et al. A comprehensive view of sex-specific issues related to cardiovascular disease. CMAJ 2007; 176 (6):S1–44
6. The Center for Global Health and Economic Development. A Race Against Time: The Challenge of Cardiovascular Disease in Developing Economies. The Earth Institute at Columbia University, New York. 2004

7. Robertson R M. Women and Cardiovascular Disease: The Risks of Misperception and the Need for Action. *Circulation* 2001;103:2318-2320
8. Mosca L, Mochari H, Christian A, et al. National study of women's awareness, preventive action, and barriers to cardiovascular health. *Circulation* 2006; 113 (4): 525-534
9. Prevention of Cardiovascular Disease Pocket Guidelines for Assessment and Management of Cardiovascular Risk. World Health Organization 2007.
10. Bittner V. Perspectives on Dyslipidemia and Coronary Heart Disease in Women. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1628-35.
11. Grundy SM, Becker D, Clark LT, et al. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:143-421.
12. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. "2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. A Report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines". *Circulation*, Journal of the AHA on-line. Melalui <http://www.circ.ahajournals.org/lookup/doi/01.1161/01.circ.0000437738.63853.7a>
13. Kopelman P. Health risk associated with overweight and obesity. *Obesity reviews* 2007;8 (Suppl.1): 13-17.
14. Whiteley L, Padmanabhan S, Hole D, Isles C. Should Diabetes be considered a Coronary Heart Disease Risk equivalent? Result from 25 years of follow-up in the Renfrew and Paisley Survey. *Diabetes Care* 2005;28:1588-93.
15. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2008. *Diabetes Care* 2008;31:S12-S54.
16. Milicevic Z, Raz I, Baettie SD, Campaigne BN, Sarwat S, Gromniak E et al. Natural history of cardiovascular disease in patients with diabetes. Role of hyperglycemia. *Diabetes Care* 2008. 31(2):S155-60.
17. American Diabetes Association, Standards of Medical Care in Diabetes-2013. *Diabetes Care* 2013, 36(S1):S11-66.
18. Jannique GZ van Uffelan, Yolanda R van Gellecum, Burton NW, et.al. Sitting-time, Physical activity and Depressive symptoms in Mid-aged Women. *Am.J.Prev/Med.* 2013;45(3):276-281.
19. Shiroma EJ, Lee I-M. Physical Activity and Cardiovascular Health. Lessons Learned From Epidemiological Studies Across Age, Gender and Race/Ethnicity. *Circulation* 2010;122:743-752
20. Sandu RK, Jmenez MC, Chiuve SE, et al. The Nurses Health Study Cohort. Smoking and Sudden Cardiac Death in Women. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012; 6:1091-7.
21. Korhonen T, Kinnunen T, Qiules Z, et.al. Cardiovascular Risk Behavior among Sedentary Female Smokers and Smoking Cessation Outcomes. *Tobacco Induced Disease* 2005;3:7-26.
22. Daucher L, Amouyel P, Hercberg S and Dallongeville J. Fruit and Vegetable Consumption and Risk of Coronary Heart Disease: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *J.Nutr.* 2006;136:2588-93.

14. KATA PENUTUP

Aspek biologis kardiovaskular pada pria dan perempuan yang berbeda, mendasari fakta bahwa mortalitas akibat penyakit kardiovaskular lebih tinggi pada kaum perempuan.

Dengan anatomi vaskular yang berbeda, perempuan memiliki arteri koroner lebih kecil, bahkan dilaporkan ketika seorang pria menjalani transplantasi jantung dengan donor dari seorang perempuan, arteri koroner donor yang semula berukuran kecil, akan tumbuh membesar ukurannya di dalam tubuh pria tersebut, tak bergantung pada luas permukaan tubuh pria tersebut.

Demikian pula, anatomi karotis dan distribusi plak aterosklerosis juga berbeda dari aspek gender, secara histopatologis, plak pada perempuan dikatakan lebih 'muda' dari pria.

Lebih lanjut, reaktivitas vaskular dan repolarisasi listrik jantung beserta responnya terhadap obat juga berbeda antar gender.

Sebagian, namun tidak seluruhnya, perbedaan ini berkaitan dengan milieu hormonal. Dengan demikian, dapat disimpulkan, perbedaan gender atas penyakit kardiovaskular merupakan hal yang sudah jelas dan patut menjadi perhatian bagi semua pihak yang berkaitan dengan riset, kebijakan dan pelayanan kardiovaskular.



Secretariat
INDONESIAN HEART ASSOCIATION

Pengurus Pusat Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia (PP PERKI)
National Cardiovascular Center Harapan Kita Hospital, Wisma Harapan Kita 2nd Floor,
Jl. Letjen. S. Parman Kav. 87, Jakarta 11420 Indonesia

Phone: (62)(21) 568 1149

Fax: (62)(21) 568 4220

E-mail: secretariat@inaheart.org

Website: www.inaheart.org