

BAB II

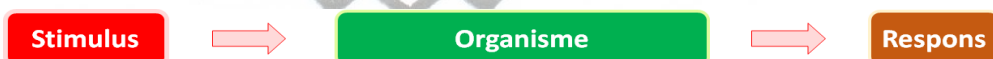
TINJAUAN PUSTAKA

A. Landasan Teori

1. Stres, Inflamasi dan Penyakit Kardiovaskuler

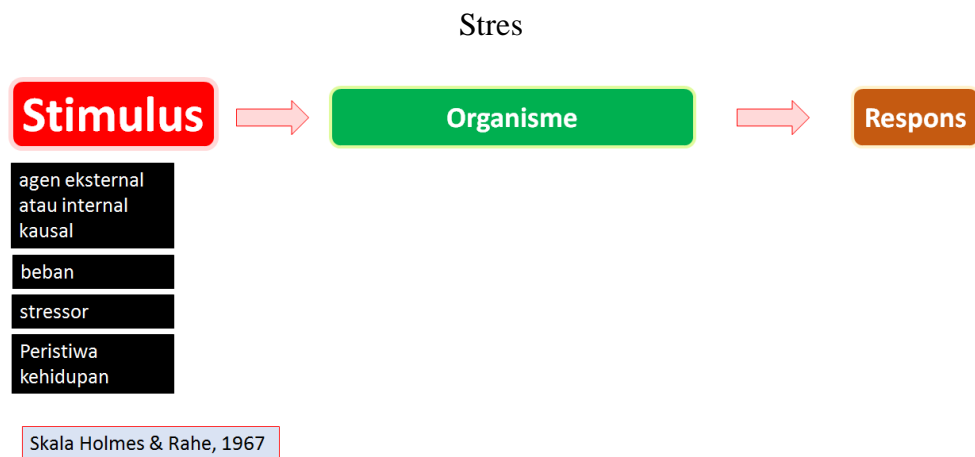
a. Definisi Stres

Stres merupakan istilah yang diadopsi dari disiplin ilmu teknik yang berarti tekanan, sebagaimana proses penempaan besi, yakni besi mendapatkan stres dan suhu yang tinggi untuk mendapatkan baja berkualitas tinggi. Stres pada dasarnya adalah usaha penyesuaian diri, sedangkan stresor / stimuli adalah penghalang, kesukaran atau aral melintang yang menghalangi terpenuhinya keinginan. Pemahaman yang lebih komprehensif mengenai stres adalah bahwa stres merupakan interaksi dinamis antara stimulus atau stressor, persepsi terhadap stres oleh individu [organisme], dan respons terhadap stress (Folkman *et al*, 1986; Lazarus, 1993; Maramis *and* Maramis, 2009; Lyon, 2012).



b. Stres sebagai Stimulus

Holmes & Rahe (1967) telah memberikan bobot dan melakukan kuantifikasi pada kelompok-kelompok peristiwa kehidupan atau sosial, dimana nilai bobot tersebut memberikan estimasi risiko terjadinya penyakit atau gangguan mental. Pengertian inilah yang dimaksud bahwa stres merupakan stimulus.



Gambar 2.1 Stres sebagai stimulus

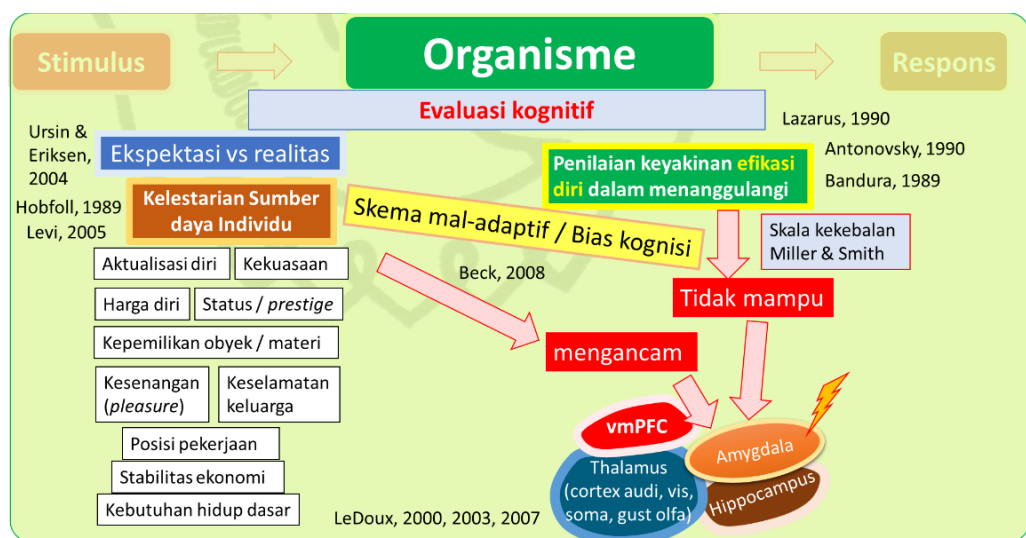
Gagasan ini mendapatkan kritik karena tidak semua peristiwa kehidupan yang diberikan bobot besar oleh Holmes & Rahe menimbulkan penyakit atau gangguan mental, karena peristiwa kehidupan tersebut tidak relevan bagi kehidupan seseorang (Lyon, 2012). Sebagai alternatifnya sebagian ahli mengusulkan persepsi terhadap peristiwa kehidupan yang relevan itulah sebagai pemicu terjadinya stres, sehingga memunculkan gagasan bahwa stres merupakan interaksi dinamis *host* – stimulus (Folkman *et al.*, 1986_a; Folkman *et al.*, 1986_b; Lazarus, 1993_a; Lazarus, 1993_b).

c. Stres sebagai Interaksi Dinamis *Host* – Stimulus

Orang secara dinamis melakukan penilaian kognitif antara dirinya dan bagian tertentu dari lingkungannya yang relevan. Penilaian kognitif adalah suatu proses dimana orang mengevaluasi apakah bagian tertentu dari lingkungan yang ditemui relevan dengan kesejahterannya, dan bila demikian dengan cara apa. Terdapat dua jenis penilaian kognitif yaitu primer dan sekunder. Penilaian primer, orang mengevaluasi apakah ia memiliki segala sesuatu yang berkaitan dengan pertemuan diri dan lingkungan yang relevan ini. Sebagai contoh, apakah terdapat potensi yang membahayakan atau bermanfaat bagi kepercayaan diri? Apakah kesehatan

atau kesejahteraan orang yang dicintai berada dalam risiko? Rentang karakteristik kepribadian meliputi nilai, komitmen, tujuan, dan keyakinan mengenai diri sendiri maupun dunia membantu mendefinisikan keterlibatan yang orang identifikasi memiliki relevansi dengan kesejahteraan pada transaksi khusus yang stressful tersebut. Penilaian sekunder, evaluasi pada individu, apakah segala sesuatu, dapat dikerjakan untuk mengatasi atau mencegah bahaya atau memperbaiki manfaat di masa mendatang. Berbagai macam koping yang digunakan meliputi perubahan keadaan, menerimanya, mencari lebih banyak lagi informasi, menahan diri dari bertindak impulsif (Folkman *et al.*, 1986_a; Folkman *et al.*, 1986_b; Lazarus, 1993_a; Lazarus, 1993_b).

Stres

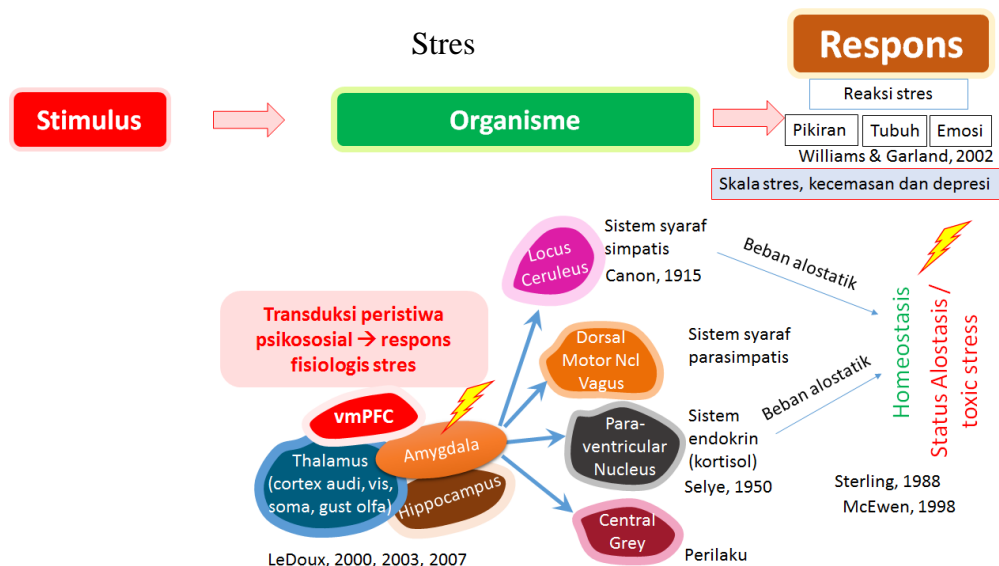


Gambar 2.2 Stres sebagai interaksi dinamis host – stimulus

Bias kognisi dalam melakukan penilaian peristiwa atau stimuli dalam skema pikiran mal-adaptif merupakan mekanisme kognitif penting yang menyebabkan orang menjadi stres (Herbert *et al.*, 2017; Beevers *et al.*, 2019).

d. Stres sebagai Respons

Selanjutnya persepsi peristiwa hidup yang dinilai mempunyai konsekuensi negatif melalui proses pembelajaran sebelumnya yang melibatkan interaksi rumit-dinamik prefrontal cortex – hipokampus – amigdala, memicu amigdala menjadi “reaktif” untuk memberikan respons emosional dan perubahan fisiologis melalui jaras-jarasnya yang menuju paraventricular sebagai pusat endokrin dengan ujung akhirnya peningkatan produksi kortisol, *locus ceruleus* sebagai pusat sistem saraf simpatis yang mengakibatkan peningkatan kadar epinefrin/adrenalin dan norepinefrin/nor-adrenalin, dorsal motor nucleus vagus sebagai pusat kendali sistem saraf parasimpatis dimana pengaruhnya menekan “tone” parasimpatis, dan jaras amigdala yang menuju pariaqueductal grey yang mempengaruhi perilaku.

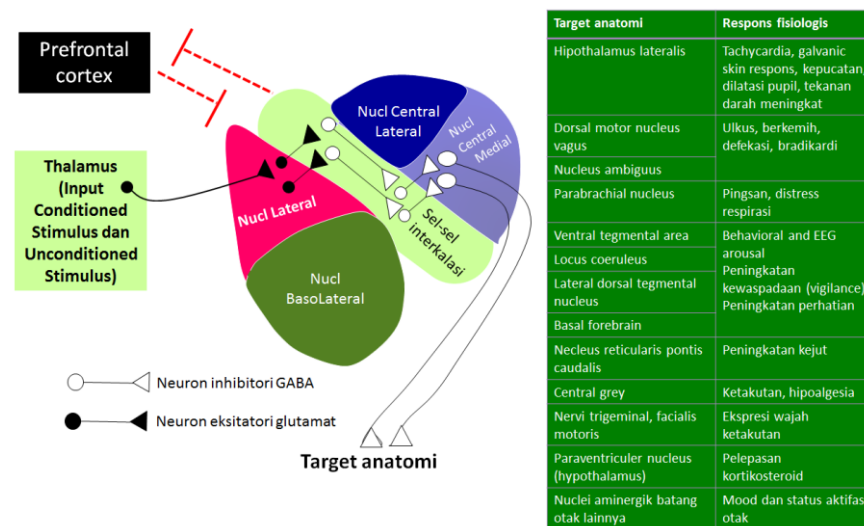


Gambar 2.3 Stres sebagai respons

Hubungan kompleks bagian ventromedial prefrontal cortex – amigdala – hipokampus yang memicu perubahan homeostasis akibat stres merupakan proses pembelajaran pembentukan takut atau *fear distinction*, yakni pembentukan memori kompleks tentang takut terkait stres beserta respons gangguan homeostasis. Sebaliknya peristiwa pembelajaran yang mengakibatkan pengurangan gangguan homeostasis akibat stres disebut dengan *fear extinction* (Bechara *et al.*, 1999; Fanselow and LeDux, 1999;

Baxter *et al.*, 2000; Wright *et al.*, 2001; Dolan, 2002; Rosenkranz *et al.*, 2003; Sotres-Bayon *et al.*, 2004; Shin *et al.*, 2005; Shin *et al.*, 2006; Milad *et al.*, 2007; Monk *et al.*, 2008; Feinstein *et al.*, 2011; Goodman *et al.*, 2018; Bloodgood *et al.*, 2018; Krabbe *et al.*, 2018). Umumnya perbaikan kognisi terhadap stimuli peristiwa kehidupan meningkatkan konektivitas prefrontal korteks dengan amigdala yang berakibat “menjinakkan” respons amigdala terhadap stimuli stresor. Perbaikan kognisi inilah yang menjadi inti utama pendekatan *mindfulness – cognitive based therapy*. Penjelasan secara neurologis adalah meningkatkan kendali prefrontal cortex, dalam memberikan respons emosi yang dibangkitkan oleh amigdala (Siep *et al.*, 2018). Kenaikan aktivitas amigdala berkorelasi dengan inflamasi arterial ($r=0.49$; $p<0.0001$), persepsi tentang stres berkorelasi dengan peningkatan aktivitas amigdala ($r=0.56$; $p=0.0485$) dan *C-reactive protein* /CRP ($r=0.83$; $p=0.0210$) (Tawakol *et al.*, 2017).

Aspek sentral dari sistem respons terhadap stres meliputi persepsi terhadap stresor atau stimulus penghasil ketakutan, pemrosesan, transduksi informasi psikoemosional ke dalam respons neurohormonal, neurobiologis, dan perilaku (Vermetten *and* Bremner, 2002). Respons terhadap stimuli / stresor yang mengakibatkan stres merupakan kombinasi tetapi satu kesatuan yakni perubahan emosional yang diikuti dengan perubahan perilaku dan gangguan homeostasis fisiologis tubuh. Proses transduksi ini diperankan oleh amigdala dan hipokampus. Persepsi ancaman pada *fear conditioning*, mengakibatkan transmisi pintas input sensoris langsung menuju amigdala bagian sentral. Dari amigdala bagian sentral ini keluar proyeksi saraf menuju PVN [*paraventricular nuclei*] hipotalamus dan nuklei batang otak untuk kemudian menimbulkan respons fisiologis terhadap stres [Gambar 1.] (LeDoux, 2000; Schaefer *et al.*, 2002; Sotres-Bayon *et al.*, 2004; Panzer *et al.*, 2007).



Gambar 2.4 Peran sentral amigdala dalam transduksi stres menjadi respons fisiologis (diadaptasi dari Panzer *et al.*, 2007)

e. Stres, Homeostasis, Allostasis

Target utama stres adalah homeostasis tubuh. Guncangan homeostasis akibat stres meliputi perubahan fisiologis adaptif yang diperantarai oleh aktivasi aksis *hypothalamus pituitary adrenal* (aksis HPA), sistem saraf simpatis dan sistem imun. Bila respons ini terlalu kecil atau terlalu besar atau tidak tepat durasinya, homeostasis terganggu secara menetap dan mengakibatkan penyakit (O'Sullivan *et al.*, 2012; Danese and McEwen, 2012; Hall *et al.*, 2012). Tuntutan kehidupan modern menyebabkan stres kronik dan meningkatkan prevalensi kondisi-kondisi yang terkait stres serta merupakan faktor kontributor terhadap penyakit pada manusia (Barnes and Crawford, 2014). Adanya inervasi saraf simpatis di organ limfoid serta terdapatnya reseptor simpatis pada sel-sel limfosit menerangkan keterlibatan sistem saraf simpatis dalam perubahan respons imun ini. Pada stres kronik perubahan respons imun lebih ditentukan oleh kemampuan pulih ke keadaan neuroendokrin dasar setelah terpapar stres. Kemampuan ini ditentukan oleh: 1) beratnya stresor yang dibebankan pada individu, 2) persepsi resistensi stresor *unpredictable* atau *uncontrollable* berasosiasi dengan peningkatan hormon stres. Bila paparan

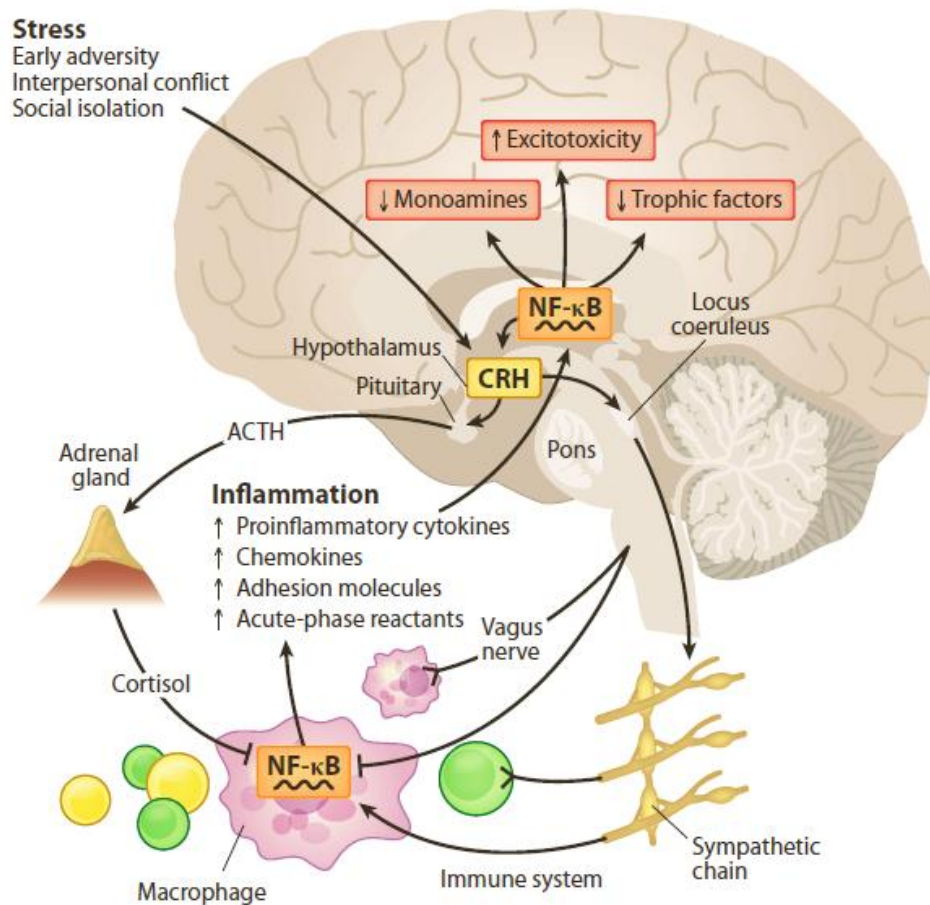
terus berulang dan tingkat stresor yang tinggi, maka upaya untuk mengatasi stresor ini berasosiasi disregulasi endokrin dan imun yang memanjang (Keicolt – Glaser *et al*, 2002).

Stres kronik mempunyai batasan waktu di atas tiga minggu dapat dipertimbangkan mempengaruhi secara signifikan fungsi normal dari sistem imun (Dhabhar, 2018). Secara umum dapat dirangkum bahwa, stres kronik dapat menyebabkan rentang gangguan yang meliputi: 1) ketidakseimbangan neurotransmitter ditandai dengan turunnya kadar serotonin, meningkatnya aktivitas glutamat, dopamin dan adrenalin; 2) peningkatan aktivitas HPA axis dan resistensi glukokortikoid; 3) disregulasi jalur inflamatori dengan bukti peningkatan kadar sitokin proinflamasi, protein fase akut dan metabolit jalur *kynurenine*; 4) meningkatnya kerusakan akibat nitrosatif dan oksidatif berasosiasi dengan penurunan daya tahan antioksidan; 5) neuroprogresi berakibat neurodegenerasi, apoptosis, penurunan neurogenesis dan plastisitas neuronal; gangguan mitokondria, DNA mitokondria, dan penurunan produksi ATP; 6) penurunan kapasitas produksi *nitric oxide* [NO] (Bersani *et al.*, 2015; Lopresti *et al*[b]., 2012; 7) Saban *et al*, 2014; Huang *et al.*, 2013; Appleton *et al.*, 2016; Ressler and Nemeroff, 2000; Baune *et al.*, 2012; Tian *et al.*, 2014). Stres memicu pelepasan CRF [*corticotropin releasing factor*] dari PVN hipotalamus ke dalam sirkulasi portal hipofisis, selanjutnya menginduksi pelepasan ACTH dari hipofisis anterior, lebih lanjut memicu korteks glandula suprarenalis untuk melepaskan kortisol pada manusia dan kortikosteron pada rodent; lebih lanjut meningkatkan sitokin proinflamasi (Alkadhi, 2013). Transduksi sinyal stres juga mengaktivasi *locus coeruleus* [LC] batang otak, selanjutnya memunculkan respons sistem saraf simpatis, memicu medulla glandula adrenalis mensekresi epinefrin dan norepinefrin (Hall *et al.*, 2012).

Keadaan depresi meningkatkan infiltrasi serabut saraf simpatis dan meningkatkan kadar norepinefrin dalam model hewan coba (Cheng *et al.*, 2018). Norepinefrin merupakan *neurotransmitter* penting dalam

meregulasi kegairahan, dan beradaptasi terhadap stresor internal maupun lingkungan (Godard *et al.*, 2010). Uraian mengenai mekanisme yang menjelaskan bagaimana peristiwa stres berdampak dalam meningkatkan sitokin proinflamasi terwakili di gambar 2.2. Stresor psikososial mengaktivasi sirkuit stres dari sistema saraf pusat, meliputi CRH dan akhirnya aliran keluar dari sistem saraf simpatis melalui LC. Bekerja melalui reseptor adrenergik alfa dan beta, katekolamin dilepaskan dari ujung saraf simpatis mampu meningkatkan NF- κ B yang kemudian melakukan pengikatan pada DNA dari sel-sel terkait, meliputi makrofag, mengakibatkan pelepasan mediator pemicu inflamasi. Katekolamin berperan dalam respons awal terhadap stres dan mengakibatkan meningkatkan jumlah sirkulasi sel natural killer dan sel granulosit (Geiger *et al.*, 2015). Selain adanya reseptor adrenergic di permukaannya, sel-sel imun juga memiliki reseptor kortisol dan CRH yang lebih lanjut akan meningkatkan sekresi sitokin proinflamasi (Harlé *et al.*, 2018). Sitokin proinflamasi menembus otak, menginduksi jalur sinyal inflamatori meliputi NF- κ B dan merubah metabolisme monoamin, meningkatkan eksitotoksisitas dan menurunkan produksi faktor-faktor trofik relevan. Aktivasi CRH yang diinduksi sitokin dan HPA axis, berakibat dilepaskannya kortisol, sejalan dengan jalur sistem saraf parasimpatis eferen menginhibisi aktivasi NF- κ B dan menurunkan respons inflamatori. Pada stres kronik, pengaruh sitokin terhadap reseptor glukokortikoid dan aktivasi jalur inflamatori mengakibatkannya kurang sensitif terhadap efek inhibitori dari kortisol, keseimbangan relatif antara kerja proinflamatori dan antiinflamatori dari sistem saraf simpatik dan parasimpatik, secara berurutan (Currier and Nemeroff, 2013).

Disregulasi sistem saraf otonom meningkatkan respons inflamatori dari sistem imun alamiah dan adaptif yang menyebabkan inisiasi atau akselerasi dari proses-proses patologik dan perburukan risiko kardiovaskuler (Abboud *et al.*, 2012).

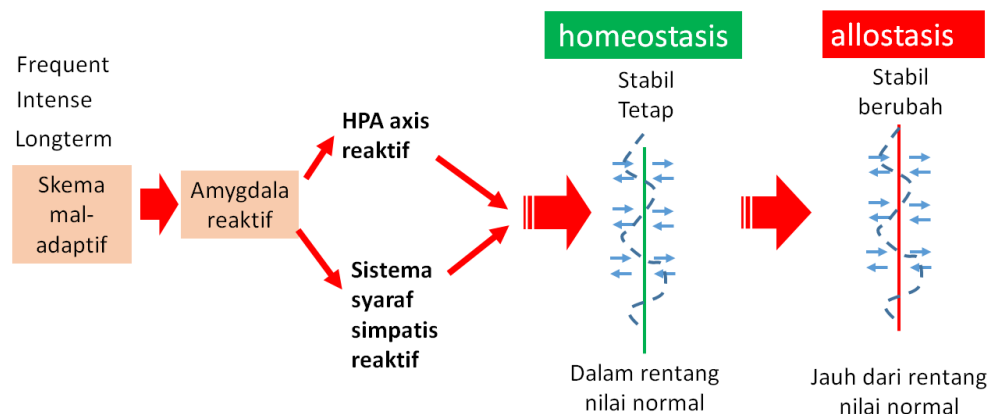


Gambar 2.5 Aktivasi respons inflamasi yang diinduksi stress (Currier and Nemeroff, 2013)

Respons stres dengan mediator primer glukokortikoid dan katekolamin, di awal, keduanya bersifat protektif sekaligus merusak bagi tubuh. Protektif karena penting untuk proses adaptasi, mempertahankan homeostasis dan keberlangsungan hidup (*survival*/allostasis). Bila respons stres ini berlangsung lama mengakibatkan akumulasi disregulasi biologis, karena aktivasi memanjang dari sistem alostatik, sering disebut dengan “beban alostatik” berkontribusi terhadap patogenesis beragam permasalahan kesehatan termasuk diantaranya penyakit jantung koroner (McEwen, 2000; Sterling, 2004). Allostasis didefinisikan sebagai upaya mempertahankan stabilitas, tetapi stabilitas tersebut berada di luar rentang nilai normal.

Ketahanan homeostasis fisiologis tubuh tergantung pada kapasitas fisiologis dan cadangan fisiologis untuk bertahan dari tekanan beban alostatis. Beban alostatik merupakan indikator langsung dari kerapuhan populasi atau individual, yang lebih lanjut menunjukkan risiko tubuh untuk mengalami disregulasi fisiologis (Koob *and* Le Moal, 2001; Crimmins *et al*, 2003). Stres kronik pada sistem saraf mengakibatkan kelainan fungsional dan struktural di daerah sensitif stres, seperti *pre-frontal cortex*, amigdala, dan hipokampus; dampak pada sistem endokrin berakibat rendahnya kadar kortisol pagi dan rendahnya respons kortisol terhadap tes supresi dexametason yang menunjukkan adanya resistensi glukokortikoid (Danese *and* McEwen, 2012).

Kontinum homeostasis - allostasis



Gambar 2.6 Gambaran skematis yang menjelaskan bagaimana stres merubah kondisi homeostasis menjadi alostasis (diadaptasi dari Sterling *in* Schulkin, 2004)

Respons alostatik memberikan beban biologik kronis pada organisme, yang diberikan istilah beban alostatik. Kuantifikasi dari beban alostatik meliputi variabel-variabel berikut: 1) tekanan darah sistolik dan diastolik, 2) rasio perut/pinggang, 3) HDL, 4) *dehydroepiandrosterone sulfate* (DHEA-S), 5) kadar HbA1c, 6) sekresi kortisol urin, 7) kadar

epinefrin dan nor epinefrin; 8) variabel inflamasi seperti CRP, 9) TNF- α dan kerusakan ginjal sub klinis; 10) mikroalbuminuria dan indikator *intake* nutrisi yang buruk 11) *body mass index* (Schnorpfeil *et al*, 2003). Kortisol merupakan *marker* beban alostatik yang paling banyak mendapat perhatian dalam riset-riset kesehatan (Groffen *et al*, 2015). Sedangkan pada sistem imun, stres kronik berdampak peningkatan inflamasi. Penyebab peningkatan inflamasi karena terjadinya *down* regulasi progresif jalur-jalur antiinflamasi kunci seperti sistem saraf parasimpatis (Danese *and* McEwen, 2012). Beban alostatik mencerminkan status kelelahan setelah paparan stres dalam jangka panjang, dimana respons alostatik normal mengalami keadaan disfungsi setelah mengikuti rangkaian peristiwa berikut. Pertama, mediator utama seperti hormon dan neurotransmitter stres (kortisol dan epinefrin / norepinefrin) dan antagonisnya DHEA-S mengalami disregulasi. Kedua, sistem metabolik yakni metabolisme glukosa dan lipid, dan kardiovaskuler yakni tekanan darah dan denyut jantung, melakukan penyetelan untuk mengkompensasi mediator-mediator primer. Akhirnya, terjadi progresivitas aktivitas organ abnormal dari keadaan subklinis menjadi penyakit secara klinis menjadi tegak (Bahreinian *et al*, 2013; Alvarez *et al*, 2018).

f. Stres dan Penyakit Kardiovaskuler

Data epidemiologis menunjukkan bahwa stresor mental psikososial merupakan faktor risiko utama penyakit kardiovaskuler (tabel 2.1) (Schwartz *et al*, 2012; Schneider *and* Carr, 2014).

Tabel 2.1 Pemicu penyakit kardiovaskuler

Stresor mental	Aktivitas fisik	Pemicu masyarakat	Pemicu lainnya
----------------	-----------------	-------------------	----------------

1. Gangguan emosional	1. Aktivitas fisik berat	1. Bangun tidur (pagi)	1. Kurang tidur
2. Marah	2. Aktivitas fisik sedang	2. “ <i>day of the week</i> ” (senin)	2. Makan berlebih
3. Anxietas	(meliputi aktivitas seksual)	3. Variasi musiman (dingin)	3. Polusi udara yang parah
4. Berkabung		4. Cuaca buruk	4. Infeksi saluran nafas (musim flu)
5. Sedih/frustrasi		5. Hari libur besar	5. Merokok sigaret
6. Stres terkait kerja (tenggat waktu tekanan tinggi)		6. Hari panas terik	6. Merokok marijuana
7. “ <i>Alarm response</i> ”		7. Peristiwa olah raga yang membebani secara emosional	7. Pengguna kokain
8. Aktivitas seksual (mitra, <i>setting</i> tak biasa)		8. Gempa bumi	
		9. Keadaan perang	
		10. Bencana alam lainnya	

(Schwartz *et al*, 2012; Schneider *and* Carr, 2014)

Terkumpul bukti yang menunjukkan korelasi antara stres kronik dengan peningkatan hs-CRP, konsentrasi fibrinogen, serta pada sebagian kasus terdapat kecenderungan mengalami penyakit autoimun (Toker *et al*, 2005; O'Donovan *et al*, 2014). Penelitian klinis dan epidemiologis menunjukkan bahwa depresi secara independen meningkatkan 1.5 kali risiko penyakit kardiovaskuler daripada populasi umum; depresi pada pasien penyakit jantung koroner meningkatkan dua sampai tiga kali kejadian kardial fatal di masa depan (Baune *et al*, 2012; Yary *et al*, 2010; Kubzansky *et al*, 2018). Faktor psikososial seperti kepribadian tipe A, tekanan permusuhan, marah, *hopelessness*, dan depresi dapat memprediksi kejadian hipertensi, progresi aterosklerosis, stroke, penyakit jantung iskemik, dan infark miokard akut, sikap putus asa, sendiri [*loneliness*] dan isolasi sosial berasosiasi kuat dengan peningkatan kadar e-selectin dan ICAM-1 (Do *et al*, 2010; Lombard, 2010; Appleton *et al*, 2016; Xia and Li, 2018).

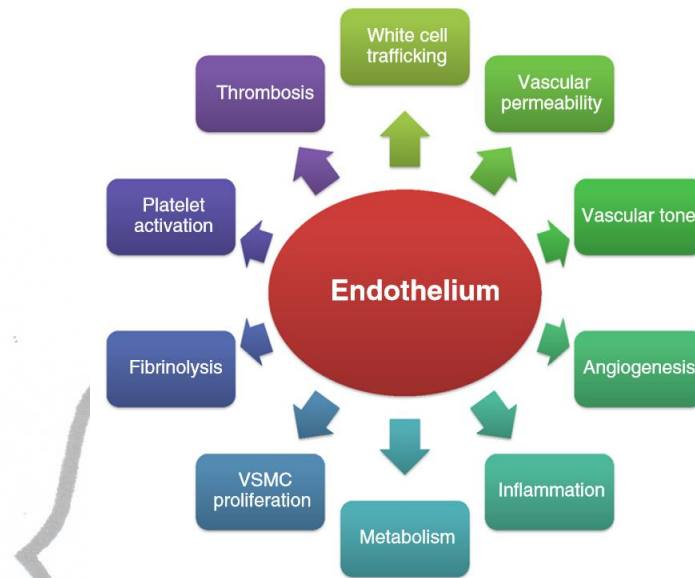
Penelitian meta-analisis mengonfirmasi bahwa tidak hanya peningkatan produksi monosit dan netrofil, tetapi juga memicu secara berlebihan aktivitas inflamasi selama gangguan depresi dan kecemasan

seperti CRP, IL-1, IL-1 β , IL-6, TNF- α , *soluble receptor* IL-2, respons Th-1 meliputi IFN- γ , peningkatan rasio IFN- γ /IL-4, kemokin dalam pembuluh darah perifer, dan sinyal NFkB dalam monosit, sebaliknya pengobatan antidepresi menunjukkan aktivitas antiinflamasi (Haroon *et al*, 2012; Lopresti *et al*, 2013; Connor *et al*, 2015; McKim *et al*, 2018_a; McKim *et al*, 2018_b; Lisboa *et al*, 2018). Peningkatan sitokin proinflamasi seperti IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IFN- γ , dan TNF- α didapatkan pada pasien secara medik sehat dengan depresi dibandingkan dengan tanpa depresi, juga didapatkan penurunan kadar plasma sitokin anti inflamasi seperti IL-4 dan IL-10 (Currier *and* Nemeroff, 2013). Peningkatan sitokin proinflamasi seperti IFN- γ , IL-1 β , IL-18, dan TNF- α berdampak meningkatkan IDO (*indoleamine 2,3-dioxygenase*), menurunkan serotonin dan melatonin (Anderson *et al*, 2014). Stimulasi reseptor β -adrenergik mengakibatkan perubahan ekspresi molekul adesi sel. Pada kondisi stres psikologik rendah, sel NK CD62L⁺ dengan L-selectin (CD62 Ligan) melekat lemah pada sel-sel endotel yang mengekspresikan molekul adesi. Pada stres psikologik tinggi dan keadaan sendiri terdapat peningkatan kadar molekul adesi ICAM-1 dan CD 11a (Ho *et al*, 2010).

2. Penyakit Kardiovaskuler karena Aterosklerosis

Endotelium merupakan selaput sel tunggal yang menutupi lumen pembuluh darah, secara metabolik aktif, dengan fungsi parakrin, endokrin, dan autokrin, yang sangat diperlukan untuk homeostasis dalam keadaan fisiologis seperti fungsi sel-sel otot polos, *remodeling* vaskuler, dan memelihara tonus vaskuler baik melalui vasokonstriksi maupun vasodilatasi [gambar 3.] (Brown *and* Hu, 2001; Sena *et al*, 2013). Lokasi strategis endotelium ini memungkinkannya “merasai [*sense*]” perubahan-perubahan tekanan hemodinamik dan sinyal-sinyal yang dibawa darah dan “meresponsnya” dengan melepaskan zat-zat vasoaktif (Verma *and* Anderson, 2002). Tonus vaskuler didefinisikan sebagai keseimbangan antara zat-zat vasokonstriktor [tromboksan A2, prostaglandin H2, dan endotelin1] dan vasodilatator [*nitric*

oxide/NO, endothelium derived hyperpolarizing factor dan prostasiklin] di lingkungan sekitar endotel (Brown *and* Hu, 2001).

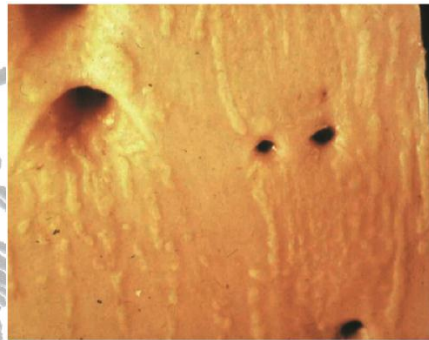


Gambar 2.7 Fungsi ganda dari endotel (Sena et al, 2013)

Nitric Oxide merupakan senyawa kecil heterodiatomik radikal bebas, mampu berdifusi, dengan waktu paruh 3 – 6 detik, dihasilkan dari oksidasi L-arginin menjadi L-sitrulin oleh enzim *endothelial Nitric Oxide Synthase* [eNOS] (Deanfield *et al*, 2007; Kudlow *et al*, 2016). *Nitric Oxide* mempunyai peran penting dalam regulasi tonus vaskuler [vasodilator utama], inhibisi agregasi trombosit, mengendalikan sitokin adesi pada dinding pembuluh darah. Pada aterosklerosis terdapat penurunan bioavailabilitas NO, berasosiasi dengan vasokonstriksi, aderen dan agregasi trombosit, adesi leukosit pada endotel, peningkatan proliferasi otot polos vaskuler, peningkatan ekspresi molekul adesi, dan peningkatan oksidasi LDL (Riberio *et al*, 2010; Sena *et al*, 2013).

Aterosklerosis merupakan penyakit vaskuler progresif kronik, dimulai sejak usia kanak-kanak, mempunyai fase asimtomatik yang panjang, perkembangannya dipercepat oleh berbagai macam faktor risiko kardiovaskuler, serta *manifest* di usia pertengahan (Deanfield *et al*, 2007; Park

and Park, 2015; Tedgui and Mallat, 2006). Studi *post mortem* menilai adanya *fatty streak* (gambar 4) dan plak fibrosa pada aorta dan arteri koroner yang melibatkan 209 orang muda berusia 2 – 39 tahun [sebagian besar meninggal karena kecelakaan], didapatkan prevalensi yang meningkat dengan bertambahnya usia, pada kelompok usia 26 – 39 tahun didapatkan prevalensinya di atas 60% (Berenson *et al*, 1998).



Gambar 2.8 Fatty streak yang terdapat baik pada aorta maupun arteri koroner (Celermajer and Ayer, 2006).

Aterosklerosis merupakan penyakit multifaktorial, khas ditandai adanya akumulasi sel-sel inflamatori, lipoprotein dan jaringan fibrosa di dalam dinding pembuluh darah yang berukuran medium dan besar, bersifat kronik progresif dan menyebabkan luaran kardiovaskuler yang buruk (Stoll and Bendszus, 2006; Ramsey and Bass, 2009; Borrow *et al*, 2015). Kondisi patologis progresif kronis yang mendasari adalah reaksi inflamasi yang terus berlanjut terus hingga penyakit menjadi tegak (Laveti *et al*, 2013). Mekanisme imun dan sitokin berimplikasi pada inisiasi lipid dan nonlipid dari aterosklerosis (Mehra *et al*, 2005; Niessner and Weyand, 2010). Rangkaian peristiwa patogenik meliputi aktivasi dan disfungsi endotel, aktivasi dan migrasi monosit/makrofag, stres oksidatif lokal, deposisi lipid, sintesis ekstraseluler matriks, migrasi dan proliferasi sel otot polos dan neovaskularisasi dari plak. Peristiwa awal dari proses terjadinya aterosklerosis adalah masuknya monosit ke dalam fokal area di subendotelium pembuluh arteri, mengakumulasi dan menahan matriks dari lipoprotein yang termodifikasi. Monosit kemudian berdiferensiasi menjadi makrofag yang terus

mengakumulasi kolesterol intraseluler melalui ingesti lipoprotein subendotelial. Makrofag kemudian berubah menjadi sel *foam* yang mengeluarkan sitokin proinflamasi seperti IL-6 dan TNF- α akibat stres oksidatif, sehingga ROS akan menginisiasi faktor transkripsi NFkB yang selanjutnya mengaktivasi ekspresi gen inflamasi (Tabas, 2005; Mehra *et al*, 2005). Jejas pada endotel salah satunya akibat interaksi dengan *oxidized* LDL, membuat endotel mengekspresikan molekul adesi. Molekul adesi khusus diekspresikan di permukaan sel endotel vaskuler yang mengalami disfungsi memerantarai adesi lekosit: *selectin* dan anggota dari superfamili immunoglobulin seperti VCAM-1, ICAM-1 dan E-selectin (Blanco-Colio *et al*, 2003; Weiss and Fontana, 2011). Secara *in vitro*, keberadaan IL-1 α , IL-1 β , TNF- α , *C-reactive protein* dan IL-18 meningkatkan ekspresi ICAM-1, VCAM-1, E- atau P-selectin pada permukaan sel endotel, sel otot polos, dan makrofag (Mehra *et al*, 2005). Molekul adesi ini memerantarai terjadinya rekrutmen lekosit mononuklear menuju tunika intima merupakan gambaran khas tahap inisiasi. Penyakit kardiovaskuler kemungkinan dikaitkan dengan hilangnya sifat protektif dari endotel, yang dalam keadaan normal menyediakan tonus vaskuler, dan menghambat proses thrombosis dan inflamasi (Libby, 2000; Do *et al*, 2010). Selectin terlibat dalam langkah awal adesi lekosit pada tempat inflamasi, sedangkan ICAM-1 sehingga perantara perlekatan erat lekosit dan trombosit pada endotel. Kadar molekul adesi terlarut mencerminkan proses peradangan pada dinding pembuluh darah atau tingkat teraktivasinya endotel (Do *et al*, 2010). Disfungsi endotel berasosiasi dengan peningkatan tonus otot polos vaskuler, proses kekakuan arterial dan penebalan tunika intima, sehingga sebagian peneliti berkesimpulan bahwa fungsi endotel merupakan “barometer” kesehatan kardiovaskuler yang bermanfaat dalam penatalaksanaan dan evaluasi dari strategi terapeutik (Lin *et al*, 2015). Disfungsi endotel dicirikan dengan penurunan sintesis *nitric oxide*, oksidasi lokal lipoprotein sirkulasi yang kemudian menembus dinding pembuluh darah (Stoll and Bendszus, 2006). Secara ringkas perbedaan endotel

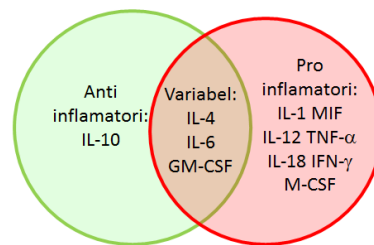
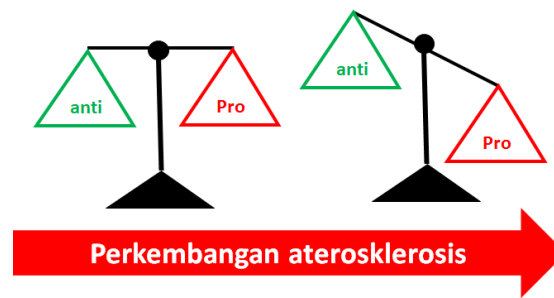
yang sehat dibandingkan dengan endotel yang mengalami disfungsi dirangkum dalam Tabel 2.2

Tabel 2.2 Perbedaan antara endothelium sehat dan disfungsi

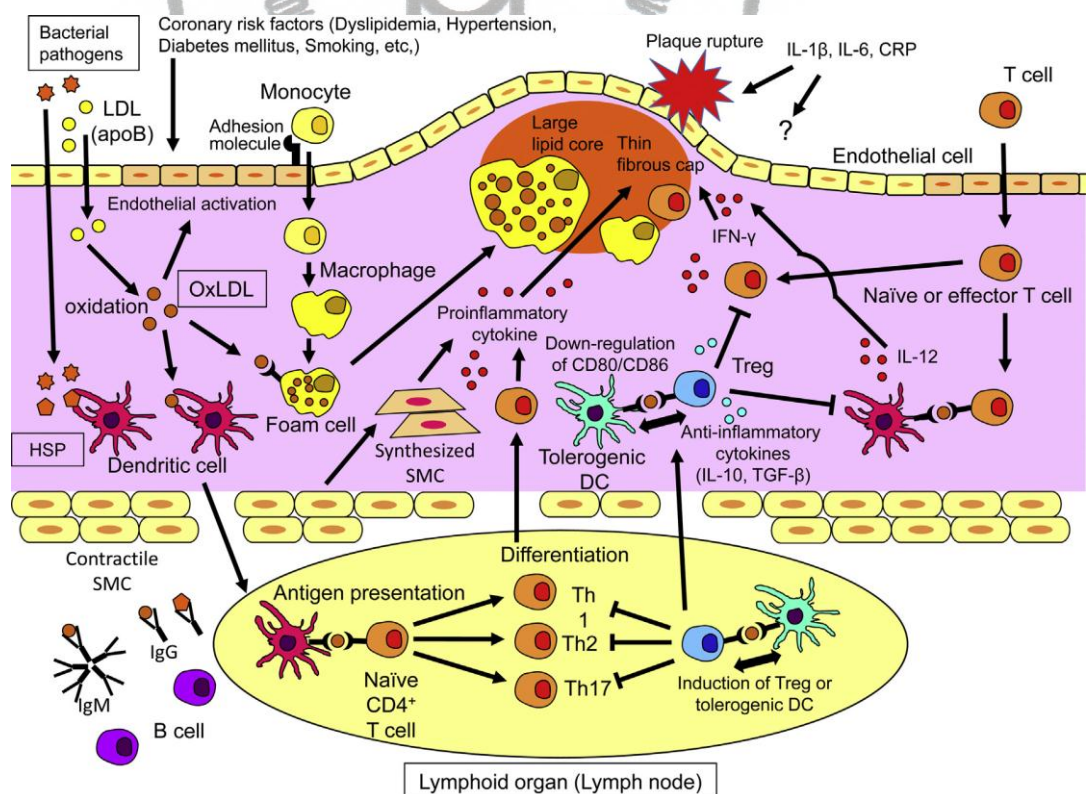
Endothelium sehat	Endothelium yang alami disfungsi
Vasodilatori (\uparrow NO, PGI ₂)	Vasodilatasi terganggu (\downarrow NO, PGI ₂)
\downarrow Stres oksidatif, rendah asam urat	\uparrow Stres oksidatif, asam urat
Anti koagulan (\downarrow PAI-1, vWF, P-selectin)	Pro koagulan (\uparrow PAI-1, vWF, P-selectin)
Antiinflamatori (\downarrow sICAM, sVCAM, E-selectin, CRP, TNF- α , IL-6, MCP-1)	Proinflamatori (\uparrow sICAM, sVCAM, E-selectin, CRP, TNF- α , IL-6, MCP-1)
\uparrow Perbaikan (EPCs), \downarrow kerusakan (CECs, MPs)	\downarrow Perbaikan (EPCs), \uparrow kerusakan (CECs, MPs)

CECs, *circulating endothelial cells*; CRP, *C-reactive protein*; EMPs, *endothelial microparticles*; EPCs, *endothelial progenitor cells*; IL-6, *interleukin-6*; MPs, *micro particles*; NO, *nitric oxide*; PAI-1, *plasminogen activator inhibitor 1*; PGI₂, *prostacyclin*; ROS, *reactive oxygen species*; sICAM, *soluble intercellular adhesion molecule*; sVCAM, *soluble vascular cell adhesion molecule*; TNF- α , *tumor necrosis factor alfa*; vWF, *von Willebrand factor* (Stoll and Bendszus, 2006)

Keterlibatan imunitas adaptif ditandai dengan keberadaan limfosit T pada lesi aterosklerotik, kemudian mensekresi IFN- γ yang selanjutnya menginduksi VCAM-1 yang merupakan marker awal penyakit kardiovaskuler (Saban *et al*, 2014). Pada gambar 2.9. diuraikan bahwa, sitokin mempunyai tiga peran: 1) pro-aterogenik, diperankan oleh sitokin pro-inflamatori, 2) anti-aterogenik, diperankan oleh sitokin anti-inflamatori dan 3) interseksi keduanya, artinya bisa berperan pro- maupun anti-aterogenik (Kleeman *et al*, 2008).



Gambar 2.9 Kategorisasi sitokin pro-atherogenik dan anti-atherogenik pada aterosklerosis. (Kleemann et al, 2008).



Gambar 2.10 Sitokin yang terlibat dalam aterogenesis beserta sumber dan target selulernya (Kleemann et al, 2008; Yamashita et al, 2015).

Rangkaian peristiwa mulai dari modifikasi LDL hingga inflamasi berkembang menjadi aterosklerosis beserta rincian sitokin proinflamasi Th1, sitokin antiinflamasi Th2 diuraikan pada gambar 2.10. Rangkaian peristiwa tersebut yaitu (1) partikel LDL menembus lapisan sel endotelial dan teroksidasi di dalam tunika intima (*oxidized* LDL / oxLDL); (2) Lipida proinflamatori dilepaskan dari oxLDL dan menginduksi sel endotel dan sel otot polos untuk mengekspresikan sitokin-sitokin (seperti IL-1, MIF, M-CSF, dan GM-CSF untuk sel endotel dan M-CSF untuk sel otot polos). MIF dan M-CSF dapat berfungsi sebagai faktor kemotaktik untuk sel monosit dan sel T. GM-CSF merupakan regulator utama diferensiasi sel-sel dendritik dan terlibat dalam akumulasi lesi sel dendritik; (3) TNF- α dan MIF terlibat dalam aktivasi autokrin makrofag sehingga memperbesar inflamasi. IL-12 dan IL-18 dibentuk oleh makrofag dan IL-4 (misalnya dari NKT) memacu diferensiasi sel T *naïve* menjadi sel Th1 dan Th2, secara berurutan. IL-12 dan IL-18 merupakan penginduksi kuat dari IFN- γ ; (4) Sel Th1 lebih lanjut, mengaktifkan makrofag (kaskade inflamatori) sedangkan Th2 menghasilkan mediator anti-inflamatori (seperti IL-4, IL-10 dan IL-13) yang mempunyai efek berlawanan pada makrofag, sel T dan sel endotel. IL-4 (berasosiasi dengan Th2) merusak perkembangan sel Th1 dari pre-sel Th (tidak ditunjukkan). Sebaliknya, IFN- γ menghambat perkembangan sel Th2. Selanjutnya, IL-4 dan IL-13 merupakan stimulator kuat untuk produksi antibodi, IL-5 terlibat dalam diferensiasi sel B dan inflamasi eosinophil; (5) Makrofag lebih lanjut distimulasi oleh IFN- γ yang berasal dari sel T dan juga IL-1 dan TNF- α (juga berasal sumber-sumber lain) secara bersama menghasilkan amplifikasi respons inflamatori; (6) Sel otot polos merupakan target dari banyak sitokin yang berasal dari makrofag dan sel T dan berperan dalam pengekalan siklus inflamatori ini dengan memproduksi dan mensekresi serangkaian factor-faktor pro-inflamatori diantaranya adalah IL-1, TNF- α dan IFN- γ (Kleemann *et al*, 2008).

Evaluasi disfungsi endotel secara klinis dengan melihat dua hal yaitu 1) peningkatan atau menetapnya aktivasi endotel dan 2) gangguan vasodilatasi yang tergantung endotel. Aktivasi endotel bisa dideteksi dengan adanya peningkatan konsentrasi plasma dari molekul adesi seperti ICAM-1, VCAM-1, serta E- dan P-selectin yang berasal dari makrofag atau endotel yang teraktivasi, sedangkan deteksi gangguan vasodilatasi yang tergantung endotel dideteksi dengan angiografi koroner setelah pemberian infus asetilkolin (Brown *and* Hu, 2001).

3. Depresi, Ansietas dan Kualitas Hidup

a. Depresi

Depresi merupakan salah satu manifestasi klinis respons terhadap stresor dengan komponen gejala psikologis meliputi: rasa sedih, susah, rasa tidak berguna, gagal, kehilangan, tidak ada harapan, putus asa, dan penyesalan yang bersifat patologis; gejala somatik meliputi: anoreksia, konstipasi, kulit lembab (rasa dingin), tekanan darah dan nadi menurun; sedangkan gejala perilaku meliputi gangguan tidur, semangat kerja menurun, penurunan atau kehilangan gairah seksual dan penarikan diri kadang gelisah (Maramis *and* Maramis, 2009). Secara konseptual depresi berbeda dengan ansietas, tetapi secara klinis terdapat *overlap* antara dua keadaan tersebut (Lovibond *and* Lovibond, 1995). Depresi pada dewasa tua sedikit berbeda dari orang dewasa muda. Sebagai contoh, orang dewasa tua cenderung menunjukkan gejala kognitif-afektif dari depresi, termasuk disforia dan tidak berharga / bersalah. Gangguan tidur, kelelahan, keterbelakangan psikomotor, kehilangan minat untuk hidup, dan keputusan tentang masa depan lebih banyak dijumpai pada depresi akhir kehidupan dibandingkan dewasa muda atau paruh baya (Fiske *et al*, 2010).

b. Ansietas

Anxietas atau kecemasan merupakan salah satu jenis manifestasi pola klinis dari respons terhadap stresor yang tidak *appropriate*. Komponen gejala psikologis meliputi: khawatir, gugup, tegang, cemas, rasa takut, takut, lekas terkejut, sedangkan komponen somatisnya meliputi: palpitasi, keringat dingin pada telapak tangan, tekanan darah meningkat, respons listrik kulit dengan galvanik berkurang, peristaltik bertambah, dan mengalami leukositosis. Gejala perilaku meliputi: mudah terkejut, terlalu waspada, tidak sabar, dan bermimpi ketakutan serta mengalami disfungsi seksual (Maramis *and* Maramis, 2009). Bersama dengan depresi, anxietas juga mempunyai prevalensi tinggi dalam menyertai penyakit-penyakit katastrofik seperti kanker, penyakit jantung, stroke dan pengasuh penyakit Alzheimer (Mitchell *et al*, 2011).

c. Kualitas Hidup

Kualitas hidup merupakan suatu konstruk yang bersifat multidimensional atas kesejahteraan (*well being*) fisik, psikologis dan hubungan sosial yang bersifat interpersonal (Badr *and* Krebs, 2013). Terdapat pula istilah kualitas hidup terkait kesehatan, dimana mempunyai definisi persepsi individu mengenai kesehatan, status psikologis, tingkat ketergantungan, hubungan sosial, serta hubungan individu tersebut dengan lingkungannya (Maes *et al*, 2015). Kualitas hidup seseorang akan rentan terserang pada keadaan-keadaan katastrofik seperti pada penyakit kronik dan juga orang yang sehari-hari merawatnya maupun keadaan sosial ekonomi yang tidak menguntungkan (Krasselt *and* Baerwald, 2017; Gilbertson *et al*, 2018). Kualitas hidup merupakan ukuran *outcome* komprehensif penting apakah suatu program dapat dirasakan manfaatnya secara subyektif bagi pasien selain kesembuhan dan perbaikan klinis (Sawaya *et al*, 2019). Pasien dengan penyakit kardiovaskuler mengalami berbagai gejala fisik meliputi kelelahan, dispnea, nyeri dada, yang mempengaruhi kesejahteraan fisik, emosional dan sosial. Pasien dengan

religiusitas / spiritualitas tinggi berkorelasi dengan baiknya kualitas hidup (Abu et al, 2018).

Pendekatan *mindfulness – cognitive based therapy* yang terintegrasi religiusitas – spiritualitas dipertimbangkan dapat meningkatkan kualitas hidup melalui dua mekanisme yakni pertama, individu dengan keyakinan agamanya memberikan kerangka kerja interpretatif yang memberinya alasan mengapa ia ada, serta memberikan kontribusi pada persepsi diri tentang kepentingan diri ada di dunia, memberikan makna dan maksud dari kehidupan, kedua, kerangka kerja religius-spiritual memberikan kontribusi pada regulasi diri atau metakognisi melalui penurunan fokus diri pada kecemasan dan stres, karenanya dapat memberikan dampak positif pada kesejahteraan (*well being*) subyektif diri (Maltby et al, 2008).

4. Meditasi

Kata meditasi berasal dari bahasa Latin *meditari*, yang berarti “mengikatkan diri pada kontemplasi dan refleksi.” Dari teknik-teknik meditasi yang beragam, secara umum dapat diklasifikasikan ke dalam dua kelompok dasar pendekatan, yaitu meditasi konsentratif dan meditasi *mindfulness* (Husain et al, 2010; Manna et al, 2010). Fokus perhatian, mengharuskan meditator untuk memberikan perhatian secara sadar dan berkesinambungan pada suatu objek yang dipilih seperti suara, mantra, pernafasan, pikiran atau emosi khusus seperti belas kasihan atau mencintai kebaikan [meditasi Zen], gambaran atau sensasi untuk terus dipertahankan hingga mencapai tingkat kesadaran yang lebih, pada saat yang sama mengabaikan semua stimuli yang tidak relevan. Bentuk yang paling populer adalah “*transcendental meditation*” yang dikembangkan oleh Maharshi Mahesh Yogi di tahun 1958. *Transcendental meditation* umumnya dilakukan dengan memfokuskan pikiran pada beberapa mantra (suara yang tidak perlu dimaknai secara semantik) untuk mencapai status kesadaran yang transendental. Meditasi *mindfulness* atau monitoring terbuka, yaitu meluaskan fokus perhatian pada semua sensasi,

emosi dan pikiran-pikiran yang masuk dari momen ke momen waktu tanpa memfokuskan salah satu darinya seperti pada *mindfulness meditation* atau menjadi sadar terhadap aliran arus kontinu dari pikiran, gambaran, emosi dan sensasi tanpa mengidentifikasi diri [*non-judgmental*] dengan hal-hal tersebut. Praktek ini membantu berkembangnya status non reaktif dari pikiran, sebagai dasar terciptanya kesadaran yang tenang dan damai. Pada teknik ini *meditator* bukannya mempersempit fokus, tetapi membuatnya siaga terhadap seluruh lapangan kesadaran. Meditasi Vipassana dan Zen dapat dimasukkan dalam kategori ini (Tomasimo *et al*, 2013; Husain *et al*, 2010; Khobragade *et al*, 2016). Aliran-aliran meditasi dapat ditempatkan dalam sebuah kontinum diantara kedua kutub ini dan di sebagian besar aliran tersebut memadukan secara komplementer antara kedua tipe (Lutz *et al*, 2008; Venkatesh *et al*, 1997; Sperduti *et al*, 2011).

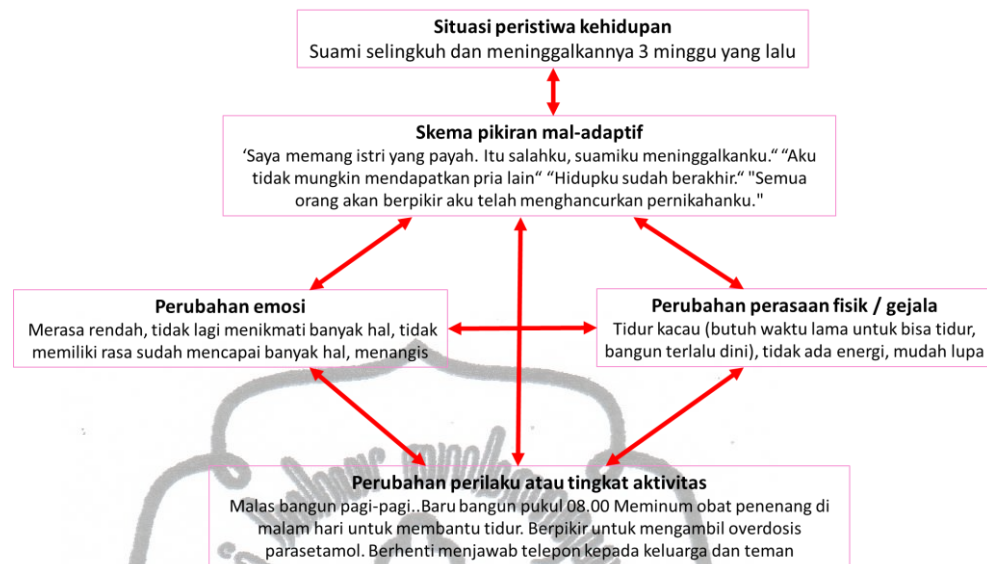
Banyak tradisi meditasi menekankan pentingnya kultivasi regulasi perhatian di awal praktek. Diperlukan kendali perhatian dalam tingkat yang memadai untuk tetap terikat dalam meditasi, dan *meditator* sering melaporkan perbaikan kendali perhatian sejalan dengan berulangnya praktik (Tang *et al*, 2015). Meditasi telah lama dianggap sebagai suatu perubahan kesadaran. Walaupun terdapat banyak bentuk dan praktek berbeda, semuanya berbagi sejumlah fitur yang sama. *Pertama*, input sensoris secara bertahap berkurang dalam keadaan meditatif, menciptakan keadaan yang disebut “ruang isolasi mental.” Bombardir sensoris terus-menerus dalam kehidupan sehari-hari puncaknya diganti dengan keadaan tenang, reseptif nir pertimbangan yang secara sengaja membuang gangguan input baru. *Kedua*, meditasi memerlukan konsentrasi berkelanjutan dan peningkatan kesiagaan [*awareness*] dengan memfokuskan diri pada objek meditasi seperti mantra, ritme nafas, atau sejumlah peristiwa-peristiwa internal dan eksternal. Peningkatan upaya perhatian ini digunakan untuk menyempurnakan penyingkiran informasi pengganggu lainnya. Landasan neurologis perhatian yang diarahkan, disengaja, dan dipertahankan ini yaitu adanya aktivitas jejaring perhatian frontal (Dietrich, 2003).

5. Pendekatan *Mindfulness – Cognitive Based Therapy* terintegrasi Sholat

Dari survei didapatkan bahwa 60 – 80 % pasien dengan gangguan mental, menggunakan keyakinan dan praktik religius / spiritual untuk melakukan koping terhadap permasalahan, rasa frustrasi dan kesulitan sehari-hari mereka (Hefti, 2011; Masters and Spielmans, 2007). Muslim di seluruh dunia dibebani kewajiban melakukan sholat lima kali dalam sehari, dimana cara sholat juga sama serta tidak memerlukan peralatan khusus, serta diawali dengan wudhu (Mohamed *et al*, 2015). Waktu sholat ini mempunyai posisi strategis dalam pengendalian stres, karena stimuli stres terdistribusi dalam waktu terjaga, dan waktu sholat memberikan peluang untuk melakukan perenungan dan melakukan strategi kognitif dalam menghadapi stimuli stresor dan menetralkan strategi kognitif maladaptif menjadi lebih adaptif dan positif. Dalam suatu penelitian, didapatkan bahwa selama terjaga manusia dewasa terpapar sebanyak 4000 lintasan pikiran, dimana sepertiganya berisiko menjadi penyebab stres dan gangguan mental lainnya (Clark and Rhyno, 2005). Terapi kognitif perilaku / *cognitive behavioral therapy* (CBT) merupakan intervensi psikososial singkat berfokus pada masalah yang saat ini dihadapi. Kelebihan metoda ini adalah fokus pada permasalahan terakhir dan relevan dengan klien. Secara mendasar CBT merupakan bentuk edukasi psikologis kepada klien sebagai upaya pencegahan gangguan mental yang melemahkan dalam jangka panjang. CBT mempunyai variasi yang sangat beragam, tetapi secara umum terdapat lima area yang menjadi perhatian: 1) situasi kehidupan yang dihadapi saat ini oleh klien; 2) adanya perubahan pikiran terutama pikiran dalam skema mal-adaptif, seperti munculnya pikiran tidak membantu; 3) perubahan emosi: merasa rendah atau di bawah, tidak lagi dapat menikmati sesuatu; 4) perubahan fisik seperti tidur terganggu, mudah lupa, leher tegang dan kaku; 5) perubahan perilaku atau tingkat aktivitas, seperti menarik diri, malas bangun pagi, menunda-nunda tanggung jawab (Williams and Garland, 2002; Lawlor *et al*, 2018).

Strategi utama dari CBT adalah “memanipulasi” kognitif persepsi terhadap stimuli atau modifikasi perilaku, terutama pada bagaimana seseorang

memandang situasi dalam cara mal-adaptif menjadi cara yang adaptif, sehingga secara tidak langsung akan memodifikasi respons stres, *outcome* lainnya adalah bahwa respons yang sudah termodifikasi tersebut relatif tidak memberikan guncangan pada homeostasis fisiologis tubuh (Pearce *et al*, 2015). CBT didesain untuk membangun seperangkat keterampilan yang meningkatkan kesadaran akan pikiran dan perilaku serta membantu klien memahami bagaimana pikiran dan perilaku tersebut mempengaruhi emosi yang merupakan salah satu respons dari stres. CBT merupakan terapi terstruktur dan dibatasi waktu dan umumnya berlangsung 8 – 25 sesi tergantung pada beratnya gejala. Telah terkumpul banyak bukti bahwa CBT efektif untuk mengatasi berbagai permasalahan psikiatri seperti depresi, anxietas, gangguan kepribadian, penyalahgunaan obat, gangguan makan dan permasalahan dengan pasangan suami istri (Calkins *et al*, 2016; Farmer and Chapman, 2016).



Gambar 2.11 Model lima area dalam *cognitive behavioral therapy* [CBT] (diadaptasi dari William and Garlands, 2002)

Mindfulness sebagaimana menurut penggagasnya Jon Kabat-Zinn, didefinisikan sebagai: "*Mindfulness means paying attention in a particular way: on purpose, in the present moment, and nonjudgmentally*". Sebagian penulis lain mendefinisikan *mindfulness* adalah upaya menjadi sadar terhadap apa yang terjadi, terdapat rasa ingin tahu tentang bagaimana munculnya peristiwa tersebut, kemudian ada upaya secara sadar, mendalam dan langsung dengan penerimaan terhadap peristiwa tersebut, sebuah tindakan observasi partisipatif yang kuat (Crane, 2004). *Mindfulness* secara mendasar berarti "kesadaran akan peristiwa ke peristiwa", definisi lainnya "menjaga kesadaran seseorang pada peristiwa saat ini" (Crane, 2004; Thoma *et al*, 2015; Clark, 2017). Dua prinsip utama dalam *mindfulness* adalah "keterbukaan [*openness*]" dan "penerimaan [*receptiveness*]" terhadap pengalaman saat ini yang sedang / baru saja berlangsung kejadiannya (Campanella *et al*, 2014). Praktik *mindfulness* baku 8 minggu mengajarkan kepada peserta untuk mempraktikkan kesadaran berada dalam suatu momen stimuli, kemudian menyadarkan peserta mengidentifikasi reaksi otomatis dan mengembangkan fikiran reflektif sebagai respons terhadap stimuli peristiwa internal maupun eksternal (Fang *et al*, 2010). Upaya *mindfulness* membuat orang menjadi sadar

dan mengidentifikasi pikiran, perasaan, sensasi tubuh serta mengenalinya di awal stadium sebelum berkembang menjadi berbagai penyakit. Upaya ini membutuhkan latihan, sehingga orang menjadi terampil mengenali, menyadari dan mengelolanya sehingga mencegah sebelum terjadi penyakit (Segal *et al*, 2013).

Kesamaan antara *mindfulness* dengan terapi kognitif perilaku adalah target dari kedua pendekatan ini adalah merubah pikiran dan perilaku dalam skema mal-adaptif menjadi adaptif (Herbert *et al*, 2017). Karena kesamaan dan terdapatnya saling mengisi antara dua pendekatan tersebut, Crane melakukan inovasi dengan mengintegrasikan keduanya menjadi *Mindfulness – cognitive based therapy* (Crane, 2004). Tiga mekanisme kognitif penting dalam pendekatan *mindfulness – cognitive based therapy* yakni: 1) regulasi perhatian dan meta-kesadaran; dalam hal ini klien diinstruksikan untuk melakukan kesadaran akan emosi dan perubahan perilaku atau fisiologis tubuh akibat stimuli peristiwa kehidupan; 2) melakukan penilaian ulang dalam perspektif yang adaptif; 3) melakukan penyelidikan diri tentang peristiwa yang merubah suasana hati dengan siapa, apa peristiwanya, pikiran mal-adaptif apa yang digunakan dan sebagainya (Dahl *et al*, 2015). Emosi terutama marah dan respons maladaptif terhadap stimuli stres, sama-sama mempunyai dampak yang tidak baik bagi kesehatan termasuk penyakit kardiovaskuler (Pimple *et al*, 2015; Maoz *et al*, 2017). Keterampilan yang dibangun dalam *mindfulness*: 1) paparan: yakni kemampuan merasakan nyeri (secara mental) tanpa diiringi reaktivitas emosional berlebih; 2) perubahan kognitif: mengembangkan perspektif pikiran yang *mindful* [penuh kesadaran], dan mampu melihat pikiran mal-adaptif hanya sekedar sebagai pikiran mal-adaptif, tidak sekedar hanya merefleksikan realitas atau keyakinan; 3) manajemen diri: keterampilan untuk melihat dan merespons stimuli stres secara bijak dalam cara pandang yang lebih adaptif; 4) relaksasi merupakan konsekuensi ketika orang sudah dapat melihat dan merespons dengan cara pandang yang adaptif; 5) penerimaan: inti utama perenungan penuh pikiran [*mindfulness*] adalah penerimaan terhadap peristiwa stimuli terakhir sebagai bagian yang wajar

yang dihadapi dalam kehidupan sehari-hari (Crane, 2004). Pelatihan *mindfulness-based cognitive therapy* atau dapat pula disebut *mindfulness-based stress reduction* (disebut *stress reduction* karena tujuannya untuk menurunkan dampak ketidakseimbangan homeostasis akibat stres) tidak saja membutuhkan kepatuhan peserta dalam mengikuti pelatihan, tetapi kepatuhan mereka dalam memonitor diri saat di rumah merupakan hal yang tidak dapat diabaikan (Parsons *et al*, 2017).

Beberapa strategi kognitif berbasis agama Islam berikut dapat dimasukkan dalam upaya melakukan restrukturisasi kognitif. Restrukturisasi kognitif didefinisikan sebagai upaya kognitif untuk memperbaiki atau memperbarui cara pandang terhadap peristiwa hidup yang dihadapi dengan merubah standar harapan atau pola pikir tertentu dengan memperhatikan sisi-sisi kebaikan dari peristiwa yang dihadapi. **Ridha**: hati dalam keadaan lapang terhadap apa saja yang telah Allah takdirkan terjadi [*qadha'*] serta tidak mengharapkan perihnya *qadha'* hilang. Walaupun rasa perih ada, akan tetapi *ridha* membuatnya menjadi ringan karena hati telah tersentuh oleh spirit keyakinan dan *ma'rifat*. Jika *ridha* menjadi kuat, maka akan menghapuskan seluruh rasa perih tersebut. **Sabar**: menahan jiwa dari ketidakpuasan tetapi masih disertai rasa sakit, masih berharap rasa sakit tersebut musnah, dan menahan gerak tubuh dari mengerjakan hal-hal yang merupakan ekspresi dari keluh kesah. **Tawakkal**: menyerahkan kesulitan yang dihadapi kepada Allah, dalam solusinya, mengiringi upaya tindakan-tindakan semaksimal yang dapat dilakukan untuk mengatasi kesulitan tersebut. Dalam penelitian sebelumnya terdapat istilah khusus dalam bahasa Jawa, yakni "*semeleh*" dan "*pasrah*", yang secara substansi makna mempunyai kesamaan dengan istilah *tawakkal* ini. "*Semeleh*" berarti melepaskan diri secara emosional dari permasalahan hidup yang dihadapi, sedangkan "*pasrah*" berarti menyerahkan beban masalah dan solusi masalah kepada Tuhan (belum dipublikasikan). **Ujian**: meyakini bahwa semua peristiwa kehidupan baik yang menyenangkan atau tidak adalah ujian dari Allah, dan meyakini bahwa semua sikap batiniah yang dipilihnya, yakni sabar dan/atau bersyukur mendapatkan pahala yang diyakini diperoleh di

akhirat kelak. **Penebusan dosa:** meyakini bahwa peristiwa kehidupan yang tidak menyenangkan atau kesulitan-kesulitan yang dihadapi adalah sarana yang Allah berikan untuk menebus dosa-dosanya di masa lalu, sehingga memperbesar penerimaan akan kesulitan dan ketidaknyamanan yang dirasakan (Hamdan, 2008; Abdullah *et al*, 2015; Bahari *et al*, 2016). Keyakinan dibalik kesulitan ada kemudahan, sebagaimana kutipan teks berikut: *Ibnu Ad-Dunya dengan sanadnya meriwayatkan dari Ibnu Mas'ud RA yang berkata, "Seandainya kesulitan masuk ke salah satu lubang, kemudahan pasti datang kemudian masuk bersamanya," setelah itu, Abdullah bi Mas'ud membaca firman Allah, "Karena sesungguhnya sesudah kesulitan ada kemudahan. Sesungguhnya sesudah kesulitan ada kemudahan" QS Asy-Syarhu 5 – 6 (Ibnu Rajab, 2012).*

Berdasarkan pertimbangan teoretis dan konseptual tersebut, maka keterampilan yang dibangun dengan pelatihan manajemen stres dengan sholat: 1) mendapatkan keadaan relaks dengan “menikmati wudhu dan sholat”; 2) kesadaran stres melalui kesadaran akan adanya perubahan emosi, perubahan perilaku dan fisiologis yang dirasakan setelah mendapatkan stimuli peristiwa kehidupan tertentu; 3) restrukturisasi kognitif melalui pemahaman *ma'rifatullah*, *ma'rifatunnafs*, memaafkan, mendoakan dan menerima dengan *ridha*; 4) keterampilan mengelola diri agar lebih mampu bijak dalam merespons berdasarkan keyakinan dalam agama Islam, bahwa segala sesuatu yang terjadi berasal dari Allah, mengembalikan semua kepada Allah, serta memohon yang terbaik kepada Allah. Lebih lanjut diformulasikan Lima langkah manajemen stres berbasis sholat tersebut meliputi:

Langkah 1. Kenali perubahan suasana hati

Langkah 2. Catat lebih detil dan analisis

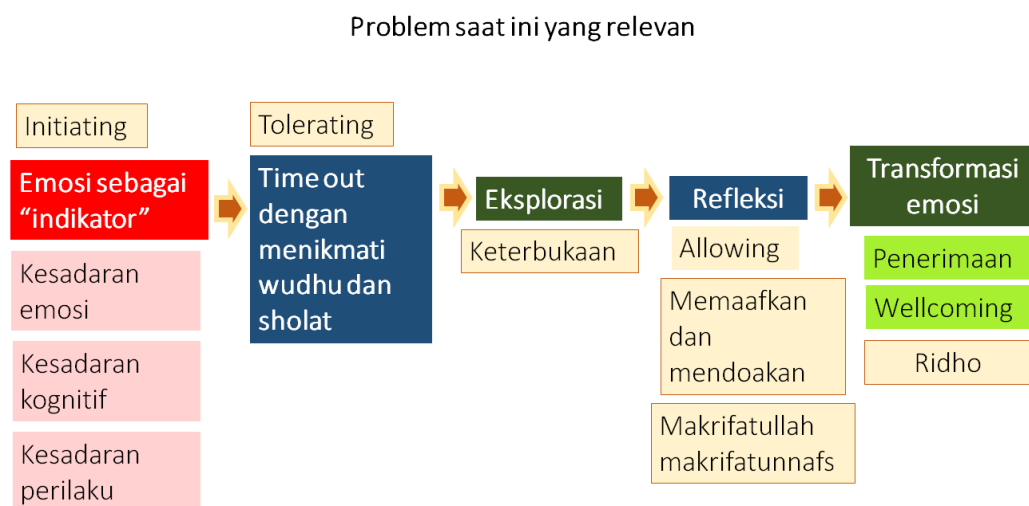
Langkah 3. Upaya rubah suasana hati melalui sholat terdekat

Langkah 4. Nilai ulang tingkat perubahan suasana hati dan dampak pada fisik, perilaku dan emosional

Langkah 5. Nilai penyelesaian masalah dan kepuasan Anda terhadap masalah tersebut

Lebih detail mengenai penerapan dan contoh kasus dapat dilihat di lampiran.

Skema kognitif – perilaku – *mindfulness* yang terintegrasi sholat yang diusulkan didiskripsikan dalam Gambar 2.12 berikut.



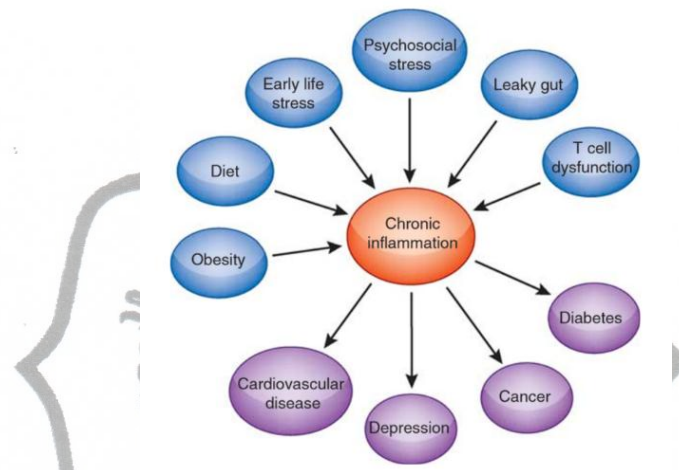
Gambar 2.12 Model skema kognitif – perilaku – *mindfulness* terintegrasi sholat yang dilatihkan kepada subyek penelitian kelompok perlakuan

6. Efek Manajemen Stres dengan Sholat Pada Inflamasi Sistemik

Kronik

Dengan mengaplikasikan pendekatan model teoretis Haroon *et al* (2012), target dari dampak salutogenik dari sholat adalah menurunkan inflamasi derajat rendah kronik, dalam penelitian ini ukurannya adalah hsCRP. Berbagai faktor lingkungan dan biologi yang dapat berkonspirasi mengakibatkan inflamasi kronik, meliputi stres, kegemukan, *intake* diet tidak berimbang, komposisi mikrobiota usus yang terganggu, ketidakseimbangan relative subpopulasi limfosit T meliputi sel Th17 proinflamatori dan *Treg* antiinflamatori. Melalui berbagai penelitian epidemiologik dan mekanistik,

inflamasi kronik saat ini telah diketahui sebagai jalur umum patologis, mempunyai peran pada rentang luas penyakit seperti penyakit kardiovaskuler, diabetes, kanker dan depresi. Strategi yang menarget pada kontributor inflamasi kronik ini merupakan pendekatan penting untuk melakukan tindakan pencegahan dan terapi penyakit tersebut



Gambar 2.13 Faktor-faktor kontributor inflamasi kronik berlarut dan penyakit (Haroon et al, 2012).

Sir Austin Bradford Hill mengajukan kriteria untuk mengajukan argumen sebagai justifikasi atas suatu hipotesis dalam suatu riset. Kriteria tersebut meliputi: kekuatan asosiasi, konsistensi, spesifisitas, rangkaian waktu, gradien biologi, penjelasan logis biologik, koherensi, bukti eksperimental, dan bukti analogi (Morabia, 1991; van Reekum *et al*, 2001; Höfler, 2005). Uraian berikut merupakan aplikasi prinsip epistemologi Hill's *criterion for justification*. Justifikasi teoretis manfaat manajemen stres terintegrasi sholat banyak mengandalkan pada bukti studi dari praktek meditasi, dan pendekatan yang *mindfulness – cognitive based*.

Praktek yoga dapat memodifikasi fisiologi sistem respirasi, kardiovaskuler, saraf otonom, dan saraf pusat (Maxwel, 2009). *Meditator* Raja-yoga lebih dari lima tahun secara signifikan menunjukkan kadar lipid lebih rendah dari pada non *meditator* (Mandape *et al*, 2015). Intervensi teknik

transcendental meditation, selama 15 menit per hari dalam dua bulan pada remaja usia sekolah secara efektif menurunkan tekanan darah dibandingkan kelompok kontrol [$p < 0.03$] (Barnes *et al*, 2001). *Review* religiusitas dan sipiritualitas terhadap penyakit kardiovaskuler menyimpulkan adanya pengaruh positif praktek-praktek religius seperti mengatakan Ave Maria [doa Rosario] di komunitas latin, mantra Budha Tibet [dalam bahasa aslinya], meditasi dan berbagai praktek religius menunjukkan peran dalam memperbaiki fungsi kardiovaskuler dan profil lipid serta modifikasi biomarker inflamasi baik sitokin proinflamasi seperti CRP, IL-6, IFN- γ , TNF- α maupun sitokin antiinflamasi seperti IL-4 dan IL-10 (Lucchese *and* Koenig, 2013; Saatchioglou, 2013; Kox *et al*, 2012). Teknik meditasi secara umum dapat dipertimbangkan dalam praktek klinik untuk menurunkan tekanan darah, juga dilaporkan mampu menurunkan serangan jantung, stroke, dan kematian pada pasien-pasien dengan penyakit kardiovaskuler (Goldstein *et al*, 2012; Schneider *and* Carr, 2014). Landasan neurologis dari meditasi dengan kesehatan kardiovaskuler yakni mPFC (*medial prefrontal cortex*) mempunyai kemampuan menginhibisi amigdala (Shenhav *et al*, 2013). Amigdala mempunyai peran lebih hulu, yakni di atas sistema endokrin dan saraf otonom. Hasil akhir dari semuanya, akan memberikan efeknya pada kejadian inflamasi sistemik kronik.

Qurrata 'aini (terjemahan bebas: penyejuk mata hatiku / kebahagiaan hatiku) dalam hadits riwayat dari Annas bin Malik "*qurrata 'aini*" ada di dalam sholat (Al-Qahthani, 2013), menunjukkan bahwa aktivitas sholat memberikan dampak baik bagi kesehatan mental. Kesehatan mental yang baik mendasari peran sholat dalam memodifikasi penyakit kardiovaskuler melalui modulasi ketidakseimbangan otonomik. Ketidakseimbangan otonomik, ditandai dengan hiperaktivitas sistem saraf simpatis dan hipoaktivitas saraf parasimpatis, berasosiasi dengan penyakit kardiovaskuler. Salah satu indikator ketidakseimbangan otonomik ini adalah penurunan *heart rate variability* [HRV] (Thayer *et al.*, 2009). Di antara struktur anatomi otak yang paling

mempunyai peran penting dalam menjembatani antara aktivitas meditatif dengan aktivitas sistema saraf otonom dan endokrin adalah amigdala dan ACC [*anterior cingulate cortex*]. Studi-studi yang menunjukkan peran bangunan tersebut: 1) meditasi dengan teknik CBCT [*cognitively – based compassion training*] selama 8 minggu menurunkan respons amigdala terhadap stimuli emosional (Desbordes *et al.*, 2012), 2) dorsal dan ventral ACC meningkat selama meditasi, dan berperan dalam mengendalikan sistem saraf otonom [dominansi parasimpatis ditandai dengan HRV frekuensi tinggi (Tang *et al.*, 2009), 3) *power* teta di FCz / ACC berkorelasi dengan peningkatan aktivitas parasimpatis [HRV frekuensi tinggi] menunjukkan adanya perbaikan regulasi sistem saraf otonom oleh sistem midfrontal ventral otak [ACC] (Tang, 2011), 3) bukti struktural: bagian ventral *affective division* [Acad] terkoneksi dengan amigdala, periaqueductal grey, nucleus accumbens, hipotalamus, insula anterior, hippocampus, cortex orbitofrontal serta arus keluar menuju sistem saraf otonom, visceromotor dan endokrin; ACC bagian ventral [afektif] dan komponen genual terkoneksi dengan regio “afektif” seperti amigdala, sedangkan amigdala meregulasi hipotalamus, melalui hipotalamus teregulasi sistem saraf simpatis; inhibisi amigdala oleh mPFC penting untuk memadamkan ketakutan yang dipelajari; aktivitas bagian rostral ACC berdampak menurunkan aktivitas amigdala sehingga menurunkan respons emosional (Etkin *et al.*, 2006; Kubota *et al.*, 2001; Rudebeck *et al.*, 2014); 4) bukti struktural lain: i) persepsi stres tinggi dalam beberapa bulan berkorelasi dengan peningkatan konektivitas fungsional status istirahat amigdala – subgenua ACC pada komunitas dewasa, ii) meditasi *mindfulness* menurunkan volume dan aktivasi amigdala berbasis tugas, iii) berlebihannya konektivitas amigdala dengan ACC, mPFC, hipotalamus, periaqueductal grey dan pontin menunjukkan bukti integrasi pemrosesan stresor dengan pengaturan reaksi stres (Taren *et al.*, 2016), 5) afek positif meningkatkan aktivitas PFC kiri lebih lanjut meningkatkan metabolisme di regio gyrus pre dan *post*-centralis (Davidson and Irwin, 1999), 6) ACC dan insula hemisfer kiri [hemisfer dominan] berperan penting dalam mempertahankan tonus parasimpatis,

sedangkan pada hemisfer homotopik [kanan] berperan dalam mempertahankan tonus dan respons simpatik (Guo *et al.*, 2016). Dari bukti analogi meditasi ini dapat disimpulkan bahwa sholat mengarahkan aktivitas salah satu area otak yaitu ACC yang memiliki konektivitas dengan amigdala, sedangkan amigdala sendiri mempunyai jarak langsung dengan sistem saraf otonom dan endokrin. Jalur-jalur inilah yang menjelaskan mekanisme salutogenik sholat pada kesehatan.

Dalam penelitian ini, ukuran efek salutogenik sholat adalah ukuran inflamasi sistemik hsCRP, sitokin proinflamatori IFN- γ , reaktivitas endotel dengan ICAM-1, stimulator produksi matriks ekstraseluler TGF- β 1, ukuran non molekuler yaitu tingkat stres dan skor risiko kardiovaskuler.

7. *High sensitive C-reactive protein (hs-CRP)* kardiak dan sistemik

Separah dari kejadian infark miokard terjadi pada orang dengan kadar lipid plasma normal. Marker-marker inflamasi menduduki posisi penting dalam memprediksi kejadian kardiovaskuler di masa mendatang, atau merupakan faktor risiko kejadian kardiovaskuler. Diantara biomarker yang berkorelasi kuat dengan kejadian kardiovaskuler di masa mendatang adalah *C-reactive protein*, dan *soluble intercellular adhesion molecule type 1* [s-ICAM1] (Ridker *et al.*, 2000; Ridker, 2001; Libby *et al.*, 2013). Bukti-bukti riset klinis baik berdesain potong lintang, kohor, dan eksperimental menunjukkan bahwa peningkatan minor *C-reactive protein* (CRP) atau disebut *high-sensitive C-reactive protein* [hs-CRP] dalam jangka lama merupakan faktor risiko terjadinya penyakit jantung koroner. *C-reactive protein* merupakan protein inflamasi akut yang meningkat hingga lebih dari 1000 kali di lokasi inflamasi maupun infeksi. *C-reactive protein* utamanya disintesis di hepar, tetapi dapat juga oleh sel otot polos dinding arteri koroner, sel endotel, plak ateroma, limfosit dan adiposit (Sproston and Ashworth, 2018; Castro *et al.*, 2018). Pada keadaan infark miokard dan stroke, CRP merupakan *marker* sederhana dan sensitif dari besarnya respons inflamasi terhadap besarnya jejas jaringan pada arteri koroner maupun arteri serebral (Rana *et al.*, 2018; Milano

et al., 2019). Bentuk monomerik di jaringan berasosiasi dengan sifat proinflamatori dan memicu disfungsi endotel, sedangkan bentuk pentamerik sistemik asli bersifat antiinflamatori dan bersifat protektif terhadap endotel. Kadar estrogen yang memadai berperan dalam men-stabilkan bentuk pentamerik (Di Napoli *et al.*, 2018; McFadyen *et al.*, 2018; Sproston *et al.*, 2018). Bentuk monomer tidak terdeteksi di dalam pembuluh darah yang sehat, tetapi menjadi nyata sejalan dengan perkembangan pembentukan plak aterosklerotik (Badimon *et al.*, 2018).

Tonus parasimpatis kardiak menekan produksi CRP pada individu sehat (Singh *et al.*, 2009; van Ockenburg *et al.*, 2014; Alvarez *et al.*, 2018). CRP dan hs-CRP nama berbeda tetapi merujuk pada protein yang sama, hanya penambahan *high sensitivity* mengindikasikan kemampuan mengidentifikasi keberadaan protein tersebut sampai di bawah kadar 1 mg/L (Tyagi *et al.*, 2019). Hasil pengukuran CRP di atas 10 mg/L umumnya diperlakukan sebagai kondisi inflamasi akut dan dieksklusikan dalam penelitian epidemiologi inflamasi kronik, walaupun peluang pada kelompok wanita dengan BMI > 31 kg/m² mengalami satu waktu dengan kadar CRP-nya di atas 10 mg/L dibandingkan lainnya (Ishii *et al.*, 2012). C-reactive protein (CRP) merupakan protein anggota famili pentaxin, yang khas ditandai dengan bentuk cakram pentamerik. Sintesis CRP terjadi utamanya di hati melalui pengaruh sitokin (dimana yang terpenting salah satunya adalah interleukin-6 [IL-6]) yang dihasilkan dari jaringan yang mengalami inflamasi atau sel-sel inflamatori akibat berbagai rangsangan termasuk salah satunya akibat stres melalui reseptor adrenergic (Panagi *et al.*, 2019). Peningkatan kadar CRP merupakan indikator penting dari peningkatan inflamasi dan disfungsi endotel (Tosu *et al.*, 2014). CRP merupakan *prototype* marker inflamasi, disamping merupakan marker risiko, juga mempunyai peran aktif dalam pembentukan aterosklerosis. CRP terdapat di lesi aterosklerotik dan secara signifikan lebih tinggi pada plak pasien dengan angina tidak stabil dibandingkan dengan angina pectoris stabil. CRP menginduksi sitokin proinflamasi pada sel-sel utama yang terlibat dalam aterosklerosis. Penurunan kadar IL-10 meningkatkan kadar CRP pada pasien

dengan sindrom koroner akut atau gagal jantung kronik yang menjalani hemodialisis, dan kadar CRP maupun IL-10 merupakan prognostic untuk perkembangan dan *outcome* dari sindroma koroner akut (Singh *et al.*, 2006). Kuantifikasi risiko kejadian kardiovaskuler berdasarkan kadar hs-CRP ditunjukkan pada tabel 2.3. Temuan menarik adalah bahwa kadar hs-CRP berkorelasi positif dengan peningkatan risiko kardiovaskuler (Ridker, 2001; Pfützner *and* Forst, 2006). Karenanya skrining hs-CRP dapat digunakan untuk evaluasi intervensi yang ditargetkan sebagai upaya preventif (Zakynthinos *and* Pappa, 2009).

Kadar CRP sirkulasi dapat membantu untuk mengestimasi risiko peristiwa kardiovaskuler terutama pada individu risiko intermediate (Wilson *et al.*, 2008). Meskipun secara umum disimpulkan korelasi positif antara kadar hs-CRP dengan risiko kardiovaskuler, terdapat polimorfisme genetik seperti SNP rs4537545 pada IL6R dan SNP rs1183910 pada HNF1A secara signifikan tidak berhubungan dengan penyakit jantung koroner (Elliot *et al.*, 2009). Peningkatan kadar hs-CRP berkaitan dengan keadaan psikoemosional yang terganggu (Takahashi *et al.*, 2018).

Tabel 2.3 Klasifikasi kadar hs-CRP dikaitkan dengan risiko kardiovaskuler

Kadar hs-CRP	Risiko kardiovaskuler
0 - < 1mg/L	Risiko rendah
1 – 3 mg/L	Risiko sedang
> 3 mg/L	Risiko tinggi
> 10 mg/L	Peningkatan tidak spesifik

(Ridker, 2001; Pfützner *and* Forst, 2006)

Peningkatan kadar hs-CRP berkorelasi dengan tingkat depresi pada penelitian berbasis populasi yang melibatkan 6,126 subjek berusia 45–69 tahun di negara Czech, Eropa timur (Pikhart *et al.*, 2008).

8. *Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1)*

Intercellular adhesion molecule-1 atau CD54 adalah molekul adhesi dengan berat molekul 90 kDa, anggota immunoglobulin [Ig] *superfamily* yang berperan penting dalam merekrut, mengokohkan penahanan dan transmigrasi leukosit keluar dari pembuluh darah menuju jaringan, molekul ini melekatkan interaksi antara leukosit, trombosit, dan endothelium vaskuler. Bangunan molekul ICAM-1 terdiri dari tiga bagian, domain ekstraseluler struktur 5 Ig, domain transmembran dan ekor dalam sitoplasma terdiri dari 28 asam amino. Ekspresi ICAM-1 utamanya diatur dalam cara transkripsional, terutama oleh stimuli inflamatori seperti sitokin IL-1 β , TNF dan lipopolisakarida (Cybulsky *et al.*, 2001; Lawson and Wolf, 2009; Zakynthinos and Pappa, 2009; Woodfin *et al.*, 2016). ICAM-1 dan VCAM-1 mempunyai pola ritmik diurnal, artinya lebih banyak diproduksi di siang hari dibandingkan malam hari (He *et al.*, 2018). Bersama dengan molekul adesi endotel lain seperti VCAM-1 dan/atau E-selectin, ICAM-1 merupakan indikator adanya disfungsi dari NO endotel yang berperan penting dalam menjaga homeostasis vaskuler. Keberadaan molekul adesi ini menunjukkan tingkat infiltrasi leukosit menembus lapisan endotel dan mendukung keadaan proinflamatori serta pertumbuhan plak aterosklerosis (Čejková *et al.*, 2016; Zhang *et al.*, 2018). Sebagian penulis menyebutkan bahwa ICAM-1 dapat dijadikan sebagai marker aktivasi endothelial (Hazarika and Annex, 2017). Pada tikus *double knock out* apo E dan ICAM-1 dengan pemberian diet lemak, secara signifikan tidak terlihat rekrutmen makrofag maupun perkembangan lesi aterosklerotik (Patel *et al.*, 1998; Bourdillon *et al.*, 2000). Pengukuran ekspresi actual dari molekul adhesi seperti ICAM-1 dan VCAM-1 dari endotel sangat sulit dilakukan pada manusia, alternatifnya bentuk soluble dalam sirkulasi yang umumnya dilakukan (Park *et al.*, 2018).

Soluble ICAM-1 [sICAM-1] diidentifikasi dalam serum yang terdiri dari lima domain Ig ekstraseluler dari molekul ICAM-1 yang terikat membran, tetapi tidak memiliki domain transmembran dan sitoplasma (gambar). sICAM-1 dihasilkan oleh berbagai macam sel yang berbeda meliputi HUVEC [*human*

umbilical venule endothelial cells], human saphenous endothelial cells, sel melanoma, sel otot polos aorta manusia, dan berbagai galur sel hematopoietik. sICAM-1 terdapat dalam serum manusia dengan kadar normalnya 100 – 450 ng/ml. Peningkatan kadar sICAM-1 serum didapatkan pada keadaan-keadaan seperti penyakit kardiovaskuler, kanker dan penyakit autoimun. Sebagian studi telah menunjukkan korelasi kadar serum sICAM-1 dengan beratnya penyakit-penyakit tersebut (Lawson *and* Wolf, 2009).

9. Transforming Growth Factor Beta-1 (TGF- β 1)

Kadar TGF- β 1 yang membedakan antara individu normal dengan penderita penyakit jantung koroner adalah 200 ng/L (Chen *et al*, 2014). Belum ada kesepakatan diantara pakar dan bukti eksperimen mengenai peran TGF- β apakah pro-aterogenik atau anti aterogenik. Percobaan pada mencit dalam suatu penelitian meniadakan peran dari TGF- β pada model mencit defisien biglikan, dimana tidak terdapat perbedaan bermakna antara yang tinggi kadar TGF- β dengan yang rendah, keduanya sama-sama terbentuk ateriosklerotik di pembuluh darahnya (Thompson *et al.*, 2018). Kadar TGF- β sirkulasi menurun sejalan dengan berkembangnya ateriosklerosis, demikian juga dengan konsentrasi Treg yang memproduksinya (Taleb, 2016). TGF- β 1 termasuk sitokin yang bersifat anti-aterogenik, karena perannya mempertahankan struktur dinding pembuluh darah dengan menghambat proliferasi dan migrasi sel-sel otot polos vaskuler. Overekspresi TGF- β 1 membatasi pertumbuhan plak serta menstabilkan struktur plak pada mencit defisien-ApoE (Dhaouadi *et al.*, 2014; Ramji *and* Davies, 2015; Tarbit *et al.*, 2019; Mocan *et al.*, 2019). Pendapat lain mengenai peran TGF- β adalah setelah proses ateriosklerosis berkembang, sebagai upaya anti ateriosklerosis, melalui fasilitasi diferensiasi fibroblas menjadi sel otot polos pembuluh darah atau miofibroblast (Tarbit *et al.*, 2019; Mocan *et al.*, 2019). Gangguan *signaling* TGF- β dalam sel T memacu perkembangan ateriosklerosis melalui peningkatan inflamasi dan penurunan kandungan kolagen. Sementara overekspresi TGF- β melemahkan

aterosklerosis, stress oksidatif, inflamasi dan menyetabilkan plak (Buckley *and* Ramji, 2015).

Signaling TGF- β 1 utamanya diperankan oleh endoglin (CD105/ TGF- β receptor III), dimana peningkatan ekspresi endoglin seperti pada keadaan hipertensi, diabetes dan preeklamsia mengakibatkan penurunan signaling TGF- β yang mengakibatkan disfungsi endotel, efek proinflamatori, dan fenotipe plak tidak stabil (Jamkhande *et al.*, 2014). Pada hewan coba mencit, didapatkan bahwa overekspresi TGF- β 1 berhubungan dengan stabilisasi diameter, relatif terjaganya elastin medial, penurunan infiltrasi monosit – makrofag, limfosit T, dan penurunan matriks metalloproteinase-2 dan -9 (Dai *et al.*, 2005). Kadar TGF- β 1 dan TGF- β 2R meningkat di matriks tunika intima, sel-sel otot polos, makrofag dan juga sel-sel endotel. Endoglin [CD 105] mempunyai afinitas tinggi terhadap TGF- β 1, namun agar dapat terikat membutuhkan TGF- β 2R membentuk kompleks reseptor TGF- β . Pada aterosklerosis baik tahap awal maupun lanjut, kadar serum TGF- β 1 dan endoglin menurun, tetapi kadar kompleks CD105/TGF- β 1 tinggi di jaringan yang mengalami lesi aterosklerotik (Piao *and* Tokunaga, 2006). Kondisi sebaliknya bila kadar dalam serum tinggi, menekan pembentukan lesi lipid di aorta (Blobe *et al.*, 2000).

Keadaan hipoksia jaringan, terakumulasi HIF-1 [hypoxia inducible factor-1] dimana salah satu targetnya adalah TGF- β 1 (Paczek *et al.*, 2006).

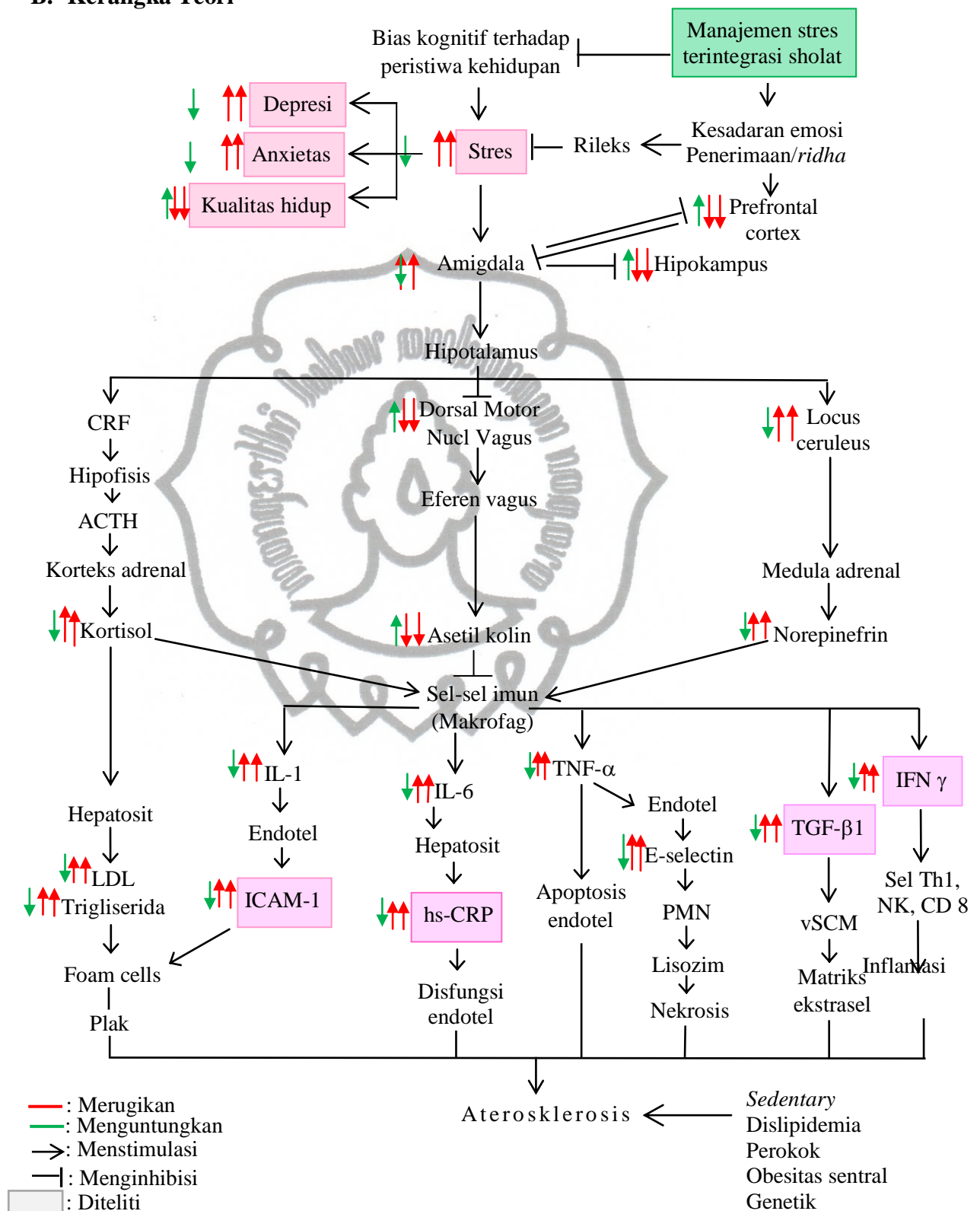
10. Interferon Gamma (IFN- γ)

Interferon- γ diproduksi dari berbagai macam sel imun, merupakan salah satu sitokin yang berperan dalam mengarahkan diferensiasi fenotipe makrofag ke arah proinflamatori (van Tits *et al.*, 2011). Keberadaan IFN- γ merupakan tanda aktivitas sel Th1 bersifat aterogenik bersama dengan TNF- α dengan cara meningkatkan inflamasi (Libby *et al.*, 2013; Wang *et al.*, 2007). Bukti analogis keterlibatan IFN- γ sebagai dampak dari stres emosional adalah pada kasus cardiomiopati takotsubo [jenis cardiomiopati karena faktor emosional]. Pada kasus ini didahului dengan berhamburannya kadar

adrenalin/noradrenalin dalam darah akibat respons stres jalur sistem saraf simpatis, mengakibatkan teraktivasi makrofag tipe-1 [pembangkit inflamasi dari sel Th1] diikuti dengan berhamburannya sitokin-sitokin proinflamasi dari Th1 salah satunya adalah IFN- γ (Wilson *et al.*, 2018).

Interferon- γ dapat menyebabkan reorganisasi sitosekeleton aktin dan tubulin di dalam sel endotel, sehingga dapat membuka *gap* antar sel (Ramji *and* Davies, 2015). Terdapat aktivitas saling inhibisi antara IFN- γ dengan TGF- β , dan TGF- β sendiri bersifat menghambat aktivasi leukosit (Tellides *and* Pober, 2015). IFN- γ mempunyai kemampuan menginduksi proliferasi dan apoptosis *vascular smooth cell muscle* (VSCM) dan ekspansi tunika intima dan efek ini diinhibisi oleh *mammalian target of rapamycin* (mTOR) raptor complex (mTORC)1 (Wang *et al.*, 2007; Nosalski *et al.*, 2017). Keterlibatan imunitas adaptif dalam aterosklerosis ditandai dengan keberadaan sel Th1 yang diinduksi oleh IFN- γ (Packard *and* Libby, 2008).

B. Kerangka Teori



Gambar 2.14 Kerangka teori

1. Uraian Kerangka Teori

Bias kognisi meningkatkan risiko terjadinya stres, depresi, anxietas dan penurunan kualitas hidup. Dalam keadaan stres, daerah sensitif stress *prefrontal cortex* (PFC) akan terdepresi, sementara amigdala teraktivasi. Terdapat hubungan disosiatif antara PFC, hipokampus dengan amigdala, diperantarai oleh *anterior cingulate cortex* [ACC]. Jaras-jaras saraf dari nucleus sentral amigdala menuju locus ceruleus [pusat saraf simpatis], *paraventricular nucleus* dan *dorsal motor nucleus vagus*. Jaras saraf dari amigdala menuju *locus ceruleus* dan *paraventricular nucleus* bersifat aktivisasi, sementara ke *dorsal motor nucleus vagus* bersifat inhibisi. Paraventricular nucleus mengaktifkan sistem endokrin dengan hasil akhir peningkatan produksi kadar kortisol dari korteks glandula adrenal, sementara dari *locus ceruleus*, teraktivasi sistem saraf simpatis, dan dari dorsal motor nucleus vagus terjadi depresi sistem saraf parasimpatis. Kombinasi tiga produk jaras saraf ini mengaktivasi sel-sel imun (makrofag) menghasilkan sitokin-sitokin inflamasi di tahap awal IL-1, IL-6, dan TNF- α . Secara khusus kortisol juga mempengaruhi metabolisme lipid sehingga terjadi dyslipidemia. Dislipidemia dikombinasikan dengan kondisi inflamasi akibat aktivasi sel-sel imun meningkatkan terbentuknya *oxidized* LDL yang difagosit oleh makrofag menjadi sel *foam*. Peran IL-6 mengaktivasi hepatosit agar menghasilkan C-reactive protein yang lebih lanjut meningkatkan reaktivitas endotel. Inflamasi dari jalur IL-1, hsCRP yang terurai dalam bentuk monomer beserta *oxidized* LDL membuat endotel menjadi reaktif sehingga menghasilkan ICAM-1 lebih lanjut mengundang makrofag ke lapisan bawah endotel dan mengakumulasi sel *foam*. Tumor necrosis factor- α menginduksi apoptosis endotel di satu sisi, di sisi lain mengaktifkan endotel menghasilkan faktor adesi E-selectin yang merekrut sel-sel Polymorphonuclear [PMN] dimana lisozim yang dihasilkan mengakibatkan nekrosis.

Rangsangan inflamasi yang berlangsung lama, membuat terekrutnya imunitas adaptif ditandai dengan hadirnya interferon- γ dan

TGF- β . Peran TGF- β 1 mendorong pembentukan matriks ekstraseluler yang dihasilkan oleh *vascular smooth cell muscle*/vSCM. Sedangkan interferon γ berperan dalam merekrut sel Th1, NK cell dan sel T CD8 yang lebih mengekalkan proses inflamasi di lesi aterosklerotik. Manajemen stres terintegrasi sholat meningkatkan kesadaran emosi, restrukturisasi kognitif dan meningkatkan penerimaan dengan sikap *ridha*. Lebih lanjut, keadaan ini akan memperbaiki bias kognisi, meningkatkan kondisi rileks, menurunkan stres, depresi dan anxietas serta meningkatkan kualitas hidup.

