

Mekanisme Penyakit Kardiovaskular Terkait Penuaan

(Mechanisms of Cardiovascular Diseases Related to Aging)

Tia Apriliyani¹, Nur Ainun Oktavia Pusparini¹, Karmilah¹, Zuliyanti Rohmah², Woro Anindito Sri Tunjung³, dan Ardaning Nuriliani^{3*}

¹Program Studi Magister Biologi, Fakultas Biologi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

²Laboratorium Struktur Perkembangan Hewan, Fakultas Biologi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

³Laboratorium Biokimia, Fakultas Biologi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

Penulis Korespondensi: ardaning@ugm.ac.id

Abstract

Aging is a pathophysiological process characterized by a decline in cell and tissue function that leads to an increased risk of aging-related diseases, one of which is cardiovascular disease. This literature review aims to study the mechanism of several cardiovascular diseases such as hypertension, arrhythmia, and stroke. The review data is in the form of secondary data derived from journals and articles without restriction on the year of publication. The databases used are Science direct, google scholar, NCBI, scopus, and the web. The keywords used for searching books, journals, and articles are hypertension, hypertension mechanism, hypertension factor, stroke diseases, stroke mechanisms, risk factors causing stroke, stroke molecular mechanisms, arrhythmia, arrhythmia disease, arrhythmia mechanism, risk factors of arrhythmia, risk factors of arrhythmia. Hypertension is caused by ROS binding to nitric oxide (NO) producing peroxynitrite (ONOO₂) resulting in endothelial dysfunction. Arrhythmias occur due to inflammatory conditions that activate NADPH oxidase leading to the development of chronic atrial fibrillation. Stroke occurs due to narrowing of blood vessels causing accumulation of senescent cells and inducing inflammation and endothelial senescence. Cardiovascular diseases such as hypertension, arrhythmia, and stroke are caused by mechanisms related to aging.

Keywords: *Arrhythmia, Hypertension, Cardiovascular, Stroke*

Abstrak

Penuaan merupakan proses patofisiologis ditandai dengan penurunan fungsi sel dan jaringan yang menyebabkan peningkatan risiko penyakit terkait penuaan, salah satunya penyakit kardiovaskular. Kajian pustaka ini bertujuan untuk mempelajari mekanisme beberapa penyakit kardiovaskular seperti hipertensi, aritmia, dan stroke. Data kajian berupa data sekunder yang berasal dari jurnal dan artikel tanpa batasan tahun terbit. Basis data yang digunakan yaitu *Science direct, google scholar, NCBI, scopus, dan web*. Kata kunci yang digunakan untuk pencarian buku, jurnal, dan artikel adalah hipertensi, *hypertension mechanism, hypertension factor, stroke diseases, stroke mechanisms, risk factor causes stroke, stroke molecular mechanisms, arrhythmia, arrhythmia disease, arrhythmia mechanism, risk factor of arrhythmia, risk factor of arrhythmia*. Hipertensi disebabkan oleh ROS yang mengikat nitrat oksida (NO) menghasilkan peroksinitrit (ONOO₂) sehingga terjadi disfungsi endotel. Aritmia terjadi akibat kondisi inflamasi yang mengaktifasi oksidase NADPH menyebabkan perkembangan fibrilasi atrium kronis. Stroke terjadi akibat penyempitan pembuluh darah yang menyebabkan akumulasi sel senesen dan menginduksi peradangan serta penuaan endotel. Penyakit kardiovaskular seperti hipertensi, aritmia, dan stroke dapat disebabkan oleh mekanisme yang berkaitan dengan penuaan.

Kata Kunci: Aritmia, Hipertensi, Kardiovaskular, Stroke

PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskular atau *cardiovascular disease* adalah penyakit yang berkaitan dengan jantung dan pembuluh darah. Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab kematian nomor satu di dunia. WHO melaporkan bahwa sekitar 27% kematian pada tahun 2019 di dunia disebabkan oleh penyakit kardiovaskular (*World Health Organization*, 2020). Berdasarkan *Global Burden of Disease*, tingkat kematian kardiovaskular menurut usia di Asia Tenggara berkisar antara 124,9 hingga 421,6 per 100.000 pada tahun 2021. Indonesia sendiri menempati peringkat kedua tingkat kematian tertinggi yang disebabkan oleh kardiovaskular (Megan, 2022).

Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab utama kematian global dan merupakan kontributor utama penurunan kualitas hidup. Pada tahun 2021, 20,5 juta orang meninggal karena kardiovaskular, angka yang menyumbang sekitar sepertiga dari seluruh kematian global dan merupakan peningkatan yang signifikan dari 12,1 juta kematian akibat kardiovaskular yang tercatat pada tahun 1990 (*World Heart Federation*, 2023). Penyakit kardiovaskular mencatat korban tahunan global lebih dari 17 juta kematian dan merupakan penyebab kematian paling umum di dunia termasuk Indonesia. Selain itu, penyakit kardiovaskular memberikan dampak beban ekonomi dan kesehatan utama di dunia. Oleh karena itu, penting untuk memahami faktor risiko dan mekanisme terkait penyakit kardiovaskular, terutama hipertensi, aritmia, dan stroke.

Risiko seseorang terserang penyakit kardiovaskular dipengaruhi oleh berbagai faktor, baik faktor yang berasal dari dalam maupun faktor dari luar. Beberapa faktor risiko yang dapat menyebabkan penyakit kardiovaskular meliputi penuaan, gaya hidup, merokok, diet tidak sehat, kegemukan, kurang bergerak, konsumsi alkohol, diabetes melitus, hiperlipidemia, peningkatan kadar LDL (*low-density lipoprotein*), penurunan kadar HDL (*high-density lipoprotein*), dan tekanan darah tinggi (Lawler dan Everett, 2016; Reiner *et al.*, 2019; Shaito *et al.*, 2020). Penuaan menyebabkan kerusakan seluler dan perubahan molekuler, meliputi stres oksidatif, disfungsi mitokondria, dan peradangan kronis, yang berkontribusi pada

perkembangan penyakit kardiovaskular (North dan Sinclair, 2012). Selain itu, proses penuaan berpengaruh terhadap sistem kardiovaskular dan peningkatan risiko gagal jantung karena menyebabkan perubahan struktural dan fungsional pada jantung dan pembuluh darah, termasuk menyebabkan kekakuan arteri, penurunan elastisitas miokardium, dan gangguan fungsi diastolik. Perubahan-perubahan ini mengurangi efisiensi kardiovaskular, meningkatkan beban pada jantung, dan memperbesar risiko berkembangnya gagal jantung, terutama di antara individu lanjut usia (Strait dan Lakatta, 2012).

Beberapa penyakit yang tergolong sebagai penyakit kardiovaskular, diantaranya hipertensi, aritmia, stroke, penyakit pembuluh darah perifer, penyakit jantung koroner, gagal jantung, miokardia, kardiomiopati, dan dislipidemia (Reiner *et al.*, 2019; Shaito *et al.*, 2020). Penyakit kardiovaskular sebagian besar berasal dari disfungsi endotelium vaskular yang kemudian menyebabkan kerusakan organ. Inflamasi menjadi salah satu faktor risiko yang menyebabkan terjadinya disfungsi endotelium vaskular. Selain itu, faktor risiko umum penyakit kardiovaskular, seperti diabetes dan tekanan darah tinggi, dapat mendukung penyakit kardiovaskular melalui perantara inflamasi (Aday dan Ridker, 2018). Dalam kasus aterosklerosis, misalnya, inflamasi dapat menyebabkan gangguan fungsional sel endotel. Disfungsional sel endotel memungkinkan akumulasi partikel LDL di dalam dinding pembuluh darah dan dimodifikasi menjadi LDL teroksidasi. LDL teroksidasi kemudian dapat mengaktifkan sel endotel disfungsional untuk mengekspos adhesi sel yang mengikat dan merekrut leukosit inflamasi (sel T dan monosit) ke dalam ruang subendotelial (Moore dan Tabas, 2011; Shaito *et al.*, 2020).

Leukosit inflamasi ini mengeluarkan interleukin dan sitokin, menghasilkan *spesies oksigen reaktif* (ROS) dan dengan demikian membentuk lingkungan mikro yang meradang di dalam dinding arteri. Lingkungan mikro yang meradang mendorong proliferasi sel otot polos vaskuler, penumpukan matriks, dan deposisi lipid yang mengarah pada pembentukan plak aterosklerotik. Monosit dapat mencapai intima pembuluh darah, berdiferensiasi menjadi makrofag dan menyerap LDL teroksidasi menjadi sel busa.

Penebalan intima bertahap terjadi selama bertahun-tahun dan terus berkembang menyebabkan penurunan total aliran darah ke organ dan akhirnya mengakibatkan penyakit kardiovaskular (Moore dan Tabas, 2011; Douglas dan Channon, 2014; Saleh Al-Shebabi *et al.*, 2016; Martinet *et al.*, 2019; Shaito *et al.*, 2020).

Beberapa penyakit kardiovaskular yang umum di masyarakat adalah hipertensi, aritmia, dan stroke. Hipertensi adalah suatu kondisi kenaikan tekanan darah sistolik mencapai angka ≥ 140 mmHg dan diastolik ≥ 90 mmHg. Aritmia adalah masalah yang berkaitan dengan aktivitas irama abnormal dan kecepatan detak jantung. Stroke adalah penyakit yang terjadi akibat aliran darah ke otak terhenti sehingga otak tidak mendapatkan suplai nutrisi dan oksigen (Yonata dan Pratama, 2016; Rajkumar *et al.*, 2019; NHLBI, 2022). Kajian mengenai pengertian, faktor risiko, gejala, dan mekanisme dari ketiga penyakit tersebut belum banyak dikaji secara komprehensif. Oleh karena itu, pada artikel review ini akan dibahas mengenai hal tersebut pada masing-masing penyakit terkait.

BAHAN DAN METODE

Basis data yang digunakan dalam penelitian ini bersumber dari *Scienccdirect*, *google scholar*, *NCBI*, *scopus*, dan web untuk menemukan artikel dan jurnal. Kata kunci yang digunakan yaitu hipertensi, mekanisme hipertensi, *hypertension mechanism*, *hypertension factor*, *stroke diseases*, *stroke mechanisms*, *risk factor causes stroke*, *stroke molecular mechanisms*, *arrhythmia*, *arrhythmia disease*, *arrhythmia mechanism*, *risk factor of arrhythmia*. Penulis menggunakan sumber pustaka dari tahun 1987 sampai 2023 dari bahasa Inggris dan Indonesia. Sumber data kajian pustaka ini terdiri dari 66 jurnal dan 7 sumber dari website. Pada basis data digunakan total 109 literatur dari jurnal, buku, dan web kemudian diperoleh 84 literatur yang sesuai dengan kriteria

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hipertensi

Hipertensi merupakan penyakit tidak menular (PTM) yang berbahaya (*silent killer*), salah satu faktor utama penyebab penyakit kardiovaskuler seperti serangan jantung, stroke, dan penyakit ginjal. Hipertensi dapat didefinisikan suatu kondisi kenaikan tekanan darah sistolik mencapai angka ≥ 140 mmHg dan diastolik ≥ 90 mmHg (Yonata dan Pratama, 2016; Arum, 2019).

Faktor-faktor yang menyebabkan hipertensi diantaranya faktor genetik dan faktor lingkungan seperti obesitas, stress, konsumsi garam berlebih, merokok, dan alkohol (Yonata dan Pratama, 2016). Arum (2019) menyatakan hipertensi dapat terjadi pada penduduk usia produktif sekitar 15-64 tahun. Hipertensi yang terjadi di usia produktif dapat dipengaruhi oleh faktor seperti obesitas dan konsumsi makanan yang mempunyai kandungan potasium tinggi. Selain itu, Adam (2019) menyatakan faktor determinan yang berkorelasi paling kuat terhadap penyakit hipertensi adalah merokok dan usia. Perilaku merokok dapat dihindari dengan menjaga pola hidup untuk mencegah hipertensi namun usia memang tidak dapat dicegah lagi karena usia berkaitan dengan penuaan (*aging*).

Penelitian Elvira & Anggraini (2019) menunjukkan pertambahan usia berpengaruh terhadap risiko terjadinya hipertensi. Hipertensi dapat disebabkan oleh perubahan struktur pembuluh darah seperti penyempitan lumen, serta dinding pembuluh darah menjadi kaku dan elastisitas berkurang sehingga meningkatkan tekanan darah (Adam, 2019). Penuaan menyebabkan peningkatan peradangan dan stress oksidatif. ROS di dinding pembuluh darah menyebabkan peningkatan inflamasi vascular selama hipertensi yang diinduksi angiotensin II. Stress oksidatif dalam sitoplasma sel endotel vascular memfasilitasi translokasi Nf-jB ke nukleus, NF-jB mendorong transkripsi berbagai macam mediator inflamasi. NF-jB menyebabkan akumulasi sel mononuklear melalui peningkatan regulasi molekul adhesi dan kemokin yang berujung pada disfungsi endotel (Brinkley *et al.* 2009; Donato *et al.*, 2009; Pierce *et al.*, 2009;

Rodriguez-Manas *et al.*, 2009; Crowley, 2014). Disfungsi endotel berperan langsung terhadap peningkatan resistensi pembuluh darah sistemik yang menyebabkan tekanan darah meningkat akibat ketidakseimbangan antara zat vasodilatasi dan vasokonstriksi (Chrissobolis *et al.*, 2011). Disfungsi endotel dapat dikatakan menjadi penyebab patogenesis hipertensi.

Faktor usia yang dapat menyebabkan hipertensi terus dikaji. Wulandari *et al.*, (2023) melakukan penelitian dengan variabel usia dan menyatakan ada hubungan signifikan antara usia terhadap hipertensi. Pertambahan usia dapat meningkatkan penurunan fungsi pada sistem kardiovaskuler yang disebabkan oleh faktor penuaan. Penelitian Wahyuningsih dan Astuti (2013) didapatkan hasil uji statistik *Chi Square* nilai X^2 hitung sebesar 8,132 pada derajat kebebasan 2 dengan taraf signifikansi 0,017 dan p hitung lebih kecil dari 0,05 ($0,017 < 0,05$) sehingga hipotesis faktor umur mempengaruhi terjadinya hipertensi pada usia lanjut diterima. Hartanti dan Mifbakhudin (2015) melakukan penelitian pada petani sawah dengan responden berumur 41-60 tahun dan menunjukkan bahwa ada hubungan yang signifikan antara umur dengan kejadian hipertensi. Beberapa penelitian di atas sejalan dengan Wulandari *et al.* (2023) yang menyatakan seiring peningkatan usia, hipertensi dapat terjadi dan menyebabkan kematian pada seseorang yang menderita hipertensi.

Pertambahan usia akan meningkatkan ROS seperti superoksida (O_2^-). Superoksida (O_2^-) dismutase akan mengikat nitrat oksida (NO) di arteri menghasilkan pembentukan peroksinitrit ($ONOO_2$) yang menyebabkan disfungsi endotel. Disfungsi endotel membuat dinding pembuluh darah arteri menjadi kaku sehingga terjadi kenaikan tekanan darah sistolik dan menyebabkan hipertensi (Szabo' *et al.*, 1996; Van der Loo *et al.*, 2000; Csiszar *et al.*, 2005; Sunarti *et al.*, 2007; Griendling *et al.*, 2021).

Kekakuan pembuluh darah dihasilkan dari remodeling fibrosis dan matriks ekstraseluler (extracellular matrix: ECM). ECM merupakan komponen penting dari jaringan ikat yang mengelilingi sel dan menjaga integritas seluler dan vaskular. ECM berperan dalam mengatur komunikasi antar sel dalam jaringan. ECM mempunyai regulator dalam interaksi antar sel yaitu

transforming growth factor-beta (TGF- β). *TGF- β* dapat memicu berbagai efek di pembuluh darah termasuk modulasi fenotipik sel endotel vascular. Penurunan *TGF- β* menyebabkan penurunan ekspresi elastin, kolagen, dan gen pengikat silang matriks. Penurunan *TGF- β* disebabkan *MiR-181b* menghambat jalur pensinyalan *TGF- β* . *MicroRNA-181b (MiR-181b)* secara langsung menghambat *transforming growth factor-beta induced (TGF- β i)* yang mengkode protein yang berinteraksi dengan kolagen. Adanya gangguan pada *transforming growth factor-beta (TGF- β)* pathway yang terlibat dalam penuaan arteri dan fibrosis vaskuler. Terdapat tiga jenis isoform *TGF- β* yaitu *TGF- β 1*, *TGF- β 2*, dan *TGF- β 3*. *TGF- β 1* sering diregulasi dalam remodeling dan fibrosis ECM sehingga dianggap sebagai pengatur penting ECM. Pada sistem vaskuler, *TGF- β 1* diekspresikan dalam sel endotel, sel otot polos vaskuler, myofibroblast, dan makrofag adventitial. Aktivasi *TGF- β 1* vaskuler dan efektor pensinyalan hilir *small mother against decapentaplegic (SMAD)* meningkatkan sintesis protein ECM seperti fibronectin, kolagen, dan *plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)*. *TGF- β* mengurangi produksi kolagenase dan merangsang ekspresi *tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs)* yang menghasilkan akumulasi matriks berlebih. *TGF- β* signaling sebagian besar terjadi melalui protein sitoplasma dan *SMAD* yang bertranslokasi ke nukleus dan bertindak sebagai faktor transkripsi. *SMAD2* dan *SMAD3* adalah mediator spesifik jalur *TGF β /aktivin*, sedangkan *SMAD7* menghambat pensinyalan *bone morphogenetic protein (BMP)* dan *TGF- β /aktivin*. Aktivasi *SMAD* menghasilkan peningkatan transkripsi banyak gen yang terlibat dalam pembentukan ECM, termasuk fibronectin, prokolagen, *PAI-1*, dan faktor pertumbuhan jaringan ikat *connective tissue growth factor (CTGF)*. Pada sel otot polos pembuluh darah, overekspresi *SMAD7* menghambat fibronectin yang diinduksi *TGF- β* , kolagen, dan produksi *CTGF*. *CTGF* adalah faktor profibrotik yang disekresikan kaya akan sistein 38-kDa yang terlibat dalam proliferasi fibroblast, adhesi seluler, dan sintesis ECM. Pembentukan *PAI-1* berkontribusi terhadap akumulasi protein ECM dan fibrosis jaringan dengan mencegah aktivitas proteolitik jaringan dan mengurangi degradasi kolagen

(Hashimoto *et al.*, 1987; Gibbons *et al.*, 1992; Streuli *et al.*, 1993; Duncan *et al.*, 1999; Douillet *et al.*, 2000; O'Callaghan *et al.*, 2000; Takeshita *et al.*, 2002; Ruperez *et al.*, 2003; Wang *et al.*, 2003; Li *et al.*, 2004; Van Kimmenade *et al.*, 2006; Ruiz-Ortega *et al.*, 2007; Wang *et al.*, 2007; Bigot *et al.*, 2008; Yamamoto *et al.*, 2014; Harvey *et al.*, 2016; Nanoudis *et al.*, 2017; Theret *et al.*, 2020).

Beberapa jurnal yang telah dikaji didapatkan bahwa penambahan usia diiringi dengan peningkatan kadar ROS yang mengikat nitrat oksida (NO) di arteri menghasilkan peroksinitrit (ONOO₂) yang menyebabkan disfungsi endotel. Disfungsi endotel menyebabkan perubahan struktur pembuluh darah seperti penyempitan lumen, serta dinding pembuluh darah menjadi kaku dan elastisitasnya berkurang sehingga meningkatkan tekanan darah.

Aritmia

Aritmia adalah masalah yang berkaitan dengan aktivitas irama abnormal dan kecepatan detak jantung. Jantung bisa berdetak terlalu cepat, terlalu lambat, atau berdetak secara tidak teratur. Biasanya aritmia terjadi dengan beberapa masalah pada jantung yang tiba-tiba muncul, seperti aliran darah yang tidak memadai dari jantung, kekurangan napas, nyeri dada, kelelahan, dan ketidaksadaran. Beberapa jenis aritmia tidak berbahaya, namun beberapa diantaranya mengacu pada gangguan jantung yang dapat menyebabkan kematian jika tidak terdiagnosis dan diobati (Rajkumar *et al.*, 2019; Andika *et al.*, 2021; Khan dan Kim. 2021; Ramasamy *et al.*, 2022).

Aritmia dibedakan menjadi empat jenis aritmia utama, yaitu detak jantung dini, takikardia supraventrikular (fibrilasi atrium), bradiaritmia, dan aritmia ventrikel (Mathunjwa *et al.*, 2021). Detak jantung dini adalah jenis aritmia yang paling umum, aritmia ini tidak berbahaya dan sering tidak menimbulkan gejala apapun (Andika *et al.*, 2021). Takikardia supraventrikular mengacu pada peningkatan denyut jantung dan memiliki implikasi kesehatan yang serius, seperti peningkatan risiko stroke (Mathunjwa *et al.*, 2021). Bradiaritmia terjadi jika detak jantung lebih lambat dari biasanya, sehingga tidak cukup darah yang sampai ke otak. Hal ini dapat menyebabkan penurunan

kesadaran (Andika *et al.*, 2021). Aritmia ventrikel adalah jenis aritmia yang disebabkan oleh detak jantung cepat yang dikenal sebagai takikardia ventrikel, yang diakibatkan oleh impuls listrik abnormal di ventrikel (Mathunjwa *et al.*, 2021).

Aritmia merupakan salah satu penyebab umum kematian klinis mendadak, adalah masalah jantung kronis dan kompleks baik yang muncul secara tiba-tiba maupun sebagai akibat dari penyakit kardiovaskular lainnya. Fibrilasi atrium adalah aritmia jantung yang paling sering terjadi dengan statistik terbaru menunjukkan prevalensi global sebesar 0,51%. Aritmia sering disebabkan oleh penyakit jantung koroner aterosklerotik, kardiomiopati hipertensi, miokarditis, penyakit jantung rematik, hipertiroidisme, atau iskemia (Zhou *et al.*, 2022). Penyebab aritmia dapat berupa miokarditis, hipoksia, atau gangguan elektrolit (Bandyopadhyay *et al.*, 2020).

Secara klinis, aritmia disebabkan sinyal listrik yang mengatur irama detak jantung mengalami gangguan. Aritmia juga dapat terjadi apabila salah satu bagian jantung menghasilkan sinyal listrik, sehingga akan mempengaruhi irama detak jantung (Ramadhan *et al.*, 2018). Fibrosis miokard merupakan salah satu faktor utama yang menyebabkan fibrilasi atrium. Proses fibrilasi atrium mencakup berbagai proses individu dan multifaktorial dengan interaksi rumit yang mendasari antara mediator seluler dan neurohormonal (Sohns dan Marrouche, 2020; Sygitowicz *et al.*, 2021). Pengaruh rangsangan patologis juga menjadi hal penting, mulai dari kerusakan jantung, kelebihan tekanan, kondisi peradangan atau aktivasi neurohormonal, yang mengarah pada berbagai jalur *remodeling*. Jalur-jalur tersebut diantaranya adalah apoptosis, nekrosis, perubahan metabolisme energi, stress oksidatif, proliferasi fibroblast, dan aktivasi matriks ekstraseluler (Schirone *et al.*, 2017; Sygitowicz *et al.*, 2021).

Sejumlah besar studi eksperimental memberikan bukti bahwa sitokin inflamasi dapat secara signifikan meningkatkan risiko aritmia. Hubungan ini dimediasi oleh efek aritmogenik langsung dari sitokin proinflamasi pada sel jantung. Selain itu, sitokin inflamasi dapat mendukung aritmia secara tidak langsung melalui berbagai efek sistemik (Lazzerini *et al.*, 2022). Proses inflamasi

secara signifikan terkait dengan stress oksidatif yang difiksasi oleh infiltrasi miokardium dengan sel inflamasi (misalnya makrofag) yang disertai dengan pelepasan *spesies oksigen reaktif* (ROS) (Sygitowicz *et al.*, 2021; Li *et al.*, 2010). Kondisi inflamasi menyebabkan aktivasi Sistem-Renin-Angiotensin-Aldosteron (RAAS) dan kemudian mengaktivasi oksidase NADPH. Akibatnya proses ini memicu pensinyalan jalur *transforming growth factor-beta* (TGF- β) dan *remodeling* struktural dan elektrik miokardium (Jalife, 2014). Ekspresi yang meningkat kemudian terjadi pada berbagai sitokin inflamasi dan kemokin, seperti *Interleukin-1* (IL-1) dan *Interleukin-6* (IL-6), *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF- α), atau *Monocyte Chemoattractant Protein-1* (MCP-1), dan berakibat pada perkembangan fibrilasi atrium kronis (Hu *et al.*, 2015).

Perkembangan fibrilasi atrium terkait erat dengan usia dan penyakit penyerta, meskipun sepertiga dari fibrilasi atrium dapat berkembang tanpa penyakit penyerta, serta faktor lingkungan dan genetik (Sygitowicz *et al.*, 2021). Seiring bertambahnya usia, kejadian aritmia terus meningkat. Dilaporkan bahwa prevalensi aritmia adalah 0,12-0,16% pada usia di bawah 49 tahun dan 10-17% pada usia 80 tahun atau lebih. Selain itu, karena kompleksitas mekanisme dan keragaman komplikasi sehingga angka penyakit aritmia lebih tinggi pada usia lanjut (Zhang *et al.*, 2021).

Pengobatan aritmia ini sebagian besar bersifat suportif, dengan kontrol kondisi klinis yang mendasarinya, replasi elektrolit, dan terapi antiaritmia farmakologis (Bandyopadhyay *et al.*, 2020). Aritmia dihubungkan dengan morbiditas dan mortalitas yang tinggi di dunia. Adanya aritmia seringkali tidak disadari oleh penderitanya karena aritmia terkadang tidak memiliki gejala apapun dan baru diketahui setelah adanya pemeriksaan pada jantung. Oleh karena itu, pemahaman yang lebih baik mengenai penyakit ini diperlukan untuk dapat membantu meminimalisir seseorang mengalami kematian mendadak akibat aritmia, serta pemeriksaan kesehatan jantung rutin bagi yang memiliki faktor risiko terserang aritmia.

Stroke

Stroke merupakan penyakit kedua yang banyak menyebabkan kematian di dunia. Hampir 15 juta orang setiap tahunnya menderita penyakit ini dan menyebabkan kecacatan jangka panjang pada hampir 0,8 juta orang. Stroke adalah penyakit *cerebrovascular* yang terjadi akibat aliran darah ke otak terhenti sehingga otak tidak mendapatkan suplai nutrisi dan oksigen. Ketika otak tidak mendapatkan suplai nutrisi dan oksigen, sel-sel otak akan mati dan terjadi pendarahan mendadak yang menyebabkan sel otak rusak (Johnson *et al.*, 2016; Wajngarten dan Gisele, 2019; Alkahtani, 2022; NHLBI, 2022).

Penyakit stroke dibedakan menjadi 2 tipe, yaitu stroke iskemik dan stroke hemoragik. Stroke iskemik terjadi ketika aliran darah ke otak mengalami penurunan karena disfungsi pembuluh darah akibat trombotik atau emboli. Disfungsi pembuluh darah biasanya disebabkan oleh arterosklerotik, diseksi arteri, displasia fibromuskular atau peradangan. Sedangkan stroke hemoragik terjadi akibat pembuluh darah yang menuju otak pecah dan menyebabkan pendarahan di daerah parenkima otak dan ruang subarachnoid. Stroke hemoragik dapat mengakibatkan disfungsi neurologis dan penurunan kesadaran secara tiba-tiba (Unnithan *et al.*, 2022). Pasien dengan kondisi stroke hemoragik dianggap memiliki risiko kematian lebih tinggi jika dibandingkan dengan stroke iskemik (Andersen *et al.*, 2009).

Stroke dapat menyerang laki-laki dan perempuan dari segala usia. Pria memiliki risiko menderita stroke lebih tinggi dibandingkan wanita pada usia muda. Pada usia 75 tahun ke atas, peningkatan risiko stroke terjadi pada wanita (Wajngarten dan Gisele, 2019). Berdasarkan data total kasus stroke di dunia, 15% disebabkan oleh hemoragi intraserebral yang dalam seperti pada basal ganglia dan brainstem. Sekitar 20% disebabkan hemoragi intraserebral oleh lesi makrovaskular atau trombosis sinus vena (Murphy dan David, 2020). Penyakit ini mengakibatkan kerusakan otak jangka panjang, kecacatan jangka panjang, atau bahkan kematian (NHLBI, 2022).

Berdasarkan data *Global Stroke Fact Sheet*, pada tahun 2022 risiko terkena stroke meningkat sebesar 50% selama 17 tahun terakhir.

Diperkirakan 1 dari 4 orang di dunia dapat menderita stroke pada berbagai rentang usia (WHO, 2022; WSO, 2022). Di kawasan Asia, Indonesia menempati posisi kedua dibawah Mongolia sebagai negara dengan tingkat kematian tertinggi yang disebabkan oleh stroke dengan persentase 193,3/100.000 orang-tahun (Venketasubramanian, 2017). Angka kematian yang disebabkan oleh stroke sebanyak 138.268 jiwa atau 9,7% dari total kematian. Data terakhir riset Kementerian Kesehatan menunjukkan pada tahun 2018, prevalensi stroke meningkat sekitar 56% atau diperkirakan sekitar 2.120.362 orang. (Kemenkes RI, 2022).

Kurangnya pemahaman masyarakat akan pentingnya skrining kesehatan menjadi salah satu faktor peningkatan stroke. Selain itu, kesalahan informasi terkait penyebab stroke banyak terjadi di masyarakat. Masyarakat menganggap bahwa stroke terjadi pada orang tua dengan usia >50 tahun dengan penyakit bawaan berupa hipertensi. Kondisi hipertensi dianggap menyebabkan penderita mengalami pusing dan hilang kesadaran/ pingsan. Pada saat pingsan, kepala akan terbentur sehingga terjadi gangguan pada otak dan menyebabkan stroke. Faktanya bukan hanya usia dan kondisi hipertensi, beberapa faktor dan mekanisme lain turut berperan sebagai penyebab stroke.

Penyakit stroke dapat disebabkan oleh faktor bawaan/independen (*non-modifiable factors*) dan faktor dependen (*modifiable factors*). Faktor independen berkaitan dengan jenis kelamin, ras dan etnis, serta faktor genetik dapat menyebabkan stroke. Misalnya peningkatan risiko stroke berkaitan dengan polimorfisme genetik umum dan langka seperti gen *tetraspanin 2 (TSPAN2)*, *forkhead box F2 (FOXF2)*, *histone deacetylase 9 (HDAC9)*, dan *zinc finger homeobox 3 (ZFHX3)*. *TSPAN2* mengganggu pembentukan pembuluh darah dan menyebabkan stroke iskemik. *FOXF2* menyebabkan kelainan pada pembuluh darah kecil (*small vessel*) dan pericyte coverage pembuluh otak. *HDAC9* menyebabkan stroke melalui mekanisme aterosklerosis. *ZFHX3* menyebabkan *atrial fibrillation* dan *cardioembolic ischemic stroke*. Resiko stroke juga berkaitan dengan beberapa gen yang terlibat dalam gangguan kronis seperti hipertensi, diabetes, dan fibrilasi atrium

(Boehme *et al.*, 2017; Alkahtani, 2022; Shehjar, 2023).

Faktor dependen (*modifiable factors*) seperti diabetes, hiperlipidemia, obesitas, alkohol, gangguan kardiovaskular, stres, dan apolipoprotein B yang tinggi meningkatkan 90% risiko stroke (Alkahtani, 2022). Faktor dependen ini akan saling berkaitan yang dapat menyebabkan aktivasi beberapa molekul yang mengarah pada penyakit stroke. Misalnya pada kondisi hiperlipidemia dapat meningkatkan potensi stroke yang berkaitan dengan aterosklerosis, trombosis, penurunan sintesis *vascular endothelial growth factor (VEGF)*, dan kerusakan *blood brain barrier (BBB)* (Zechariah *et al.*, 2013; Elali *et al.*, 2014; Alkahtani, 2022).

Hiperlipidemia dapat meningkatkan produksi ROS dan ONOO- melalui beberapa proses seperti *uncoupling endothelial nitric oxide synthase*, mengurangi kadar antioksidan, dan meningkatkan regulasi *activated transcription factor-3 (ATF-3)*. Peningkatan kadar ROS menyebabkan stres oksidatif dan peradangan yang mengganggu permeabilitas *blood brain barrier* melalui aktivasi *calpain-1/2*, *matrix metalloproteinase-2/9*, dan *RhoA*. Kadar ROS tinggi juga akan meningkatkan produksi Ca^{2+} yang menyebabkan pembuluh darah menjadi kaku sehingga mengganggu proses pengiriman darah ke otak (Tang *et al.*, 2006; Zechariah *et al.*, 2013; Elali *et al.*, 2014; Zhao *et al.*, 2017; Alkahtani, 2022).

Stroke juga berkaitan dengan penuaan melalui penumpukan kolesterol, lemak, dan kalsium pada pembuluh darah menyebabkan penyempitan pembuluh darah. Penyempitan pembuluh darah dapat menghambat aliran darah sehingga suplai nutrisi terganggu yang menyebabkan sel senesen. Sel senesen mengekspresikan *senescence associated secretory phenotype (SASP)* yang merupakan faktor proinflamasi. SASP menyebabkan kerusakan pada sel endotel serebral yang menginduksi peradangan dan penuaan endotel (Candelario-Jalil dan Paul, 2020; Finger *et al.*, 2022; Yao *et al.*, 2023).

Berdasarkan kajian jurnal yang telah dilakukan, diketahui bahwa stroke berkaitan dengan kelainan atau kerusakan pembuluh darah yang menyebabkan trombosis dan emboli sehingga menghambat pengiriman darah dari dan ke otak.

KESIMPULAN

Penyakit kardiovaskular merupakan salah satu penyebab kematian tertinggi di Indonesia. Kardiovaskular dapat berupa hipertensi, aritmia, dan stroke. Hipertensi terjadi akibat ROS yang mengikat nitrat oksida (NO) menghasilkan peroksinitrit (ONOO₂) menyebabkan disfungsi endotel. Aritmia terjadi akibat kondisi inflamasi yang mengaktivasi oksidase NADPH menyebabkan perkembangan fibrilasi atrium kronis. Stroke penyempitan pembuluh darah sehingga terjadi akumulasi sel senesen yang menginduksi peradangan dan penuaan endotel.

DAFTAR PUSTAKA

- Adam, L. 2019. Determinan Hipertensi Pada Usia Lanjut. *Jambura Health and Sport Journal*. 1(2). DOI: doi.org/10.37311/jhsj.v1i2.2558
- Aday, A.W. dan Ridker, P. 2018. Antiinflammatory Therapy in CLinical Care: The CANTOS Trial and Beyond. *Front Cardiovascular Med*, 5 (62). DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00062>
- Alkahtani, R. 2022. Molecular Mechanisms Underlying Some Major Common Risk Factor of Stroke, *Heliyon*, 8 (2022). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e10218>
- Andika, G.A., Asep S., Ade Y. 2021. Tatalaksana Aritmia: Fibrilasi Atrial. *Medula*. 11(3): 247-252. DOI: <https://doi.org/10.53089/medula.v11i3.309>
- Andersen, K.K., Tom, S.O., Christian, D., Lars, P.K. 2009. Hemorrhagic and Ishcemic Strokes Compared Stroke Severity, Mortality, and Risk Factors. *American Heart Association*. 40(6): 2068-2072. DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.540112>.
- Arum, Y. T. G. 2019. Hipertensi Pada Penduduk Usia Produktif (15-64 Tahun). *Hygeia Journal of Public Health Research and Development*. 3(3). DOI: doi.org/10.15294/higeia.v3i3.30235
- Bandyopadhyay, D., Tauseef, A., Adrija, H., Manasvi, G., Avash, D., Sandipan, C., Ipsita, P., Neelkumar, P., Birendra, A., Raktim, K.G., Gregg, C.F., Carl, J.L., Srihari, S.N. 2020. COVID-19 Pandemic: Cardiovascular Complications and Future Implications. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 20:311–324. DOI: [DOI.org/10.1007/s40256-020-00420-2](https://doi.org/10.1007/s40256-020-00420-2).
- Bigot, A., Jacquemin, V., Debaq-Chainiaux, F., Butler-Browne, G.S., Toussaint, O., Furling, D., Mouly, V. 2008. Replicative Aging Down-Regulates The Myogenic Regulatory Factors in Human Myoblasts. *Biology of the Cell*. 100:189-199. DOI: <https://doi.org/10.1042/BC20070085>
- Boehme, A.K., Charles, E., dan Mitchell, S.V.E. 2017. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *American Heart Association*, 120(3): 472-495. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308398>
- Brinkley, T. E., Leng, X., Miller, M. E., Kitzman, D. W., Pahor, M., Berry, M. J., Marsh, A. P., Kritchevsky, S. B., Nicklas, B. J. 2009. Chronic Inflammation Is Associated with Low Physical Function in Older Adults Across Multiple Comorbidities. *J. Gerontol. A: Biol. Sci. Med. Sci.* 64: 455–461. DOI: <https://doi.org/10.1093%2Fgerona%2F64n038>
- Candelario-Jalil, E. dan Paul, S. 2020. Impact of Aging and Comorbidities on Ischemic Stroke Outcomes in Preclinical Animal Models: A Translational Perspective. *Exp Neurol*, 335:113494. DOI: <https://doi.org/10.1016%2Fj.expneurol.2020.113494>
- Chrissobolis, S., Miller, A.A., Drummond, G.R., Kemp-Harper, B.K., Sobey, C.G., 2011. Oxidative Stress and Endothelial Dysfunction in Cerebrovascular Disease. *Front.Biosci.* (Landmark Ed.) 16, 1733–1745. DOI: <https://doi.org/10.2741/3816>
- Crowley, D.S. 2013. The Cooperative Roles of Inflammation and Oxidative Stress in the

- Pathogenesis of Hypertension. *Antioxidants & Redox Signaling*. 1-19. DOI: 10.1089/ars.2013.5258
- Csiszar, A., Pacher, P., Kaley, G., Ungvari, Z. 2005. Role of Oxidative and Nitrosative Stress, Longevity Genes and Poly (ADP-ribose) Polymerase in Cardiovascular Dysfunction Associated with Aging. *Curr Vasc Pharmacol*. 3:285–291. DOI: <https://doi.org/10.2174/1570161054368616>
- Donato, A. J., Eskurza, I., Silver, A. E., Levy, A. S., Pierce, G. L., Gates, P. E., Seals, D. R. 2007. Direct Evidence of Endothelial Oxidative Stress with Aging in Humans: Relation to Impaired Endothelium-Dependent Dilation and Upregulation of Nuclear Factor-Kappa B. *Circ. Res*. 100:1659–1666. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.res.0000269183.13937.e8>
- Douglas, G., and Channon, K. M. 2014. The pathogenesis of atherosclerosis. *Medicine*. 42 (9), 480–484. DOI: [10.1016/j.mpmed.2014.06.011](https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2014.06.011).
- Douillet, C.D., Velarde, V., Christopher, J.T., Mayfield, R.K., Trojanowska, M.E., Jaffa, A.A. 2000. Mechanisms By Which Bradykinin Promotes Fibrosis in Vascular Smooth Muscle Cells: Role of TGF-Beta and MAPK. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 279:2829-37. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.2000.279.6.h2829>
- Duncan, M.R., Frazier, K.S., Abramson, S., Williams, S., Klapper, H., Huang, X., Grotendorst, G.R. 1999. Connective Tissue Growth Factor Mediates Transforming Growth Factor Beta-Induced Collagen Synthesis: Down-Regulation By cAMP. *FASEB J*. 13:1774-1786. PMID: 10506580
- Elali, A., Doepfner, T.R., Zechariah, A., Hermann, D.M. 2011. Increased Blood-Brain Barrier Permeability and Brain Edema After Focal Cerebral Ischemia Induced by Hyperlipidemia: Role of Lipid Peroxidation and calpain-1/2, matrix metalloproteinase-2/9, and RhoA overactivation. *Stroke*. 42 (11). DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.615559>
- Elvira, M., Anggraini, N. 2019. Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Hipertensi. *Jurnal Akademika Baiturrahim*. 8(1):78-89. DOI: <http://dx.doi.org/10.36565/jab.v8i1.105>
- Finger, C.E., Ines, M., Antonia, G., Jose F., dan Louise D. 2022. Age-related Immune Alterations and Cerebrovascular Inflammation. *Molecular Psychiatry*, 27 (2). DOI: <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01361-1>
- Gibbons, G.H., Pratt, R.E., Dzau, V.J. 1992. Vascular Smooth Muscle Cell Hypertrophy vs Hyperplasia Autocrine Transforming Growth Factor-Beta 1 Expression Determines Growth Response to Angiotensin II. *J Clin Invest*. 90:456-461. DOI: <https://doi.org/10.1172%2FJCI115881>
- Griendling, K.K., Camargo, L.L., Rios, F.J., Alves-Lopes, R. Montezano, A.C., Touyz, R.M. 2021. Hypertension Compendium: Oxidative Stress and Hypertension. *Circulation Research*. 28:993–1020. DOI: [10.1161/CIRCRESAHA.121.318063](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318063)
- Hartanti, P. M., Mifbakhuddin. 2015. Beberapa faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Hipertensi Pada Petani. *Jurnal Kesehatan Masyarakat Indonesia*. 10(1). DOI: <https://doi.org/10.26714/jkmi.v10i1.2375>
- Harvey, A., Montezano, A.C., Lopes, R.A., Rios, F., Touyz, R.M. 2016. Vascular Fibrosis in Aging and Hypertension: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *Canadian Journal of Cardiology* DOI: [10.1016/j.cjca.2016.02.070](https://doi.org/10.1016/j.cjca.2016.02.070).
- Hashimoto, Y., Kobayashi, A., Yamazaki, N., Sugawara, Y., Takada, Y., Takada, A. 1987. Relationship Between Age and Plasma t-PA, PA-Inhibitor, and PA Activity. *Thromb Res*. 46:625-633. DOI: [https://doi.org/10.1016/0049-3848\(87\)90264-7](https://doi.org/10.1016/0049-3848(87)90264-7)

- Hu, YF, Chen YJ, Lin YJ, Chen SA. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol.* 2015 Apr;12(4):230-43. DOI: [10.1038/nrcardio.2015.2](https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.2). PMID: 25622848.
- Jalife J. 2014. Mechanisms of persistent atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol.* 29(1): 20-7. DOI: [10.1097/HCO.0000000000000027](https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000027). PMID: 24281345.
- Johnson, W., Oyere, O., Mayowa, O., dan Sonal, S. 2016. Stroke: a Global Response is Needed. *Bull World Health Organ*, 94:634–634A. DOI : <https://doi.org/10.2471%2FBLT.16.181636>
- Kemkes RI. 2022. Tingkatkan Kualitas dan Layanan Stroke Lewat Transformasi Kesehatan. <https://sehatnegeriku.kemkes.go.id/baca/rilis-media/20221011/4641254/tingkatan-kualitas-dan-layanan-stroke-lewat-transformasi-kesehatan/>. Diakses pada 21 Mei 2023.
- Khan, M.A., Kim Y. 2021. Cardiac Arrhythmia Disease Classification Using LSTM Deep Learning Approach. *Tech Science Press.* 67(1). DOI: [10.32604/cmc.2021.014682](https://doi.org/10.32604/cmc.2021.014682).
- Lawler, P.R. dan Everett, B.M. 2016. Assessing the Effects of Diet and Behavior on Cardiovascular Disease: The Role of Biomarkers in Understanding Biology and Mechanism. *American Association for Clinical Chemistry.* 62(9): 1169–1171. DOI: [10.1373/clinchem.2016.260448](https://doi.org/10.1373/clinchem.2016.260448).
- Lazzerini, PE., Antonio, A., Mohamed, B., Pier, LC. 2022. Inflammatory Cytokines and Arrhythmias. *Jacc: Basic to Translational Science.* DOI.org/10.1016/j.jacbts.2022.12.004.
- Li, J.H., Huang, X.R., Zhu, H.J., Oldfield, M., Cooper, M., Truong, L.D., Johnson, R.J., Lan, H.Y. 2004. Advanced Glycation End Products Activate Smad Signaling Via TGF-Beta-Dependent and Independent Mechanisms: Implications for Diabetic Renal and Vascular Disease. *FASEB J.* 18:176-178. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.02-1117fje>
- Li J, Solus J, Chen Q, Rho YH, Milne G, Stein CM, Darbar D. Role of inflammation and oxidative stress in atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2010 Apr;7(4):438-44. DOI: [10.1016/j.hrthm.2009.12.009](https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.12.009). PMID: 20153266; PMCID: PMC2843774.
- Martinet, W., Coornaert, I., Puylaert, P., and De Meyer, G. R. Y. 2019. Macrophage Death as a Pharmacological Target in Atherosclerosis. *Front. Pharmacol.* 10. DOI : [10.3389/fphar.2019.00306](https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00306).
- Mathunjwa, Bhekumuzi M., et al., 2021. ECG Arrhythmia Classification by using a Recurrence Plot and Convolutional Neural Network. *Biomedical Signal Processing and Control*, 64. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2020.102262>
- Megan, L., DeCleene, N., Henry D., Valentin F., Catherine OJ., Kate E., George AM., Christian R., Benjamin S., Justine VT., Gregory AR. 2022. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks Collaboration, 1990-2021. *Journal of the American College of Cardiology*, 80(25): 2372-2425, ISSN 0735-1097. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.11.001>.
- Moore, K. J. dan Tabas, I. Macrophages in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Cell.* 145 (3): 341-355. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.04.005>
- Murphy, S. dan David, JW. 2020. Stroke: Causes and Clinical Features. *Medicine*, 48 (9): 561-566. DOI: <https://doi.org/10.1016%2Fj.mpmed.2020.06.002>
- Nanoudis, S., Pikilidou, M., Yavropoulo, M., Zebekakis, P. 2017. The Role of MicroRNAs in Arterial Stiffness and Arterial Calcification. An Update and Review of the Literature. *Frontiers in Genetics.*8(209):1-11. DOI: 10.3389/fgene.2017.00209

- NHLBI. 2022. Stroke: What is Stroke ?. <https://www.nhlbi.nih.gov/health/stroke>. Diakses pada 21 Mei 2023.
- North, B.J. and Sinclair, D.A., 2012. The intersection between aging and cardiovascular disease. *Circulation research*, 110(8), pp.1097-1108. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.246876>.
- O'Callaghan, C.J., Williams, B. 2000. Mechanical Strain-Induced Extracellular Matrix Production by Human Vascular Smooth Muscle Cells: Role of TGF-Beta(1). *Hypertension*. 36(3):319-324. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.hyp.36.3.319>
- Pierce, G. L., Lesniewski, L. A., Lawson, B. R., Beske, S. D., Seals, D. R. 2009. Nuclear Factor- κ B Activation Contributes to Vascular Endothelial Dysfunction Via Oxidative Stress in Overweight/ Obese Middle-Aged and Older Humans. *Circulation*. 119:1284–1292. DOI: <https://doi.org/10.1161/circulationaha.108.8.04294>
- Rajkumar A., Ganesan M., Lavanya R., 2019. Arrhythmia Classification on ECG Using Deep Learning. *International Conference on Advanced Computing & Communication Systems (ICACCS)*. DOI: <https://doi.org/10.1109/ICACCS.2019.8728362>
- Ramadhan, G. T., Adiwijaya, Dody Q. U. 2018. Classification Electrocardiogram Signals on Arrhythmia using Local Features and Support Vector Machine. *e-Proceeding of Engineering*. 5(1): 1787-1792.
- Ramasamy, K., Kiruthika B., Durgadevi V. 2022. Detection of cardiac arrhythmias from ECG signals using FBSE and Jaya optimized ensemble random subspace K-nearest neighbor algorithm. *Biomedical Signal Processing and Control*. 76 (2022) 103654. DOI: doi.org/10.1016/j.bspc.2022.103654.
- Reiner, Z., Laufs, U., Cosentino, F., and Landmesser, U. 2019. The Year in Cardiology 2018: Prevention. *Eur. Heart J.* 40 (4), 336–344. DOI: [10.1093/eurheartj/ehy894](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy894).
- Rodriguez-Manas, L., El-Assar, M., Vallejo, S., Lopez-Doriga, P., Solis, J., Petidier, R., Montes, M., Nevado, J., Castro, M., Gomez-Guerrero, C., Peiro, C., Sanchez-Ferrer, C.F., 2009. Endothelial Dysfunction in Aged Humans is Related with Oxidative Stress and Vascular Inflammation. *Aging Cell* 8, 226–238. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2009.00466.x>
- Ruiz-Ortega, M., Rodriguez-Vita, J., Sanchez-Lopez, E., Carvajal, G., Egido, J. 2007. TGF-Beta Signaling in Vascular Fibrosis. *Cardiovasc Res*. 74(2): 196-206. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2007.02.008>
- Ruperez, M., Lorenzo, O., Blanco-Colio, L.M., Esteban, V., Egido, J., Ruiz-Ortega, M. 2003. Connective Tissue Growth Factor Is a Mediator of Angiotensin II-Induced Fibrosis. *Circulation*, 108(12) :1499-1505. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000089129.51288.ba>
- Shaito, A., Thuan, D.T.B., Phu, H.T. et al., 2020. Herbal Medicine for Cardiovascular Diseases: Efficacy, Mechanism, and Safety. *Frontiers in Pharmacology*. Vol. 11. DOI: [10.3389/fphar.2020.00422](https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00422).
- Saleh Al-Shehabi, T., Iratni, R., and Eid, A. H. 2016. Anti-atherosclerotic plants which modulate the phenotype of vascular smooth muscle cells. *Phytomedicine*. 23 (11), 1068–1081. DOI: [10.1016/j.phymed.2015.10.016](https://doi.org/10.1016/j.phymed.2015.10.016).
- Schirone L, Forte M, Palmerio S, Yee D, Nocella C, Angelini F, Pagano F, Schiavon S, Bordin A, Carrizzo A, Vecchione C, Valenti V, Chimenti I, De Falco E, Sciarretta S, Frati G. A Review of the Molecular Mechanisms Underlying the Development and Progression of Cardiac Remodeling. *Oxid Med Cell Longev*. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/3920195>

- Shehjar, F., Briana, M., Zainab, A.R., Ghaith, A.B., Antonisany, W.J., Ahmed, N., Reetika, M., Zahoor, A.S. 2023. Stroke: Molecular Mechanisms and Therapies: Update on Recent Development. *Neurochemistry International*, 162 (2023) 105458. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2022.105458>
- Sohns, C., Marrouche, N.F. 2020. Atrial Fibrillation and Cardiac Fibrosis. *Eur. Heart J.* 41(10): 1123-1131. DOI: doi.org/10.1093/eurheartj/ehz786.
- Strait, J.B. and Lakatta, E.G., 2012. Aging-associated cardiovascular changes and their relationship to heart failure. *Heart failure clinics*, 8(1), pp.143-164. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2011.08.011>.
- Streuli, C.H., Schmidhauser, C., Kobrin, M., Bissell, M.J., Derynck, R. 1993. Extracellular Matrix Regulates Expression of the TGF- β 1 Gene. *The Journal of Cell Biology*. DOI: 120:253-260. <https://doi.org/10.1083/jcb.120.1.253>
- Sunarti, Aside, A.H., Hakimi, M., Sofro, A.S.M. 2007. Hubungan Antara Homosistein dan Nitrit Oksida pada Hipertensi Esensial di Jawa Tengah, Indonesia. *Berita Kedokteran Masyarakat*. 23(2):58-63. DOI: <https://doi.org/10.22146/bkm.3625>
- Sygitowicz, G., Agata M. J., Dariusz S. 2021. A Review of the Molecular Mechanisms Underlying Cardiac Fibrosis and Atrial Fibrillation. *Journal of Clinical Medicine*. 10(4430): 1-18. DOI: doi.org/10.3390/jcm10194430.
- Szabo, C., Zingarelli, B., O'Connor, M., Salzman A.L. 1996. DNA Strand Breakage, Activation of Poly (ADP-Ribose) Synthetase, and Cellular Energy Depletion Are Involved in The Cytotoxicity of Macrophages and Smooth Muscle Cells Exposed to Peroxynitrite. *Proc Natl Acad Sci USA*. 93(5): 1753-1758. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.93.5.1753>
- Tang, F.T., Chen, S.R., Wu, X.Q., Wang, T.Q., Chen, J.W., Li, J., Bao, L.P., Huang, H.Q., Liu P.Q. 2006. Hypercholesterolemia Accelerates Vascular Calcification Induced by Excessive Vitamin D Via Oxidative Stress. *Calcif. Tissue Int.* 79 (5). DOI: <https://doi.org/10.1007/s00223-006-0004-8>
- Takeshita, K., Yamamoto, K., Ito, M., Kondo, T., Matsushita, T., Hirai, M., Kojima, T., Nishimura, M., Nabeshima, Y., Loskutoff, D.J., Saito, H., Murohara, T. 2002. Increased Expression Of Plasminogen Activator Inhibitor-1 with Fibrin Deposition in A Murine Model of Aging, "Klotho" Mouse. *Semin Thromb Hemost.* 28:545-554. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00223-006-0004-8>
- Theret, N., Jérôme, F., Hodgkinson, A., Boutillier, P., Vignet, P., Radulescu, O. 2020. Integrative models for TGF- β Signaling and Extracellular Matrix. *Extracellular Matrix Omics*. 7:1-22. DOI: http://dx.doi.org/10.1007/978-3-030-58330-9_10
- Unnithan, AK., Joe, MD., dan Parth, M. Hemorrhagic Stroke. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559173/#:~:text=type%20of%20stroke,-.Hemorrhagic%20stroke%20is%20due%20to%20bleeding%20into%20the%20brain%20by,bleeding%20into%20the%20subarachnoid%20space>. Diakses pada 21 Mei 2023.
- Van der Loo, B., Labugger, R., Skepper, J.N., Bachschmid, M., Kilo, J., Powell, J.M., Palacios-Callender, M., Erusalimsky, J.D., Quaschnig, T., Malinski, T., Gygi, D., Ullrich, V., Lüscher, T.F. 2000. Enhanced Peroxynitrite Formation is Associated with Vascular Aging. *J Exp Med*. 192(12):1731-1744. DOI: [10.1084/jem.192.12.1731](https://doi.org/10.1084/jem.192.12.1731).
- Van Kimmenade, R.R., Januzzi, J.L., Ellinor, P.T., Sharma, U.C., Bakker, J.A., Low, A.F., Martinez, A., Crijns, H.J., MacRae, C.A., Menheere, P.P. 2006. Utility Of Amino-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide, Galectin-3, and Apelin for The Evaluation of Patients with Acute Heart Failure. *J Am Coll*

- Cardiol.* 48(6) :1217-1224. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.03.061>
- Venketasubramanian N, Yoon BW, Pandian J, Navarro JC. 2017. Stroke Epidemiology in South, East, and South-East Asia: A Review. *J Stroke.* 19(3): 286-294. DOI: [10.5853/jos.2017.00234](https://doi.org/10.5853/jos.2017.00234).
- Wahyuningsih, Astuti, E. 2013. Faktor Yang Mempengaruhi Hipertensi Pada Usia Lanjut. *Jurnal Ners dan Kebidanan Indonesia.* 1(3):71-75. DOI: [http://dx.doi.org/10.21927/jnki.2013.1\(3\).71-75](http://dx.doi.org/10.21927/jnki.2013.1(3).71-75)
- Wajngarten, M. dan Gisele, S.S. 2019. Hypertension and Stroke: Update on Treatment. *Eur Cardiol*, 14(2): 111-115. DOI: <https://doi.org/10.15420%2Fecr.2019.11.1>
- Wang, M., Takagi, G., Asai, K., Resuello, R.G., Natividad, F.F., Vatner, D.E., Vatner, S.F., Lakatta, E.G. 2003. Aging Increases Aortic MMP-2 Activity and Angiotensin II in Nonhuman Primates. *Hypertension.* 41:1308-1316. DOI: [10.1161/01.HYP.0000073843.56046.45](https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000073843.56046.45).
- Wang, M., Zhang, J., Jiang, L.Q., Spinetti, G., Pintus, G., Monticone, R., Kolodgie, F.D., Virmani, R., Lakatta, E.G. 2007. Proinflammatory Profile within the Grossly Normal Aged Human Aortic Wall. *Hypertension.* 50:219-227. DOI: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.089409](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.089409).
- World Health Organization (WHO). 2020. The Top 10 Causes of Death. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Diakses pada 28 Mei 2023.
- World Heart Federation 2023: Confronting the World's Number One Killer. Geneva, Switzerland. World Heart Federation.
- World Stroke Organization (WSO). 2022. Global Stroke Fact Sheet 2022. https://www.world-stroke.org/assets/downloads/WSO_Global_Stroke_Fact_Sheet.pdf. Diakses pada 16 Juni 2023.
- Wulandari, F. W., Ekawati, D., Harokan, A., Murni, N. S. 2023. Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Kejadian Hipertensi. *Jurnal 'Aisyiyah Palembang.* 8(1). <https://jurnal.stikes-aisyiyah-palembang.ac.id/index.php/JAM/article/view/663/461>
- Yamamoto, K., Takeshita, K., Saito, H. 2014. Plasminogen Activator Inhibitor-1 in Aging. *Semin Thromb Hemost.* 40:652-659. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0034-1384635>
- Yao, Z., Jin, J., Yaxin, J., Yong, L. 2023. Aging-related Genes Revealed Neuroinflammatory Mechanisms in Ischemic Stroke by Bioinformatics. *Heliyon*, e21071 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e21071>
- Yonata, A., Pratama, A. S. P. 2016. Hipertensi sebagai Faktor Pencetus Terjadinya Stroke. *Majority.* 5(3). <http://repository.lppm.unila.ac.id/22420/1/030-1579-1-PB.pdf>
- Zechariah, A., Elali, A., Hagemann, N., Jin, F., Doepfner, T.R., Helfrich, I. 2013. Hyperlipidemia Attenuates Vascular Endothelial Growth Factor-induced Angiogenesis, Impairs Cerebral Blood Flow, and Disturbs Stroke Recovery Via Decreased Pericyte Coverage of Brain Endothelial Cells. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* 33(7): 1561-1567. DOI: <https://doi.org/10.1161/atvbaha.112.300749>
- Zhang, Y., Zhang, S., Li, B. et al., 2021. Gut Microbiota Dysbiosis Promotes Age-Related Atrial Fibrillation by Lipopolysaccharide and Glucose-Induced Activation of NLRP3-inflammasome. *European Society of Cardiology.* 118(2022). 785-797. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab114>
- Zhao, X.S., Wu, Q., Peng, J., Pan, L.H., Ren, Z., Liu, H.T., Jiang, Z.S., Wang, G.X., Tang, Z.H. Liu, L.S. 2017. Hyperlipidemia-induced Apoptosis of Hippocampal Neurons in apoE(-/-) Mice may be Associated with Increased PCSK9 Expression. *Mol. Med.*

Rep. 15 (2): 712–718. DOI:
<https://doi.org/10.3892%2Fmmr.2016.6055>

Zhou, Y., Wendong, S., Xinai, Z., Jiayu, LV.,
Ruxio, L. 2022. Roles and Mechanisms of

Quercetin on Cardiac Arrhythmia: A
Review. *Biomedicine and Pharmacotherapy*.
DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113447>