

00.12.2011
F...
A

DISERTASI

KADAR ox-LDL, hs-CRP, VCAM-1, hs-IL-6 DAN FIBRINOGEN SEBAGAI MARKA PROGNOSIS INFARK MIOKARD AKUT

Suatu Pendekatan Patobiologi Molekular



UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA

MOCHAMMAD FATHONI

**PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2004**

KADAR ox-LDL, hs-CRP, VCAM-1, hs-IL-6 DAN FIBRINOGEN SEBAGAI MARKA PROGNOSIS INFARK MIOKARD AKUT

Suatu Pendekatan Patobiologi Molekular

DISERTASI

**Untuk memperoleh Gelar Doktor
dalam Program Studi Ilmu Kedokteran
Pada Program Pascasarjana Universitas Airlangga
Telah dipertahankan di hadapan
Panitia Ujian Doktor Terbuka
Pada hari : Selasa
Tanggal : 8 Juni 2004
Pukul 10.⁰⁰ WIB**

Oleh :


**MOHAMMAD FATHONI
NIM. 099712373 D**

LEMBAR PENGESAHAN

DISERTASI INI TELAH DISETUJUI


Tanggal : 25 Mei 2004

**Oleh :
Promotor**



**Prof. Dr. H. Askandar Tjokroprawiro, dr, SpPD, KEMD
NIP 130 238 887**

Ko Promotor



**Prof. R.P. Pramono Hadi Prabowo, dr, SpPD, SpJP(K)
NIP 130 220 4 130 220 486**

Telah diuji pada Ujian Doktor Tahap I (Tertutup)

Tanggal : 20 April 2004

PANITIA PENGUJI DISERTASI

Ketua : Prof. Dr. Marsetio Donosepoetro, dr, SpPK
Anggota : Prof. Dr.H. Askandar Tjoktprawiro, dr, SpPD, KEMD
Anggota : Prof. H. R. Pramonohadi Prabowo, dr, SpPD, SpJP(K)
Prof. H. Purnomo Suryohudoyo, dr
Prof. Dr. Marsetio Donosepoetro, dr, SpPK
Prof. Dr. Hendromartono, dr, SpPD,KEMD
Prof. Dr.H. Idris Idham, dr, SpJP (K),FESC,FACC
Prof. H. Rachmat Santoso, dr, SpPA

Ditetapkan dengan Surat Keputusan
Rektor Universitas Airlangga
Nomor : 1456/ 303.4/PP/2004
Tanggal : 14 April 2004

Bismillahir rohmaanir rohiim

“ Bacalah dengan nama Tuhanmu yang menciptakan insan dari segumpal darah. Bacalah dan Tuhanmulah yang Maha Pemurah, yang mengajarkan kepada manusia dengan pena, yang mengajarkan kepada manusia apa yang tidak diketahuinya. Ketahuilah : Sesungguhnya manusia itu suka melampaui batas, karena ia melihat dirinya serba cukup. Sesungguhnya kepada Tuhanmulah tempat kembali “ (Q.S Al Alaq ayat 1 – 8)

Winners are problems as challenge, losers are burden

Orang- orang yang sukses menghadapi masalah sebagai tantangan,
Orang- orang yang gagal menghadapi masalah sebagai beban.

Winners are non- conformists, losers conformists

Orang- orang yang sukses berpendirian teguh,
Orang- orang yang gagal mudah goyah dan putus asa.

Dengan mengucap syukur kepada Allah SWT. yang telah memberikan rohmat, taufiq dan hidayah Nya,

karya ilmiah ini kupersembahkan kepada Allah yang telah memberi kesempatan kepada diriku untuk mengarungi sejengkal lautan ilmu.

Karya ilmiah ini kupersembahkan pula kepada Almamater, Guruguruku, Senioruku, Agama , Nusa dan Bangsa.

Tak lupa kupersembahkan pula khususnya kepada istriku Dwi Martini, anak- anakku Ira, Anam, Riza dan Nisa, serta cucu- cucuku Amara, Sophie, Mayes dan Zen.

Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan bimbingan kepadaku sekeluarga dalam menambah ilmu, iman dan taqwaku.

Amien yaa Robbal ' alamin.

UCAPAN TERIMA KASIH

Segala puji dan syukur saya panjatkan kehadiran Allah Yang Maha Pemurah lagi Maha Penyayang atas segala limpahan taufik hidayah-Nya, saya mendapat kekuatan, kesabaran, keteguhan dan petunjuk untuk menyelesaikan penelitian dan penulisan disertasi ini. Banyak tantangan dan hambatan saya alami dalam menyelesaikan disertasi ini, namun berkat bantuan, bimbingan, saran dan dorongan semangat dari berbagai pihak, segala tantangan dan hambatan tersebut dapat di atasi. Untuk itu dengan segala kerendahan hati, perkenankan saya menghaturkan terima kasih yang tulus dan tak terhingga kepada yang terhormat :

Prof.Dr.El Askandar Tjokroprawiro, dr, SpPD, KEMD, atas kesediaan beliau menjadi promotor, di tengah kesibukan yang begitu padat, beliau masih berkenan meluangkan waktu untuk membimbing, memberi petunjuk dan dengan penuh perhatian serta kesabaran telah mendorong saya untuk menekuni ilmu sebagai sarana ibadah kepada Allah SWT. dan pengabdian kepada sesama umat manusia. Beliau pula yang menumbuhkan rasa percaya diri dan semangat dalam menggeluti perkembangan ilmu pengetahuan yang saya tekuni selama pendidikan di Program Pascasarjana S-3 Universitas Airlangga. Beliau telah banyak membantu berbagai fasilitas yang saya perlukan untuk menyelesaikan penelitian dan penulisan disertasi ini.

Prof.H.R. Pramonohadi Prabowo, dr, SpPD, SpJP(K) atas kesediaan beliau menjadi ko- promotor. Beliau telah banyak memberikan berbagai perkembangan ilmu penyakit jantung khususnya atero sklerosis dan infark miokard. Di tengah kesibukan yang padat beliau masih berkenan meluangkan waktu untuk membimbing dan mengarahkan penelitian yang saya lakukan dan memberikan bimbingan untuk memecahkan masalah yang timbul serta memberikan arah dan cara membahas untuk penyelesaian disertasi ini sampai selesainya penulisan disertasi ini.

Prof.H. Purnomo Suryohudoyo, dr atas bantuan dan bimbingannya khususnya bidang biokimia molekular. Dengan penuh kesabaran dan ketelitian beliau berkenan meluangkan waktu untuk membimbing dan mengarahkan penelitian yang saya lakukan dan memberikan bimbingan untuk memecahkan masalah yang timbul serta memberikan arah dan cara membahas untuk penyelesaian disertasi ini sampai selesainya penulisan disertasi ini.

Prof.Dr. Marsetio Donosepoetro, dr, SpPK, atas bantuan dan bimbingannya khususnya di bidang patologi klinik khususnya disfungsi endothel serta pengarahan pemeriksaan laboratorium patologi klinik yang sangat berguna bagi penyelesaian penelitian serta penulisan disertasi ini.

Perkenankan pula saya mengucapkan terima kasih kepada :

Rektor Universitas Airlangga **Prof.Dr.H. Med. Puruhito, dr, SpBTV** dan mantan Rektor **Prof. H. Soedarto, dr, DTM&H, PhD** yang telah memberi ijin dan kesempatan kepada saya untuk mengikuti pendidikan program doktor di Program Pascasarjana Universitas Airlangga.

Direktur Program Pascasarjana Universitas Airlangga **Prof.Dr.H. Muhammad Amin, dr, SpP(K)** dan mantan Direktur Program Pascasarjana Universitas Airlangga **Prof.Dr.H. Soedijono Tirtowidardjo, dr, SpTHT** beserta seluruh pimpinan Program Pascasarjana atas kesempatan yang diberikan kepada saya menjadi mahasiswa program doktor sampai selesai.

Prof.Dr. Juliati Hood Alsagaff, dr, MS, SpPA, FIAC, Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran S-3 Pascasarjana Universitas Airlangga, yang telah membimbing dan membantu kelancaran proses pendidikan dan ujian sehingga dapat menyelesaikan program doktor.

Rektor Universitas Sebelas Maret Surakarta **Dr.H. Muhammad Syamsul Hadi, dr, SpKJ(K)** serta mantan Rektor Universitas Sebelas Maret Surakarta **Prof. Haris Mujiman, Drs, MA, PhD** yang telah memberikan ijin dan kesempatan serta bantuan kepada saya untuk mengikuti pendidikan program pascasarjana S-3 Universitas Airlangga Surabaya .

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta **Dr.H. A.A Soebiyanto dr, MS**, serta mantan Dekan **H. Admadi Soeroso, dr, SpM, MARS**, yang telah memberikan ijin dan kesempatan serta bantuan untuk mengikuti pendidikan program doktor di Universitas Airlangga hingga selesai.

Direktur RSUD Dr. Moewardi Surakarta, **Mardiyatmo dr, Sp.R**, serta mantan direktur **H. Sardjana, dr, MARS** beserta semua wakil direktur atas ijin dan kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pascasarjana S-3, Universitas Airlangga, serta ijin menggunakan fasilitas rumah sakit dalam rangka melakukan penelitian disertasi.

Ucapan terima kasih juga saya sampaikan kepada staf pengajar Program Pascasarjana Universitas Airlangga : **Prof. H. Bambang Rahino Setokoesoemo, dr, Prof.Dr. H Josef Glinka, SVD, Prof. Dr. Kuento Wibisono Siswomihardjo, Prof. Eddy Pranowo, dr, MPH (Alm), Prof. Purnomo Suryohudoyo, dr, Prof. Dr. R Pitono Soeparto, dr, SpA(K), Prof. Dr. Suhartono Taat Putra, dr, SPA,MS, Prof. Dr. Putu Gede Kouthen, dr, SpPD, Fuad Amsyari, dr, MPH, PhD, Prof. Dr. M. Zaiuddin, Apt, Siti Pariyani, dr, MSc, MS, PhD, Widodo J Pudjirahardjo, dr, MS, MPH, Dr.PH, Dr. FM Yudayana, dr, SpPK, Prof. Dr. Soetandiyo Wignyosoebroto, MPA**, yang telah memberikan kuliah, diskusi dan tugas-tugas dalam rangka pendidikan Program Pascasarjana S-3 semester I, II dan III.

Ucapan terimakasih juga saya sampaikan kepada **Widodo J Pudjirahardjo, dr, MS, MPH, Dr.PH** yang banyak memberikan bimbingan, konsultasi serta pengarahan metodologi penelitian dan analisis statistik sehingga penelitian ini dapat diselesaikan. Juga kepada **Prof. Dr. Suhartono Taat Putra, dr, SPA, MS**, yang telah banyak memberikan pengarahan dan dorongan moral bagi saya untuk menyelesaikan disertasi ini.

Secara khusus terima kasih yang tulus saya sampaikan kepada teman sejawat mahasiswa S-3 Program Pascasarjana Universitas Airlangga angkatan 1997 / 1998, terutama kepada **Dr. Elyana Asnar STP, dr, Prof. Dr. H. Rochmad Romdhoni, dr, SpJP (K),FIHA, Prof. Dr. H. Idris Idham, dr, SpJp (K),FIHA, FESC, FACC** dan

teman sejawat dari Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta, atas kerjasama, pengertian serta dorongan moral yang telah saya terima dengan senang hati dan ikhlas, sehingga tercapainya keberhasilan saya dalam menyelesaikan disertasi ini.

Kepada Direktur RS. PKU Muhammadiyah Surakarta, RS. Islam Kustati, RS. Islam Surakarta, RS. Dr. Oen I, RS. Dr. Oen II, RS. Brayat Minulya, RS. Panti Waluyo yang telah memperkenankan saya untuk mengadakan penelitian dan menggunakan fasilitas yang saya perlukan, beserta seluruh paramedis dan analis laboratorium yang telah membantu saya dalam melaksanakan penelitian dan penyelesaian disertasi.

Khususnya kepada sejawat-sejawat kami yang saya cintai, **KRT. Paul Hardjono, dr, SpJP, Nugroho HS, dr, SpJP, H Trisulo Wasyanto, dr, SpJP** serta **Ninik Purwaningtyas, dr, SpJP**, yang telah bersedia dengan tulus ikhlas menggantikan tugas saya di Laboratorium Kardiologi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta dan Rumah Sakit di Surakarta serta semua tenaga paramedis yang telah membantu merawat serta menangani pasien saya di rumah sakit yang menjadi sampel penelitian saya, saya ucapkan banyak terima kasih. Tak lupa pula saya sampaikan terima kasih atas dorongan moral serta kesediaannya untuk memahami kesibukan saya, yang semuanya membantu lancarnya tugas saya untuk menyelesaikan disertasi ini.

Kepada seluruh pimpinan dan staf laboratorium Prodia Surakarta dan laboratorium Prodia Pusat Jakarta, khususnya **Tommy Heryanto, Drs. Apth, Sdri. Dessy Analist**, yang telah membantu lancarnya pemeriksaan sampel penelitian serta pengolahan data sampel, saya ucapkan banyak terimakasih.

Kepada kedua orangtua saya, **almarhum bapak H. Mundjiat Mochammadie dan almarhumah ibu Hj. Mahdomah Masyhud** yang telah memelihara, membesarkan dan mendidik saya dengan penuh kasih sayang demi melaksanakan amanah dan perintah Allah SWT, saya menghaturkan terimakasih dengan hati yang tulus dan mendalam. Semoga mereka khusnul khotimah dan Allah

SWT memberikan ampunan segala dosa dan kesalahan mereka serta memberikan kasih sayang Nya untuk menerima amal kebaikan kedua orangtuaku ini. Kepada kedua orang mertua, bapak **Soekamat almarhum** dan ibu **Soelasma**, saya menghaturkan terima kasih atas doa restunya dan dorongan moral kepada saya untuk keberhasilan yang saya peroleh ini.

Terimakasih yang mendalam saya sampaikan pula kepada adik-adik saya, **Fadhilah almarhumah, Prof. Dr. A. Fudholi, Apt. Fasichab, Fatchiyah, Fatchiyatul Jannah, Nurul Chasanah**, beserta adik-adik ipar saya yang semuanya mendoakan dengan penuh barap serta memberikan dorongan moral agar keberhasilan dalam menyelesaikan studi Program Pascasarjana dapat saya raih.

Kepada keempat anakku yang saya cintai, **Alfa Choiriyah Indira Devi Fathoni, SE, MM, Ahmad Faisal Choiril Anam Fathoni, Ssn, Affan Adenensi Choirin Niam Riza Fathoni, Ssos, dan Amarylis Febrina Choirin Nisa Fathoni**, kedua anak menantu **Bimanggoro Hernowo Murti, dr**, serta **Ade Aryani Sari Fajarwati, Ssn**, saya sampaikan rasa terimakasih atas segala pengertian kalian, yang telah memahami kesibukan ayahmu selama ini. Semoga anak-anakku beserta keempat cucuku yang saya dambakan **Aisha Khumaira Amaranggani Bima Putra, Chalifa Sofhie Anggit Andamari, Faticha Sahrina Mayestri dan Chanifa Zen Tarastri**, kalian menjadi manusia yang sholeh dan sholehah, cerdas, pandai dan berakhlak mulia, berbakti kepada kedua orangtua, berguna bagi agama, nusa dan bangsa serta senantiasa mendapatkan limpahan rahmat dan rizki yang halal, iman, taufiq dan hidayah Allah SWT.

Last but not least, kepada istri tersayang, **Dwi Martini Soekamat**, saya sampaikan dari lubuk hati yang paling dalam terimakasih atas segala kesabaran, dorongan moral, keprihatinan, jerih payahmu serta doamu yang tulus selama ini dalam mengarungi lautan ilmu, menghadapi rintangan dan cobaan dalam menyelesaikan program doktor ini. Semoga Allah SWT senantiasa memberkati dirimu dengan rahmat, hidayah dan taufiq Nya, ketabahan dan kesehatan yang sangat bermanfaat di dalam mendidik anak dan cucu kita.

Akhirnya saya berdoa kehadirat Allah SWT, semoga senantiasa ridho atas segala apa yang saya lakukan, saya perjuangkan demi meraih kebenaran yang hakiki. Semoga Allah SWT memberikan taufiq dan hidayah Nya kepada saya sekeluarga, kemudahan khususnya dalam mendapatkan rizki yang halal dan barokah, kebahagiaan, keselamatan, kemuliaan dan kekuatan untuk menghadapi segala cobaan dan rintangan hidup. Semoga Allah SWT memberikan bimbingan untuk senantiasa mensyukuri atas segala kenikmatan yang telah dilimpahkan kepada kami sekeluarga, khususnya mensyukuri nikmat yang telah diberikan kepada saya untuk menyelesaikan pendidikan tertinggi ini. Semoga apa yang telah saya capai ini dapat saya persembahkan untuk kepentingan keluarga saya, bermanfaat bagi perkembangan pengetahuan khususnya bidang kardiologi, serta dapat saya amalkan untuk kemajuan bangsa, nusa dan negara serta kemaslahatan umat manusia. Amin ya Robbal alamien.

Nafasku tidak sepanjang jalan dari Solo menuju Surabaya

Degub jantungku tidak sedahsyat letusan gunung Tambora

Hatiku tidak sehalus sutra dan tidak pula segarang singa

Langkahku tidak secepat kijang ataupun kuda

Apalagi yang bisa kubanggakan

Diriku hanyalah setitik noktah ditengah samudra

Alangkah nistanya bila aku tidak mensyukuri nikmat Nya

Alangkah nistanya bila tak kuhargai jerih payah dan kasih sayang orang tua

Alangkah nistanya bila dihadapan guruku aku tidak menundukkan kepala

Alangkah nistanya bila kulupakan jasa almamaterku, Universitas Gadjah Mada,

Universitas Indonesia serta Universitas Airlangga

Harapanku yang utama hanyalah lima :

Semoga Alloh SWT. senantiasa melimpahkan rahmat, hidayah dan taufiq Nya

Semoga iman dan taqwaku senantiasa untuk Alloh yang maha kuasa

Semoga ilmuku dapat bermanfaat dan berguna bagi agama, nusa dan bangsa.

Semoga anak cucuku menjadi anak yang pintar, sholeh serta sholihah

Semoga langkah kakiku dituntun menuju sorga. Amien, ja Robbal Alamien.

RINGKASAN

Status kesehatan dan pola penyakit telah berubah dengan perkembangan sosial ekonomi. Industrialisasi telah merubah pola penyakit dari defisiensi nutrisi dan penyakit infeksi menjadi penyakit degeneratif seperti penyakit kardiovaskular, diabetes ataupun tumor. Perubahan ini dikenal dengan *the epidemiological transition* (perubahan epidemiologis). Perubahan pola penyakit bukan hanya merupakan perubahan dari malnutrisi, diare atau penyakit infeksi lainnya menjadi penyakit kronis atau penyakit degeneratif saja, tetapi juga adanya perubahan spesifik seperti penyakit jantung reumatik yang semakin berkurang, menjadi penyakit jantung koroner atau gagal jantung (Jusuf et al 2001).

Penelitian ini dilakukan dengan mengingat adanya peningkatan morbiditas dan mortalitas Infark Miokard Akut (IMA) baik dinegara maju maupun dinegara berkembang. Di Amerika Serikat dimana tiap tahun 1,5 juta penduduk mengalami infark baru atau infark ulangan yang mengakibatkan 500.000 orang meninggal.

Data Survey Kesehatan Republik Indonesia menunjukkan terdapatnya peningkatan kematian akibat penyakit kardiovaskular dari 16,4 % (1992) menjadi 24,5 % (1995). Disamping itu kematian akibat penyakit kardiovaskular telah menduduki peringkat pertama (Shaper 1997, Jusuf et al 2001, Joesoef 2002, Khoo et al 2003)

Penderita IMA dengan berbagai komplikasi yang terjadi akan menyebabkan penurunan kualitas hidup yang menyebabkan seseorang akan berkurang kemampuannya untuk melakukan tugas pekerjaannya atau menjalankan aktifitas sehari – hari. Dengan berkurangnya kemampuan untuk melakukan tugas pekerjaannya sehingga penderita IMA terpaksa harus melakukan pekerjaan lainnya yang lebih ringan atau bahkan akan berhenti bekerja, maka hal ini akan berpengaruh pada keadaan sosial ekonomi keluarga.

Apalagi bila penderita harus berobat secara teratur atau diperlukan tindakan lainnya seperti angiografi koroner, tindakan medis seperti pemasangan balon atau sten atau mungkin dengan operasi pintas koroner, yang memerlukan biaya yang tidak sedikit.

Bila masalah ini tidak segera ditangani dengan seksama baik pengenalan dini PJK dengan pencegahan, diagnosis serta perawatan dan pengobatannya, hal ini akan berakibat beban yang ditanggung penderita atau keluarganya semakin besar.

Hal inilah yang mendorong peneliti untuk meneliti IMA, khususnya peran ox- LDL pada IMA, hubungan serta pengaruh ox- LDL dengan marka biokimia yang berperan pada disfungsi endotel seperti VCAM-1, hs- CRP, hs- IL-6 serta fibrinogen dalam peranannya sebagai faktor koagulasi pada IMA yang selanjutnya akan mempengaruhi perjalanan klinis IMA atau prognosis IMA. Dengan paradigma patobiologi molekular, peneliti mengharapkan masalah peningkatan morbiditas dan mortalitas IMA dapat ditekan sehingga akan mengakibatkan terjadinya peningkatan kualitas hidup penderita IMA. Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan menggunakan rancangan *cohort study prospective* (studi cohort prospektif). Pada penelitian ini diamati penderita IMA baik laki- laki atau wanita, umur antara 35 – 70 tahun di Rumah Sakit dikota Surakarta tahun 2003 dalam periode waktu 3 bulan, diobservasi selama 2 bulan di Rumah Sakit dan rawat jalan.

Diagnosa IMA ditetapkan dengan anamnesa adanya sakit dada spesifik selama 20 menit, Elektro Kardiografi, serta pemeriksaan serum enzim CK-MB, mioglobin dan c Tn-I. Untuk menilai homogenitas dilakukan dengan uji X^2 (chi kwadrat). Uji normalitas dengan analisa non parametrik. Untuk menguji pengaruh masing- masing faktor risiko dilakukan dengan uji Manova. Untuk menilai perbedaan rerata terhadap variabel disfungsi endotel dan prognosis IMA dilakukan dengan uji t- student. Untuk menguji pengaruh kadar marka prognosis IMA pada prognosis IMA dilakukan dengan test regresi.

Pengaruh marka prognosis IMA pada prognosis IMA dapat diketahui dengan Curve Fit yang menggunakan Analysis of Variance metode linear, observed, logarithmic, cubic dan quadratic. Sebagai variable bebas adalah kadar ox- LDL, VCAM-1, hs- CRP, hs- IL-6 dan fibrinogen, sedang sebagai variabel tergantung adalah prognosis IMA yang dinyatakan dengan nilai SKOR.

Hasil penelitian menunjukkan terdapatnya peningkatan kadar marka prognosis IMA pada penderita IMA. Terdapat perbedaan yang signifikan antara penderita IMA dan Kontrol untuk marka prognosis IMA pada kadar hs-CRP($p \leq 0,005$), hs-IL-6($p \leq 0,001$) dan fibrinogen($p \leq 0,001$). Terdapat korelasi yang positif dan signifikan antara kadar ox- LDL dengan Fibrinogen($p \leq 0,05$). Terdapat korelasi yang positif dan signifikan antara kadar marka disfungsi endotel dengan prognosis IMA untuk kadar hs-CRP dan hs-IL-6 masing-masing dengan $p \leq 0,001$. Diantara marka prognosis IMA tersebut diatas, kadar hs- IL-6 menunjukkan korelasi paling dominan dengan prognosis IMA (nilai korelasi 0,614 dengan $p \leq 0,001$).

Pengaruh marka prognosis IMA pada prognosis IMA menunjukkan adanya pengaruh yang signifikan pada kadar hs- IL-6 ($p \leq 0,005$) sedang pengaruh kombinasi 2,3 serta 4 macam marka prognosis IMA dengan prognosis IMA yang disertai kadar hs-IL-6 hampir semuanya menunjukkan pengaruh yang signifikan($p \leq 0,005$). Kombinasi 5 macam marka prognosis IMA dengan prognosis IMA tidak menunjukkan pengaruh yang signifikan. Hasil dari Curve Fit menunjukkan bahwa pada ox- LDL sebagai variabel bebas, tidak menunjukkan pengaruh yang positif dan bermakna. Dengan VCAM-1 sebagai bebas menunjukkan pengaruh yang positif dan bermakna. Untuk metoda linear, $p \leq 0,05$ untuk $F= 7, 69$, metoda logarithmic $p \leq 0,05$ untuk $F= 6,88$ sedang metoda quadratic $p \leq 0,05$ untuk $F= 4,15$. Bila hs- CRP sebagai variabel bebas, dengan metoda linear dan logarithmic menunjukkan nilai yang positif dan bermakna. Untuk metoda linear $p \leq 0,001$ untuk $F= 31,53$, metoda

logarithmic menunjukkan $p \leq 0,001$ untuk $F= 45,06$, sedang untuk metoda quadratic $p \leq 0,001$ untuk $F= 16,06$. Pada hs- IL-6 sebagai variabel bebas, tertera nilai positif dan bermakna. Untuk metoda linear $p \leq 0,001$ untuk $F= 25, 31$, metoda logarithmic $p \leq 0,001$ untuk $F= 57,44$, sedang dengan metoda quadratic $p \leq 0,001$ untuk $F= 16,76$. Bila fibrinogen sebagai variabel bebas, tidak ada nilai yang menunjukkan nilai positif dan signifikan. Hasil- hasil tersebut menunjukkan bahwa kadar hs- IL-6 mempunyai pengaruh yang paling dominan pada prognosis IMA (lihat diagram 5.11.1, 5.11.2, 5.11.3, 5.11.4 dan 5.11.5).

Penderita IMA lebih banyak terdapat pada orang laki- laki (86 %) dibanding wanita (14 %). Umur penderita terbanyak pada umur antara 41 – 50 tahun (54 %).

Merokok, hipertensi, Diabetes Melitus dan dislipidemia merupakan faktor risiko yang utama. Diantara faktor risiko tersebut, dislipidemia menduduki peringkat pertama(59%), disusul merokok dan Diabetes Melitus(50%) sedang hipertensi sebanyak 31%. Bila dibandingkan dengan kontrol, faktor risiko penderita IMA yang menunjukkan perbedaan signifikan adalah merokok, Diabetes Melitus dan riwayat keluarga dengan PJK.

Onset serangan IMA paling banyak ≤ 6 jam (82,7%), disusul onset serangan 7 – 12 jam(13,8%) dan 19 – 24 jam(3,5%).

Lokasi IMA terbanyak adalah anterior (51,7 %) disusul inferior (34,5 %), IMA antero- inferior (10,3 %) sedang reinfark (3,5%). Mortalitas terbanyak adalah IMA antero- inferior tertera 2 orang (6,8%) sedang mortalitas pada IMA anterior dan reinfark masing- masing tertera 1 orang (3,4 %). Penderita IMA Inferior tidak ada yang meninggal. Ini berarti mortalitas IMA ditentukan oleh lokasi IMA.

Komplikasi yang terbanyak adalah gagal jantung kiri (41,16 %) terjadi pada IMA anterior. Shok kardiogenik terjadi pada penderita reinfark, asistole

pada IMA antero- inferior, CVD terbanyak pada IMA antero- inferior, sedang Regurgitasi Mitral terjadi pada IMA antero- inferior.



ABSTRACT

Atherosclerosis is a chronic low grade inflammatory process characterized by increased circulation levels of inflammatory cytokines (IL-6, TNF- α and IL-1), soluble adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1, P selectine) and cytokines responsive acute phase proteins including C- Reactive Protein (CRP), plasminogen-activator inhibitor-1 (PAI-1) and fibrinogen.

The purpose of the current study was to determine the association between ox-LDL, VCAM-1, CRP, IL-6 and fibrinogen as the prognosis markers of acute myocardial infarction and the prognosis of acute myocardial infarction.

Methods We examined consecutive patients with confirmed acute myocardial infarction between April and June 2003 who were categorized into case group while control group included normal healthy persons. The research method was observational analytic using prospective cohort study. The obtained data were statistically analyzed using multivariate analysis.

Results Of the 29 patients (case group) and 30 persons (control group) of this study showed the significant differences in average value of myocardial infarction prognosis markers between case group and control group in CRP level ($p < 0,005$), IL-6 ($p < 0,001$) and fibrinogen ($p < 0,001$). There were significant positive association between VCAM-1 level ($p < 0,05$), CRP ($p < 0,001$), IL-6 ($p < 0,001$) and the prognosis of acute myocardial infarction.

Conclusion The level of IL-6 represent a dominant factor as the most important role on the prognosis of acute myocardial infarction.

Key words : ox-LDL, VCAM-1, CRP, IL-6, fibrinogen, prognosis markers of acute myocardial infarction, prognosis of acute myocardial infarction

DAFTAR ISI

	Halaman
Sampul Depan Disertasi	i
Sampul Dalam Disertasi	ii
Persyaratan Gelar Doktor	iii
Panitia Penguji Disertasi	iv
Kata Pembuka	v
Ucapan Terima Kasih	vi
Ringkasan	xii
Abstract	xvii
DAFTAR ISI	xviii
DAFTAR TABEL	xxii
DAFTAR GAMBAR	xxv
DAFTAR LAMPIRAN	xxvi
DAFTAR SINGKATAN	xxvii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang Masalah	1
1.2 Rumusan Masalah	8
1.3 Tujuan Penelitian	9
1.3.1 Tujuan umum	9
1.3.2 Tujuan khusus	9
1.4 Manfaat penelitian	10
1.4.1 Manfaat teoritik atau segi pengembangan ilmu	10
1.4.2 Manfaat praktis atau segi penerapan ilmu	10

BAB 2	TINJAUAN PUSTAKA	11
2.1	Metabolisme Lipoprotein.....	11
2.2	<i>Low Density Lipoprotein</i> (LDL).....	13
2.3	<i>High Density Lipoprotein</i> (HDL)	19
2.4	Peran reseptor pada metabolisme protein.....	23
2.5	Peran <i>small dense LDL</i> pada aterosklerosis.....	26
2.6	Oksidasi LDL	30
2.7	Peran Radikal Bebas pada aterosklerosis	38
2.8	Hubungan Diabetes Melitus dengan aterosklerosis.....	44
2.9	Hubungan merokok dan aterosklerosis.....	47
2.10	Hubungan hipertensi dengan aterosklerosis	47
2.11	Disfungsi Endotel	49
2.12	Peran fibrinogen pada aterosklerosis.....	54
2.13	Peran Nitrogen Oksida pada aterosklerosis	55
2.14	Tinjauan imunologi pada aterosklerosis.....	57
2.15	Aterosklerosis.....	59
2.16	Perkembangan-aterosklerosis	67
2.17	Manifestasi Klinis Infark Miokard Akut.....	71
2.18	Kualitas hidup penderita Infark Miokard Akut.....	78
BAB 3	KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS	81
3.1	Kerangka Konsep.....	81
3.2	Keterangan kerangka konsepti.....	82
3.3	Hipotesis.....	84
BAB 4	METODE PENELITIAN	85
4.1	Rancangan penelitian,Bagan Rancang Bangun Penelitian Dan Bagan Operasional	85
4.1.1	Rancangan penelitian	85

4.2	Populasi penelitian, Besar Sampel dan Pengambilan sampel .	88
4.2.1	Populasi Penelitian.....	88
4.2.2	Besar Sampel.....	89
4.2.3	Teknik pengambilan sampel.....	90
4.2.4	Skema Operasional Pengambilan Sampel.....	90
4.3	Variabel penelitian dan Batasan (definisi operasional).....	92
4.3.1	Variabel Penelitian.....	92
4.3.2	Batasan (definisi)operasional.....	92
4.4	Lokasi dan waktu penelitian.....	100
4.5	Tehnik pengambilan sampel serta bahan yang digunakan.....	101
4.6	Analisa data.....	103
4.7	Etik penelitian.....	104
4.8	Biaya penelitian.....	104
BAB 5	HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS.....	105
5.1	Jenis Kelamin dan Umur.....	105
5.2	Uji homogenitas dan normalitas.....	108
5.3	Faktor Risiko.....	109
5.4	Onset Serangan.....	112
5.5	Nilai skor prognosis IMA.....	112
5.6	Lokasi Infark.....	113
5.7	Komplikasi IMA.....	118
5.8	Marka Prognosis IMA.....	119
5.9	Korelasi kadar marka prognosis IMA dengan prognosis IMA.....	126
5.10	Pengaruh kadar marka prognosis IMA pada prognosis IMA.....	128
5.11	Pengaruh kadar marka prognosis IMA pada prognosis IMA dengan analisa regresi	132

BAB 6	PEMBAHASAN	136
6.1	Pembahasan.....	136
6.2	Umur dan Jenis Kelamin.....	138
6.3	Faktor Risiko IMA.....	141
6.4	Onset serangan IMA.....	146
6.5	Nilai Skor Prognosis IMA.....	147
6.6	Lokasi Infark Miokard Akut (IMA).....	149
6.7	Komplikasi IMA.....	151
6.8	Marka prognosis IMA.....	153
6.9	Temuan Baru.....	156
BAB 7	SIMPULAN DAN SARAN	157
7.1	Simpulan.....	157
7.2	Saran	158
	DAFTAR PUSTAKA	159
	LAMPIRAN	172

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 5.1.1 Sebaran Jenis Kelamin Penderita IMA dan Kontrol di Rumah Sakit Kota Surakarta Tahun 2003.....	105
Tabel 5.1.2 Sebaran Umur Penderita IMA dan Kontrol di Rumah Sakit Kota Surakarta Tahun 2003.....	107
Tabel 5.2.1 Uji homogenitas	108
Tabel 5.2.2 Uji normalitas.....	108
Tabel 5.3 Sebaran faktor risiko penderita IMA dan Kontrol pada Rumah Sakit Kota Surakarta Tahun 2003.....	109
Tabel 5.4 Sebaran Onset serangan dan Lokasi Infark Penderita IMA di Rumah Sakit Kota Surakarta Tahun 2003.....	112
Tabel 5.5 Sebaran Skor (nilai prognosis IMA) dan Prognosis pada Penderita IMA di Rumah Sakit Kota Surakarta Tahun 2003.....	113
Tabel 5.6.1 Sebaran Lokasi IMA dan Prognosis Penderita IMA di Rumah Sakit Kota Surakarta Tahun 2003.....	114
Tabel 5.6.2 Sebaran lokasi IMA dan Prognosis pada penderita IMA dengan faktor risiko merokok di Rumah Sakit Kota Surakarta Tahun 2003..	115
Tabel 5.6.3 Sebaran lokasi IMA dan Prognosis pada penderita hipertensi di Rumah Sakit Kota Surakarta Tahun 2003.....	116
Tabel 5.6.4 Sebaran lokasi IMA dan Prognosis pada penderita Diabetes Melitus di Rumah Sakit Kota Surakarta Tahun 2003.....	117
Tabel 5.6.5 Sebaran lokasi IMA dan Prognosis pada penderita dislipidemia di Rumah Sakit Kota Surakarta.....	118
Tabel 5.7 Sebaran Komplikasi IMA dengan lokasi IMA.....	119

Tabel 5.8	Sebaran hubungan kadar Marka Prognosis IMA dengan Prognosis IMA di Rumah Sakit Kota Surakarta tahun 2003.....	120
Tabel 5.8.1	Sebaran hubungan kadar Marka Prognosis IMA dengan Prognosis IMA dengan faktor risiko merokok di Rumah Sakit Kota Surakarta tahun 2003.....	121
Tabel 5.8.2	Sebaran hubungan kadar Marka Prognosis IMA dengan Prognosis IMA dengan faktor risiko hipertensi di Rumah Sakit Kota Surakarta tahun 2003.....	121
Tabel 5.8.3	Sebaran hubungan kadar Marka Prognosis IMA dengan Prognosis IMA dengan faktor risiko Diabetes Melitus di Rumah Sakit Kota Surakarta tahun 2003.....	122
Tabel 5.8.4	Sebaran hubungan kadar Marka Prognosis IMA dengan Prognosis IMA dengan faktor risiko dislipidemia di Rumah Sakit Kota Surakarta tahun 2003	123
Tabel 5.8.5	Uji Beda kadar Marka prognosis IMA pada penderita IMA dan kontrol di Rumah Sakit Kota Surakarta Tahun 2003.....	123
Tabel 5.8.6	Uji Beda kadar Marka prognosis IMA pada penderita IMA dan Kontrol dengan faktor risiko merokok di Rumah Sakit Kota Surakarta Tahun 2003.....	124
Tabel 5.8.7	Uji Beda kadar Marka prognosis IMA pada penderita IMA dan Kontrol dengan faktor risiko hipertensi di Rumah Sakit Kota Surakarta Tahun 2003.....	125

Tabel 5.8.8 Uji Beda kadar Marka prognosis IMA pada penderita IMA dan Kontrol dengan faktor risiko Diabetes Melitus di Rumah Sakit Kota Surakarta Tahun 2003.....	125
Tabel 5.8.9 Uji Beda kadar Marka prognosis IMA pada penderita IMA dan Kontrol dengan faktor risiko Dislipidemia di Rumah Sakit Kota Surakarta Tahun 2003.....	126
Tabel 5.9 Korelasi kadar Marka Prognosis IMA dengan Prognosis IMA.....	126
Tabel 5.9.1 Korelasi kadar ox-LDL dengan kadar Marka Disfungsi Endotel.....	126
Tabel 5.9.2 Korelasi antara kadar Marka Disfungsi Endotel dengan Prognosis IMA.....	127
Tabel 5.10.1 Pengaruh 1 macam Marka Prognosis IMA pada Prognosis IMA.....	128
Tabel 5.10.2 Pengaruh 2 macam Marka Prognosis IMA pada Prognosis IMA.....	129
Tabel 5.10.3 Pengaruh 3 macam Marka Prognosis IMA pada Prognosis IMA.....	130
Tabel 5.10.4 Pengaruh 4 macam Marka Prognosis IMA pada Prognosis IMA.....	131
Tabel 5.10.5 Pengaruh 5 macam Marka Prognosis IMA pada prognosis IMA.....	131

DAFTAR GAMBAR


	Halaman
Gambar 2.1 Diagram jalur metabolisme lemak.....	13
Gambar 2.2 Alur pengangkutan kembali kolesterol	22
Gambar 2.3 Peran HDL pada mekanisme aterogenesis	23
Gambar 2.4 Pengambilan ox- LDL melalui beberapa reseptor	26
Gambar 2.5 Mekanisme pengaruh thiol pada oksidasi LDL	31
Gambar 2.6 Mekanisme pengaruh myeloperoksidase pada oksidasi LDL....	33
Gambar 2.7 Oksidasi LDL dan pembentukan <i>foam cells</i>	35
Gambar 2.8 Pengaruh ox-LDL pada aterogenesis	38
Gambar 2.9 Hubungan hiperglikemia – SOR –komplikasi DM.....	46
Gambar 2.10 Pengaruh <i>shear stress</i> pada sel endotel	48
Gambar 2.11 Pengaruh Senyawa Oksida Reaktif pada fungsi endotel	50
Gambar 2.12 Disfungsi endotel pada aterosklerosis	63
Gambar 2.13 Pembentukan <i>fatty streak</i> pada aterosklerosis	63
Gambar 2.14 Pembentukan <i>advance lesion</i>	64
Gambar 2.15 Ruptur kasula fibrosa	66
Gambar 2.16 Perkembangan aterosklerosis	68
Gambar 2.17 Pembentukan trombus	70
Gambar 2.18 Komplikasi IMA : Mitral Regurgitasi	76
Gambar 2.19 Komplikasi IMA : Ventricel Septal Defect.....	76
Gambar 2.20 Infark luas yang mengenai dinding ventrikel dan septum.....	77
Gambar 3.1 Bagan Kerangka Konsepsi	81
Gambar 4.1.2 Bagan Rancang Bangun Penelitian	86
Gambar 4.1.3 Keterangan Bagan Rancang Bangun Penelitian.....	87
Gambar 4.1.4 Bagan Operasional	87
Gambar 4.2.4 Skema Operasional Pengambilan Sampel	90
Gambar 5.1.1 Grafik Sebaran Jenis Kelamin Penderita IMA dan Kontrol.....	106
Gambar 5.1.2 Grafik Sebaran Umur Penderita IMA dan Kontrol.....	107

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
1. Tabel Peel : <i>A Coronary Prognostic Index</i>	172
2. Formulir persetujuan (Inform consent).....	173
3. Surat Rekomendasi Komite medik.....	174
4. Surat Persetujuan Rumah Sakit.....	175
5. Hasil pemeriksaan Marka Prognosis IMA.....	176
6. Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi , Protab penanganan IMA.....	180
7. Prosedur pemeriksaan.....	184
8. Hasil pemeriksaan test normalitas dan homogenitas.....	194
9. Hasil pemeriksaan korelasi.....	200
10. Hasil pemeriksaan Regresi.....	203


DAFTAR SINGKATAN

ABC A-1	= ATP Binding Cassette Transporter A-1
ACAT	= Acetyl Coenzyme A-Cholesterol Transferase
ACS	= Acute Coronary Syndrome
ADP	= Adenosine Diphosphate
ADMA	= Asymmetric Dimethyl Arginine
AGE	= Advanced Glycated End Product
AMP	= Adenosine Monophosphate
c-AMP	= cyclic 3' - 5' AMP
Apo a-1	= Apolipoprotein a-1
Apo b-48	= Apolipoprotein b-48
Apo b-100	= Apolipoprotein b-100
Apo c-1	= Apolipoprotein c-1
Apo c-2	= Apolipoprotein c-2
Apo c-3	= Apolipoprotein c-3
Apo e	= Apolipoprotein e
APC	= Antigen Presenting Cell
AR	= Aldose Reductase
CETP	= Cholesterol Ester Transfer Protein
CPK	= Creatinin Phophokinase
MB-CPKC	= Creatinin Phosphokinase type MB
CRP	= C-Reactive Protein



Hs-CRP	= High Sensitivity -CRP
DGVC	= Density Gradient Ultra Centrifugation
EDRF	= Endothelial Derived Relaxing Factor
EL	= Endothelial lypase
ELAM-1	= Endothelial Leucocyte Adhesion Molecule -1
ET-1	= Endothelin -1
FC	= Free Cholesterol
FFA	= Free Fatty Acid
FH	= Familial Hypercholesterolaemia
GGE	= Gradient Gel Electrophosis
GPF	= Growth Promoting Factor
HDL	= High Density lypoprotein
HDL-1	= HDL type-1
HDL-2	= HDL type-2
HDL-3	= HDL type-3
HL	= Hepatic lypase
IL-1	= Interleukin-1
IL-4	= Interleukin-4
IL-6	= Interleukin-6
IL-10	= Interleukin-10
IL-13	= Interleukin-13
ICAM-1	= Interceellular Adhesion Molecule-1

IDL	= Intermediate Density lipoprotein
IF γ	= Interferon gamma
IGF-1	= Insulin Like Growth Factor -1
LCAT	= Lecithin Cholesterol Acyl Transferase
LDL	= Low Density lipoprotein
Ac-LDL	= Acetylated -LDL
Glic-LDL	= Glycated -LDL
Ox-LDL	= Oxidized-LDL
Mm-LDL	= Minimally modified -LDL
LDL Type-A	= LDL fenotype-A
LDL Type -B	= LDL fenotype-B
LPL	= Lipoprotein lipase
LNMA	= L-N ^G Monomethyl Arginine Cytrate
L-NNA	= N ^G Nitro L-Argininie
LOX-1	= Lacitine-like Ox-LDL Receptor
Lyso -PC	= Lyso Phosphatidylcholine
15-LO	= 15-Lipooxygenase
MDA	= Malon Dialdehyde
MCP-1	= Monocyte Chemotactic Protein-1
MCSF	= Macrofag Colony Stimulating Factor
MONICA	= Monitoring Trends and Determinant in Cardiovascular Disease
MSR	= Macrofag Scavenger Receptor



MHC	= Major Histo Comptability Complex
NO	= Nitric Oxide
NOS	= Nitric Oxide Synthase
e-NOS	= Enducible Nitric Oxide Synthase
e-NOS1	= endogenous Nitric Oxide Synthase Inhibitor
C-NOS	= C- Nitric Oxide Synthase
NCEP	= the National Cholesterol Educational Programe
NQMI	= Non Qwave Myocardial Infarction
PLTP	= Phospholipid Transfer Protein
PAI-1	= Plasminogen Activating Inhibitor-1
PPAR	= Peroxisme Proliferator Activated Receptor
PDGF	= Platelet Derived Growth Factor
PJK	= Penyakit Jantung Koroner
PUFA	= Poly Unsaturated Fatty Acid
PKC	= Protein Kinase -C
QMI	= Qwave Myocardial Infarction
QOL	= Quality of Live
SA	= Stable Angina
SDH	= Sorbitol Dihydrogenase
SMC	= Smooth Muscle Cell
SMC-GNP	= Smooth Muscle Cell Guanosine Monophosphate
SRA	= Scavenger Receptor -A

SRA-1	= Scavenger Receptor B-1
ULJ	= Uji Latih Jantung
Tgrip	= Triglyseride Rich lipoprotein
TNF-α	= Tumor Necrosis Factor -alpha
TD	= Tangier Disease
TGF	= Transferring Growth Factor
TGF -α	= Transferring Growth Factor-alpha
TGF -β	= Transferring Growth Factor beta
Th-1	= T helper-1
UC	= Unesterified Cholesterol
USA	= Unstable Angina Pectoris
VCAM-1	= Vascular Cell Adhesion Molecule -I
VLDL	= Very Low Density lipoprotein

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Aterosklerosis adalah suatu proses yang mendasari terbentuknya penyempitan pembuluh darah setempat oleh plak aterosklerotik. Proses ini bersifat progresif dalam beberapa tahun. Bila plak aterosklerotik ini menyebabkan penyempitan lebih dari 70%, aliran darah akan terganggu dan menimbulkan manifestasi klinis sebagai angina pectoris. Robekan plak aterosklerotik dan ulserasi atau tukak, akan menimbulkan terjadinya manifestasi klinis angina pectoris yang tidak stabil atau infark miokard. Aterosklerosis pada dasarnya merupakan gabungan dari 3 komponen penting yaitu :

1. *athrosis* yang merupakan akumulasi senyawa yang kaya akan kolesterol yang sering disebut ateroma.
2. *sclerosis* yang merupakan ekspansi jaringan fibrosa.
3. *inflamasi* yang melibatkan aktifitas monosit atau makrofag, limfosit T dan sel mast.

Pada tempat adanya *shear stress* (tekanan geser) yang tinggi menyebabkan meningkatnya produksi *endothelial Nitric Oxide Synthase* (eNOS) dan Nitrogen Oksida(NO) menurun. Akibatnya akan terjadi vasodilatasi dan aliran pasif molekul seperti LDL melalui dinding pembuluh darah ke dalam tunika intima. Aliran LDL ini dipengaruhi beberapa faktor, seperti : hiperlipidemia, hipertensi ,



diabetes melitus dan merokok (Newby 1997). Dalam ruang subendotel, LDL akan mengalami oksidasi karena serangan Senyawa Oksigen Reaktif (SOR) yang berasal dari makrofag, menjadi *minimally modified LDL-mmLDL* (LDL yang teroksidasi minimal). Hasil tersebut selanjutnya dirubah menjadi *oxylized LDL* (LDL yang teroksidasi sempurna). Mm-LDL akan menyebabkan adhesi atau penempelan monosit mendekati endotelium. Selain itu mm-LDL akan meningkatkan protein proaterogenik seperti *Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1)*, *Macrophage Colony Stimulating Factor (MCSF)* dan *Plasminogen Activating Inhibitor - 1 (PAI-1)*.

Ox-LDL merupakan kemotaktik terhadap monosit, merangsang ekspresi protein adhesi seperti *Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1)*. VCAM-1 akan menyebabkan lebih banyak monosit menempel pada endotelium, sedang MCSF serta *Fibroblast Growth Factor (FGF)* merangsang migrasi dan proliferasi sel otot polos. Karena pengaruh senyawa oksigen reaktif (SOR), terjadilah oksidasi LDL. Sinyalnya ox-LDL yang telah diketahui oleh *LDL Macrophage Scavenger Receptor (LDL-MSR)* ditangkap masuk kedalam makrofag.

Makrofag yang banyak mengandung ox-LDL ini disebut *foam cells* (sel busa), yang kemudian diikuti terbentuknya *fatty streak* (garis lemak). Kemudian terbentuk *lipid core* (inti lemak) yang diselimuti sel otot polos. Fase lebih lanjut yaitu terbentuknya *fibrous plaques* (plak fibrosa) yang merupakan inti lemak yang dikelilingi oleh *fibrous caps* (kapsula fibrosa) (Fuster et al 1992, 1994, Stary et al 1995, 2000). Dengan terjadinya fisura atau koyaknya trombus, hematoma dan trombosis, terjadilah *complicated lesion* atau *advanced lesion* (lesi yang telah lanjut), tempat plak fibrosa mempunyai kecenderungan untuk terjadinya trombus

mural karena akumulasi Tromboksan A-2, serotonin serta adenosin difosfat (Kawai 1994).

Secara klinis terjadinya *plaques rupture* (koyaknya plak) ini akan timbul *Acute Coronary Syndrome* (Sindroma Koroner Akut), selanjutnya akan terjadi trombus yang banyak mengandung platelet yang disebut *platelet rich thrombus* (trombus putih). Selain itu dikenal sebagai mural thrombus yang akan menimbulkan *Unstable Angina- UA* (angina yang tidak stabil) atau *non Q wave Myocardial Infarction* (NQMI). Kemudian thrombus akan menjadi *red thrombus* (trombus merah) yang secara klinis disebut *Acute Myocardial Infarction* (Infark Miokard Akut - IMA) serta *sudden death* (kematian mendadak) yang biasa terjadi pada hari pertama IMA (Fuster et al 1992, Russ et al 1993, Davies et al 1997, Sary et al 1995, 2000).

Di Amerika Serikat, lebih dari 500.000 orang yang di diagnosis Angina Pektoris yang tidak stabil waktu masuk rumah sakit, 12% diantaranya akan menjadi IMA dalam waktu 2 minggu dengan mortalitas kira-kira 14%. Diseluruh Amerika Serikat, tiap tahun 1,5 juta penduduk mengalami infark baru atau infark ulangan yang mengakibatkan 500.000 orang meninggal. Lebih dari separuhnya kematian terjadi 1 jam setelah serangan IMA dan sebagian besar meninggal ketika belum masuk rumah sakit. Dalam data *The WHO MONICA* tertera bahwa mortalitas PJK di Rumania antara tahun 1981 dan tahun 1991 menunjukkan peningkatan prevalensi IMA 36 % pada penderita laki-laki dan 23% pada penderita wanita.

Dalam data Survey Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) Departemen Kesehatan Republik Indonesia tertera peningkatan angka kematian akibat penyakit kardiovaskular dari 16,4 % (1992) menjadi 24,5% (1995). Hal ini merupakan petunjuk bahwa PJK adalah pembunuh utama di Indonesia (Shaper 1997, Joesoef 2002). Peneliti di Bandung dalam kurun waktu 2 tahun antara Januari 1996 sampai Desember 1997 telah mengevaluasi penderita Infark Miokard Akut sebanyak 211 orang, yang berumur antara 32 sampai 85 tahun. Sebagian besar (85%) penderita laki-laki yang ber faktor risiko yang paling banyak adalah dislipidemia (68%). Waktu serangan sebelum masuk rumah sakit berkisar antara 10 menit sampai 15 hari. Diantara penderita IMA tersebut (16 % penderita) meninggal terutama karena gagal jantung (Rovina et al 2000).

Studi klinis, epidemiologis dan genetik, bahwa kadar LDL yang besar peranannya pada awal terjadinya aterosklerosis menunjukkan lesi aterosklerosis dimulai dari terbentuknya *foam cells* (sel busa) di ruang subendotel. Namun diketahui pula, bahwa *the native LDL* (LDL yang belum ter oksidasi) tidak dapat berperan pada proses terjadinya aterosklerosis. Bila masalah oksidasi LDL dalam peranannya untuk menimbulkan aterosklerosis belum terpecahkan dengan paradigma baru, maka kita akan gagal dalam menurunkan mortalitas dan morbiditas PJK khususnya IMA (Heinecke 1994, Suryohudoyo 2000).

Secara imunopatologis, ox-LDL akan mudah dikenal oleh *Macrophage Scavenger Receptor (MSR)* serta *Glycan Receptor* melalui *Antigen Presenting Cell (APC)* dalam T helper -0 (Th-0). Sel T helper-1 akan mengenali ox-LDL melalui *Major Histocompatibility Complex kelas II (MHC-II)* yang terdapat pada

permukaan makrofag. Sinyal ini merangsang limfosit untuk memajukan berbagai jenis limfogen seperti Interferon γ (IFN- γ), Interleukin- 2(IL-2) dan Interleukin-6 (IL-6). Sel T helper-2(Th-2) mengeluarkan IL-4, IL-5, IL-10 dan IL-13. Limfosit T lain yang disebut dengan T sitotoksik yang berfungsi menghancurkan antigen dipajukan melalui MHC- I yang juga menghasilkan IFN- γ (Huang 1995, Zhou 1998).

Interleukin-6(IL-6) merupakan sitokin inflamatoris yang berperan penting pada aterosklerosis. IL-6 dapat merangsang sel makrofag untuk menghasilkan *Tumor Necrosis Factor α* (TNF- α) serta merangsang proliferasi *vascular Smooth Muscle Cell (vSMC)*. IL-6 dan IFN- γ akan menekan IL-13 pada mekanisme pematangan 15- LO(lipoxygenase) dan meningkatkan pematangan VCAM-1(Caterina 1997). IL-6 sebagai produk makrofag bersifat sebagai mediator oksidasi, sehingga IL-6 bersifat pro inflamatoris sedang IL-4 dan IL-13 sebagai produk Th-2 bersifat sebaliknya yaitu bersifat anti inflamatoris(Folcik 1997).

Peneliti terdahulu membuktikan adanya hubungan antara aterosklerosis dan infeksi seperti virus herpes dan *Chlamedia pneumonia*. Dua macam organisme ini telah ditemukan dalam ateroma a. coronaria dan jaringan lainnya pada autopsi. Kenaikan kadar antibodi pada organisme tersebut merupakan prediktor penderita IMA(Ross 1999).

Pengamatan histopatologis menunjukkan bahwa proses inflamasi aktif dapat mempengaruhi stabilitas jaringan kapsula fibrosa yang mempermudah ruptur atau koyaknya plak serta meningkatkan risiko trombosis koroner. C-Reactive Protein(CRP) sangat sensitif sebagai petunjuk inflamasi serta kerusakan jaringan, kerentanan lesi ateroma dan mempermudah koyaknya plak aterosklerotik. CRP

yang dihasilkan oleh hati, produksinya dipengaruhi oleh IL-6 serta meningkat pada perokok, Diabetes Melitus dan hipertensi. Olah raga berefek menguntungkan untuk menurunkan beberapa tanda inflamatoris (Rifai et al 2001).

Beberapa faktor pembekuan, terutama fibrinogen dan faktor VII dapat mempengaruhi peningkatan PJK. Fibrinogen terutama diproduksi oleh hati dan sebagian kecil oleh megakariosit. Sintesis fibrinogen oleh hati, biasanya meningkat karena rangsangan IL-6. Beberapa faktor berpengaruh meningkatkan kadar fibrinogen dalam plasma diantaranya merokok, tingkat umur dan pola diet makanan. Kadar fibrinogen meningkat di *platelet rich thrombi* (trombus putih) yang berperan dalam perkembangan PJK selanjutnya atau infark miokard akut. Gangguan fibrinolisis yang dapat diketahui dari tingginya kadar PAI-1 berkorelasi dengan kejadian infark miokard akut yang berulang. Fibrinogen berpengaruh pada pembentukan trombus koroner mengikuti proses koyaknya plak. Dengan demikian diketahui bahwa fibrinogen berpengaruh pada perkembangan aterogenesis. Fibrinogen akan merubah viskositas darah, sehingga berakibat aliran darah menurun dan berakibat menurunnya perfusi jaringan. (Ambrose et al 1996, Montalescot et al 1998).

Diagnosis Infark Miokard Akut (IMA) ditetapkan melalui anamnesis riwayat sakit atau nyeri dada yang spesifik, pemeriksaan elektro kardiografi sehubungan perubahan gelombang Q dan gambaran depresi segmen ST di tempat yang berlawanan serta perubahan inversi gelombang T berdasarkan *Minnesota Code*, juga didasari pemeriksaan enzim CKMB (isoenzim MB dari kreatinin kinase), Mioglobin dan Troponin I (WHO Monica Project 1994, Hillis 1999).

Masih ada masalah yang belum tersingkap dalam hal patogenesisnya seperti LDL yang belum mengalami oksidasi (native LDL) yang tidak dapat ditarik masuk ke dalam makrofag juga belum jelas mengapa plak yang menyebabkan stenosis kurang dari 70 % lebih banyak terjadi ruptur, sehingga terjadi infark miokard akut. Di samping persoalan saat ini, bahwa untuk menegakkan diagnosis PJK dengan angiografi koroner memerlukan biaya yang cukup mahal, selain itu karena kondisi ekonomi yang sulit, sehingga pengobatan dan perawatan penderita PJK atau IMA yang banyak memerlukan biaya, apa lagi kalau memerlukan tindakan operatif yang mungkin tidak terjangkau oleh penderita.

Di samping itu penderita IMA akan mengalami penurunan kualitas hidup, sehingga kemungkinan penderita tidak dapat melakukan pekerjaannya dengan sempurna lagi. Oleh karena itu peneliti ingin memecahkan dengan paradigma patobiologi molekular agar mampu menghubungkan ox- LDL (peroksi lipid) dan terlibat berbagai faktor biokimia inflamatoris (VCAM-1, CRP dan IL-6) serta fibrinogen sebagai faktor yang mempengaruhi terjadinya koagulasi yang menyebabkan trombus yang mengawali terjadinya IMA dihubungkan dengan prognosis IMA sehingga peneliti dapat mempunyai usulan yang bermanfaat untuk menekan morbiditas dan mortalitas PJK atau IMA. Dengan demikian peneliti dapat mengusulkan hal yang bermanfaat untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas IMA. Manfaat penelitian ini, dapat ditemukannya pengobatan baru misalnya dengan preparat immunosupresif atau *reseptor inhibitor* (penyekat reseptor) serta saran perbaikan kualitas hidup untuk mencegah terjadinya serangan ulang IMA.

Dengan ditemukannya cara pemeriksaan yang spesifik untuk CRP dan IL-6 yang dikenal dengan *high sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP)* dan *high sensitivity- Interleukin-6 (hs- IL-6)*, kiranya pemeriksaan ox- LDL, VCAM-6, hs-CRP, hs-IL-6 dan fibrinogen dipandang cukup oleh peneliti sebagai marka prognosis Infark Miokard Akut (Haverkate et al 1997, Koenig et al 1999, Rifai et al 2001).

Prognosis IMA dinilai dengan mengevaluasi hasil akhir pada waktu kasus atau subyek penelitian meninggal atau saat akhir waktu penelitian (2 bulan setelah hari pertama masuk rumah sakit), dengan melihat data akhir penelitian untuk kasus yang hidup tanpa komplikasi, hidup dengan komplikasi serta penderita yang meninggal dunia dan penilaian dilakukan dengan *scoring system*(sisternya penilaian dengan angka) sesuai dengan *A Coronary Prognostic Index for Grading the Severity of Infarction* yang dimodifikasi oleh peneliti (Peel et el 1962).

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimanakah korelasi antara kadar ox-LDL dengan kadar VCAM-1, hs-CRP dan hs-IL-6 serta fibrinogen pada penderita IMA?
2. Bagaimanakah korelasi antara kadar VCAM-1, hs-CRP, hs- IL-6 dan kadar fibrinogen dengan prognosis IMA?
3. Apakah diantara kadar ox-LDL, VCAM-1, hs-CRP ,hs IL-6 dan fibrinogen, ada yang mempunyai korelasi paling dominan dengan prognosis IMA?
4. Bagaimanakah pengaruh kadar ox- LDL terhadap kadar VCAM-1, hs- CRP, hs-IL-6 dan kadar fibrinogen ?

5. Bagaimanakah pengaruh kadar VCAM-1, hs- CRP, hs- IL-6 dan kadar fibrinogen terhadap prognosis IMA ?
6. Apakah diantara kadar ox- LDL, VCAM-1, hs- CRP, hs- IL-6 dan kadar fibrinogen, ada yang paling dominan pengaruhnya terhadap prognosis IMA ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk dapat menjelaskan peran ox-LDL dengan pendekatan patobiologi molekular dalam proses terjadinya Infark Miokard Akut serta pengaruh pada prognosinya.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Untuk dapat membuktikan korelasi antara kadar ox-LDL dengan kadar VCAM- 1, hs-CRP , hs- IL-6 serta fibrinogen penderita IMA.
2. Untuk dapat membuktikan korelasi antara kadar VCAM-6, hs-CRP, hs-IL-6 serta fibrinogen dengan prognosis IMA.
3. Mengungkap atau menetapkan di antara kadar ox- LDL, VCAM-1, hs-CRP , hs-IL-6 serta fibrinogen, faktor yang paling dominan yang berkorelasi dengan prognosis IMA.
4. Untuk dapat membuktikan pengaruh kadar ox- LDL terhadap kadar VCAM-1, hs- CRP, hs- IL-6 serta fibrinogen .
5. Untuk dapat membuktikan pengaruh kadar VCAM-1, hs- CRP, hs- IL-6 serta fibrinogen terhadap prognosis IMA.

6. Mengungkap atau menetapkan di antara kadar ox- LDL, VCAM-1, hs-CRP, hs- IL-6 dan fibrinogen, faktor yang paling dominan pengaruhnya terhadap prognosis IMA.

1.4 Manfaat penelitian

1.4.1 Manfaat segi teoritik pengembangan ilmu

Didasari segi pengembangan ilmu, penelitian ini diharapkan mampu menghubungkan proses oksidasi LDL, terjadinya disfungsi endotel (peranan VCAM-1, CRP dan IL-6 pada proses inflamasi) serta proses koagulasi pada IMA (peranan fibrinogen) dengan prognosis IMA.

1.4.2 Manfaat segi praktis penerapan ilmu

1. Setelah diketahui prognosis IMA dengan penetapan kadar ox- LDL, VCAM-1, hs-CRP, hs-IL-6 serta fibrinogen, diharapkan ada usaha untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas IMA.
2. Setelah ditetapkan salah satu faktor tersebut di atas sebagai faktor dominan yang berpengaruh pada prognosis IMA, maka diharapkan dapat ditemukan konsep baru diagnosis dengan pemeriksaan non invasif sebagai alternatif pemeriksaan angiografi koroner.
3. Didasari penelitian ini pula, diharapkan ada usulan baru konsep pengobatan IMA (misalnya dengan pengobatan *immuno supressive* atau *receptor inhibitor* serta adanya upaya peningkatan kualitas hidup.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Metabolisme Lipoprotein

Dikenal 2 macam jalur metabolisme lipoprotein yaitu melalui jalur eksogen dan jalur endogen. Pada jalur eksogen, kolesterol yang diabsorpsi melalui dinding usus setelah dicerna oleh enzim lipase, akan diikat bersama trigliserida dalam kilomikron. Dalam kapiler jaringan lemak dan jaringan otot, terjadi proses lipolisis, dimana akan terjadi penguraian trigliserida menjadi asam lemak bebas dan gliserol. Reaksi ini dipengaruhi oleh enzim *lipoprotein lipase (LPL)* dan dipengaruhi oleh adanya APO C-II sebagai *co-factor* (aktifator). Pada defisiensi LPL atau APO C-II maka proses lipolisis ini tidak akan terjadi, misalnya pada hiperlipoproteinemia familial tipe I. Kemudian kolesterol akan diangkut oleh kilomikron ke jaringan adiposa dan otot untuk disimpan dan digunakan sebagai energi.

Trigliserida dalam kilomikron akan mengalami proses lipolisis oleh enzim, yaitu penguraian trigliserida menjadi asam lemak bebas dan gliserol. Proses lipolisis ini dibantu oleh Apo C II sebagai aktifator. Setelah proses lipolisis ini terjadi, dimana sebagian besar trigliserida dihilangkan dari kilomikron, maka sisanya akan berubah bentuknya menjadi lebih kecil, yang dinamakan *Chylomicron remnant* (sampah kilomikron atau remnan kilomikron). Materi lemak dan protein yang ada dipermukaannya, seperti kolesterol bebas, fosfolipid dan apo- C akan dilepaskan dan akan bergabung dengan HDL. Kemudian pada permukaan remnan kilomikron ini akan masuk Apo-E dan Apo B-48 dan dengan adanya Apo-E dan Apo B-48 ini, remnan kilomikron dapat dikenali oleh reseptor sel hati dan akan masuk ke dalam sel

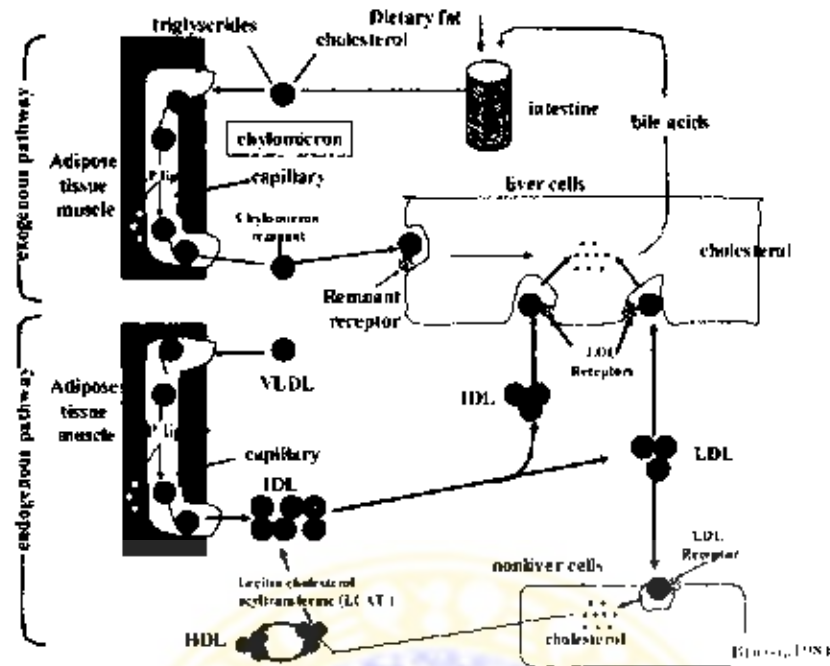
hati. Kolesterol sebagian akan disekresi sebagai asam empedu atau bersama dengan trigliserida diikat dalam *Very Low Density Lipoprotein – VLDL* (lipoprotein dengan kepadatan sangat rendah) dan disekresi kedalam pembuluh darah yang selanjutnya akan mengikuti jalur endogen.

Trigliserida dalam VLDL dengan bantuan enzim LPL akan mengalami proses lipolisis, melepaskan *Free Fatty Acid-FFA* (asam lemak bebas) masuk kedalam jaringan lemak dan jaringan otot. Maka terjadilah *Cholesterol rich Intermediate Density Lipoprotein – IDL*. Kemudian IDL akan diperkaya oleh Apo-E dan Apo-B-100 sehingga dapat dikenali oleh *receptor Low Density Lipoprotein* (reseptor LDL). Sebagian IDL akan ditarik oleh reseptor LDL masuk kedalam sel hati. Sisanya akan tetap berada dalam sirkulasi dan diubah menjadi *Low Density Lipoprotein – LDL* (lipoprotein dengan kepadatan rendah). Sebagian besar LDL akan ditarik oleh reseptor LDL masuk kedalam sel hati dan sisanya masuk kedalam sirkulasi menuju ke sel perifer. Kolesterol dari sel perifer akan diikat oleh *High Density Lipoprotein – HDL* (lipoprotein dengan kepadatan tinggi) dan mengalami esterifikasi dengan bantuan enzim *Lecithine Cholesterol Acyl Transferase (LCAT)* untuk kemudian diubah menjadi IDL dan selanjutnya menjadi LDL.

Pada metabolisme lipoprotein ini perlu diketahui pula adanya sintesis kolesterol intraselular. Disini kolesterol disintesis dari acetyl Co-A. Reaksi ini berlangsung dalam tiga tahap. Pertama dari acetyl Co-A menjadi HMG-Co-A (3-hidroksi -3 glutaryl -Co-A). Kedua dari HMG-Co-A oleh enzim HMG-Co-A reduktase diubah menjadi squalen. Ketiga adalah sintesis kolesterol dari squalen (Andi Wijaya 2000). Jalur metabolisme lemak ini dapat dilihat pada Gambar 2.1.

(Brown 1984, Krauss 1994, Anderson et al 1999)





**VLDL = Very Low Density Lipoprotein. IDL = Intermediate Density Lipoprotein
 HDL = High Density Lipoprotein. LP Lipase = enzyme Lipoprotein Lipase
 LCAT = Lecithine Cholesterol Acyl Transferase. LDL = Low Density Lipoprotein**

Gambar 2.1 Diagram jalur metabolisme lemak (Brown 1984)

2.2 Low density Lipoprotein (LDL)

Dua macam lipoprotein yang berperan pada Penyakit Jantung Koroner (PJK) adalah LDL yang merupakan lipoprotein yang banyak mengandung *Apo lipoprotein B-100* (Apo B-100) dan *High Density Lipoprotein*(HDL) yang banyak mengandung *Apo lipoprotein A-1*(Apo A-1).

LDL adalah pengangkut lipid dengan Apo-B dibagian luarnya. Bagian dalam LDL mengandung lebih kurang 1500 molekul ester dan 170 molekul trigliserida. Inti lipid ini dikelilingi oleh kulit lapisan tunggal yang terdiri dari lebih kurang 800 molekul fosfolipid dan 600 molekul kolesterol bebas. Jumlah asam lemak yang terikat pada LDL lebih kurang 2600 molekul yang mana separuhnya adalah *Poly*

Unsaturated Fatty Acid- PUFA (asam lemak tidak jenuh) seperti asam arakidonat (lebih kurang 12%), asam linoleat (lebih kurang 86%), asam dokosa heksanoat (lebih kurang 2%). PUFA ini sangat rentan terhadap oksidasi, karena ikatan rangkapnya, namun PUFA juga dilindungi oleh antioksidan lipofilik yang terdapat dibagian kulit luar pada bagian dalam dari LDL. Dengan metoda *Gradient Gel Electrophoresis (GGE)* atau *Density Gradient Ultra Centrifugation (DGUC)*, telah memberikan pengertian kepada kita tentang peranan subkelas LDL pada aterosklerosis yang ditentukan oleh ukuran densitas dan komposisi kimia pada partikel LDL (Austin et al 1994, Capell et al 1996, Andi Wijaya 1997).

Penelitian klinis, genetik dan epidemiologis menunjukkan bahwa peningkatan kadar LDL dalam plasma sangat berperan dalam proses terjadinya aterosklerosis serta meningkatnya risiko terjadinya PJK (Austin 1994, Jialal et al 1996). Meskipun demikian proses biokimiawi LDL yang berperan dalam aterosklerosis belum banyak dikenal (Heinecke 1994).

LDL berperan dalam proses penimbunan kolesterol dalam makrofag, sel otot polos serta matriks ekstra seluler dalam pembuluh darah sehingga bersifat aterogenik. LDL adalah hasil akhir dari *Very Low Density Lipoprotein -VLDL* (Lipoprotein dengan kepadatan sangat rendah) melalui hasil antara yang dikenal dengan nama *Intermediate Density Lipoprotein-IDL* (Lipoprotein dengan kepadatan sedang). Baik IDL maupun LDL diangkut oleh Apo B- 100 dan Apo-E menuju sel perifer.

Apo A-I merupakan komponen lipoprotein penting dalam plasma yang mempunyai peran utama dalam pengangkutan kolesterol dari hati ke jaringan perifer serta keluarnya kolesterol dari jaringan perifer menuju hati oleh HDL dan sebagai aktifator dari *Lecithine Cholesterol Acyl Transferase (LCAT)* membantu

pembentukan kolesterol ester dalam plasma. Defisiensi Apo A-I sering menyebabkan terjadinya PJK prematur atau dini. Hal ini dapat terjadi pada *Tangier disease (TD)* dimana HDL tidak terbentuk. Sedang beberapa faktor lain yang menyebabkan terjadinya defisiensi HDL antara lain merokok, kegemukan, kurang olah raga, jenis kelamin laki-laki, pemakaian diuretika (Fogger et al 1996, Wijaya 1997, Matsunaga et al 1998).

Penelitian invitro membuktikan bahwa *Unesterified Cholesterol (UC)* yang merupakan *Free Cholesterol (FC)* atau kolesterol bebas, bergerak secara konstan diantara lipoprotein dan sel serta diantara beberapa fraksi lipoprotein yang berbeda, sehingga konsentrasi UC dalam membran sel dan beberapa lipoprotein menjadi seimbang (Hapereo et al 2000). Penelitian lain menunjukkan bahwa keseimbangan UC dalam membran sel dan lipoprotein dipengaruhi oleh enzim LCAT yang dapat menurunkan kadar UC dalam lipoprotein karena adanya sintesa UC menjadi *Cholesterol Ester (CE)*. Proses ini dikenal sebagai *esterifikasi*. LCAT dapat pula menurunkan kadar LDL dalam plasma melalui LDL-R dalam hati. Pada kelainan *homozygous Familial Hypercholesterolaemia (FH)* selain terjadi penurunan HDL dan peningkatan LDL juga terjadi penurunan aktifitas LCAT. LCAT disintesis dalam hati dan kemudian masuk dalam plasma (Chung et al 1998, Brosseau et al 2000).

Telah diketahui bahwa akumulasi FC akan mengakibatkan efek toksik dalam sel. Beberapa macam sel termasuk makrofag melakukan proses detoksikasi FC dan menyimpannya sebagai CE dalam sitoplasma dengan bantuan enzim *Acyl Coenzyme A- Cholesterol Acyl Transferase (ACAT)*. CE ini dapat dihidrolisis kembali menjadi FC oleh *CE hidrolase* dan reesterifikasi ACAT mengubah FC menjadi CE dan terjadilah siklus CE (Weibel et al 1997).

Apo B berperan dalam metabolisme lipoprotein dan berbentuk 2 isoform dalam plasma yaitu ApoB-100 dan Apo B-48. Apo B-100 disintesa oleh hati dan disekresi sebagai komponen VLDL yang kemudian dimetabolisir dalam plasma menjadi IDL dan LDL. Apo B-100 merupakan ligan bagi reseptor LDL untuk mengikat IDL dan LDL dalam plasma masuk kedalam hati. Produksi lipoprotein yang mengandung APO B-100 yang berlebihan ini merupakan faktor utama aterogenesis (Welty et al 1998, Wicox et al 1999).

Apo B-48 merupakan mediator *Triglyceride rich-lipoprotein(TGRLP)* untuk berikatan dengan reseptor TGRLP atau *Apo B-48 monocyte- macrophage receptor* dan ikatan ini dapat dihambat oleh anti bodi Apo B (Gianturco et al 1998). *Hypo beta lipoproteinemia* yang mengalami gangguan mutasi gen Apo-B serta *Abeta lipoproteinemia* yang mengalami gangguan mutasi pada *microsomal transfer protein* menyebabkan tidak adanya lipoprotein beta, sehingga terjadi gangguan absorpsi lemak yang mengakibatkan terjadinya penurunan lipid dalam serum yang nyata (Gianturco et al 1998).

Hipertrigliseridemia disebabkan oleh karena produksi trigliserida yang berlebihan serta gangguan pembersihan atau lipolisis TGRLP. Apo lipoprotein C-I, C-II dan C-III yang merupakan komponen protein *Triglyceride Rich Chylomicron* dan *Triglyceride Rich VLDL* adalah kunci utama metabolisme trigliserida. Tahap awal katabolisme TGRLP dalam plasma terjadi melalui hidrolisis trigliserida (lipolisis) oleh enzim *Lipoprotein Lipase (LPL)* yang terjadi dalam endotel. Berlawanan dengan Apo C-I dan Apo C-III yang bersifat antagonis atau menghambat katabolisme trigliserida, Apo C-II bersifat protagonis atau merangsang terjadinya katabolisme trigliserida tersebut. Apo C-II yang disintesis dan disekresi oleh hati

sebagai komponen dari *nascent VLDL* juga sedikit diproduksi oleh usus sebagai komponen dari kilomikron. Apo C-II berperan penting pada lipolisis trigliserida sebagai aktivator LPL. Peran fungsi Apo C-II ini dapat diamati pada penderita *homozygous deficiency of Apo C-II* yang menyebabkan terjadinya hipertrigliseridemia dengan penderita *homozygous LPL deficiency* (Anderson et al 1999).

Apo lipoprotein E (Apo E) merupakan mediator baik pada penimbunan lipid dari hati ke jaringan perifer atau pengangkutan kembali dari jaringan perifer ke hati. Apo E diproduksi oleh makrofag dan sel otot polos. Sebagai mediator, Apo E dapat mengangkut lipoprotein seperti kilomikron, VLDL dan HDL dari sel perifer melalui reseptor Apo B atau reseptor Apo E dan reseptor LDL dan selanjutnya diekskresi melalui reseptor didalam hati.

Beberapa enzim berperan penting dalam metabolisme lipoprotein diantaranya *Lipoprotein Lipase (LPL)*, *Hepatic Lipase (HL)*, *Lecithine Cholesterol Acyl Transferase (LCAT)*, *Acetyl Coenzyme A -Cholesterol Transferase (ACAT)*.

LPL merupakan enzim yang membantu terjadinya lipolisis, terjadi pelepasan FFA dan terjadilah IDL. Karena adanya retensi APO B dan Apo E yang terkandung dalam plak atau matriks sehingga IDL akan diperkaya oleh APO B dan APO-E, akibatnya mudah dikenali oleh LDL-R dan masuk kedalam sel hati (O' Brien et al 1994). Produksi LPL dipengaruhi oleh *Tumor Necrosing Factor- α (TNF- α)*, *Macrophage Colony Stimulating Factor (MCSF)*, *Inter Leukin -1 (IL-1)* dan *Interferon gamma (IF- γ)*. LPL akan membantu proses lipolisis yang menyebabkan terjadinya kilomikron remnan dan VLDL dan selanjutnya partikel ini dimetabolisir menjadi IDL dan LDL sehingga LPL mengakibatkan meningkatnya retensi VLDL dan LDL, serta meningkatkan ikatan LDL dengan fibroblast dan makrofag. Sifat anti

aterogenik LPL berhubungan erat dengan pengangkutan kembali lipoprotein yang kaya akan trigliserida (TGRLP) yang bersifat aterogenik. Selain itu LPL dapat membantu meningkatkan HDL kolesterol (Inaba et al 1994, Rutledge et al 1997).

Hepatic Lipase (HL) dalam metabolisme lipid berperan pada hidrolisis lipoprotein yang kaya akan trigliserida (TGRLP) seperti VLDL menjadi IDL yang selanjutnya dapat diubah menjadi LDL. Disamping efek aterogenik ini, HL juga bersifat anti aterogenik. Hal ini kemungkinan disebabkan karena meningkatnya ikatan glikosaminoglikan dengan LDL-R (reseptor LDL). Jadi peran HL sebagai mediator yang memungkinkan terjadinya penurunan timbunan LDL sebagai akibat adanya *reverse cholesterol transport* (Dugi et al 1996).

Transfer Protein yang berperan dalam metabolisme lipoprotein diantaranya *Cholesterol Ester Transfer Protein (CETP)* dan *Phospholipid Transfer Protein (PLTP)*. CETP dalam plasma merupakan mediator pengangkutan trigliserida dari TGRLP seperti halnya VLDL dan kilomikron yang diubah menjadi *CE-rich lipoprotein* (lipoprotein yang kaya akan kolesterol ester) seperti LDL dan HDL. Pada dasarnya CETP merupakan mediator untuk menjaga keseimbangan *lipid core* (inti lipid) seperti CE dan TG serta keseimbangan lipoprotein dalam plasma. Marcel et al (1998) menunjukkan adanya hubungan yang sangat erat antara CETP dan APO-A1. CETP juga berpengaruh langsung pada katabolisme HDL dan berpengaruh dalam menentukan konsentrasi, kandungan apolipoprotein dan besarnya HDL dalam plasma. Data terakhir menunjukkan adanya hubungan erat antara kejadian PJK dengan defisiensi CETP (Foger et al 1996, Chung et al 1998, Matsunaga et al 1998).

Phospholipid Transfer Protein (PLTP) juga mempunyai peran penting dalam menentukan kadar serta sifat spesifik dari HDL. Baik CETP maupun PLTP

mempengaruhi perubahan HDL dalam partikel yang lebih besar atau partikel yang lebih kecil. Transformasi α HDL(HDL-2) menjadi pre β HDL (HDL-3) dipengaruhi oleh CETP dan PLTP, sedang perubahan pre β HDL (HDL-3) menjadi α HDL (HDL-2) dipengaruhi oleh LCAT(Bruce et al 1998).

2.3 High Density Lipoprotein (HDL)

High Density Lipoprotein (HDL) adalah lipoprotein dalam plasma yang mempunyai peran utama dalam pengangkutan lemak, merupakan lipoprotein yang mendorong terjadinya *Reverse Cholesterol Transport-RCT* (pengangkutan kembali atau katabolisme kolesterol dari sel perifer ke sel hati). HDL merupakan tempat cadangan Apo-C yang diperlukan dalam metabolisme kilomikron dan VLDL dan berperan sebagai *scavenger* (penangkap) kelebihan kolesterol serta fosfolipid yang dilepaskan oleh lipoprotein yang kaya akan trigliserida dalam proses lipolisis dan kelebihan kolesterol dalam sel membran.

Molekul HDL bersifat heterogen, bervariasi dalam besarnya, densitas serta komposisinya. Sebagian besar partikel HDL dalam plasma merupakan HDL₂ dan HDL₃. Keduanya merupakan HDL pada fase pertengahan yang terbentuk dalam metabolisme lipoprotein. Bentuk *nascent HDL* yang disekresi dari ileum dan hepar, merupakan lipoprotein yang berbentuk diskoid dibentuk dari komponen fosfolipid, kolesterol dan lipoprotein terutama Apo-A1 dan Apo-E. *Nascent HDL* dirubah menjadi bentuk lebih bulat dan lebih kecil yang disebut *Very High Density Lipoprotein (VHDL)*. Diameter HDL akan meningkat secara progresif pada perubahan VHDL menjadi HDL₃, HDL₃ menjadi HDL₂ dan HDL₂ menjadi HDL₁ yang merupakan partikel HDL yang paling besar. Perbedaan utama antara HDL₁

dengan bentuk HDL yang lain adalah adanya Apo-E. Apo E merupakan mediator masuknya HDL₁ kedalam hati.

VLDL disekresi oleh hati di mana trigliserid dalam inti VLDL akan mengalami lipolisis dengan bantuan LPL dan Apo-C II menjadi IDL. Hati melalui interaksi antara APO-E dan reseptor LDL mengambil sebagian IDL. Sebagian besar IDL akan diubah menjadi LDL. LDL dioksidasi menjadi ox-LDL. Ox-LDL ini akan masuk ke dalam makrofag melalui *scavenger receptor CD-36* dan *SR-A*. Sedangkan masuknya kolesterol bebas dan fosfolipid melalui *ABC A-1 transporter* yang selanjutnya mengadakan interaksi dengan *nascent HDL* yang mengandung PL dan Apo- A1. Kolesterol dalam *nascent HDL* kemudian mengalami esterifikasi menjadi asam lemak yang diperoleh dari LCAT dan aktifator Apo- A1 menghasilkan *mature HDL* (*HDL yang matang*) yang selanjutnya kembali ke hati melalui reseptor SRB-1. Atas dasar sifat *athero protective pathway* yang disebut juga sebagai *HDL Hypothesis* ini, maka HDL disebut sebagai *HERO* (pahlawan). Perjalanan dari LDL menuju makrofag melalui scavenger receptor CD-36 dan SR-A disebut sebagai *Atherogenic pathway* (*LDL Hypothesis*) dan LDL dikenal sebagai *VILLAIN* (penjahat).

Peran HDL sebagai antiaterogenik pada dasarnya disebabkan oleh adanya beberapa sifat HDL yaitu :

1. HDL mengaktifasi *Reverse Cholesterol Transport* dari ABC A-1 ke SRB-1.
 - a) sebelum pembentukan plak
 - 1) meningkatkan aliran keluar kolesterol dan fosfolipid dari makrofag melalui transporter ABC A-1.
 - 2) mencegah pertumbuhan plak baru.

- b) setelah plak terbentuk
 - 3) mempertahankan stabilitas plak
 - 4) mencegah ruptur plak

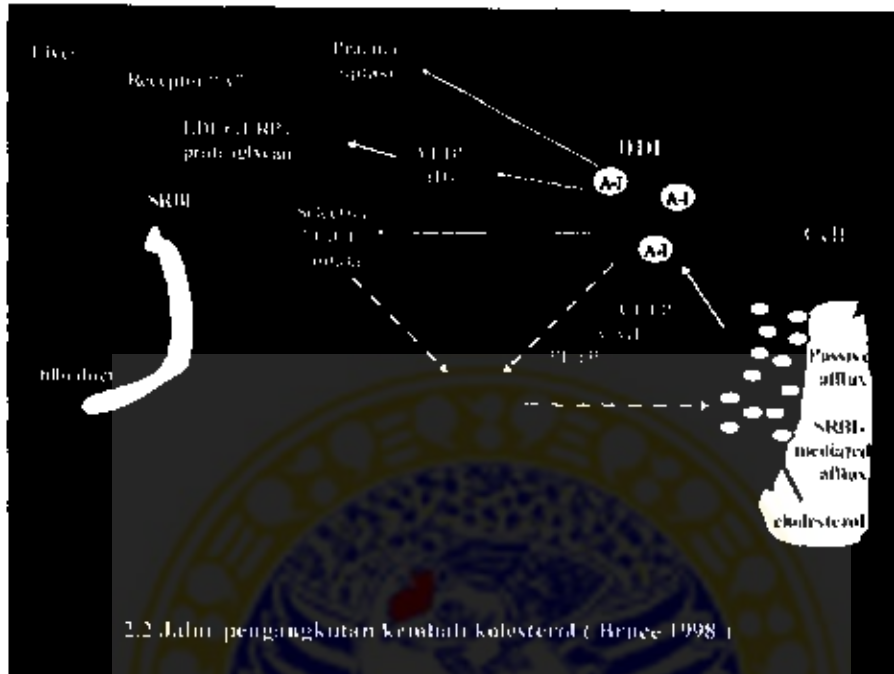
2. HDL menunjukkan aktifitas anti oksidan.

Aktifitas ini terjadi dari satu atau lebih *paraoksonase* (*glycoprotein aryl-esterase*) dan enzim antioksidan yang terangkut dalam HDL dengan Apo- A1 atau Apo- J. Paraoksonase terikat erat dengan fosfolipid dari HDL dan ikatan ini dipertahankan oleh Apo- A1. Enzim lain yang berfungsi sebagai anti oksidan ini adalah *Platelet Activating Factor Acethyl Hydrolase (PAFAH)*. Atas dasar adanya sifat anti oksidan ini, HDL mempunyai 3 sifat protektif :

- a) HDL menghambat oksidasi LD sedang ox-LDL merupakan senyawa yang bersifat aterogenik yang kuat, merangsang produksi sitokin dan faktor pertumbuhan sehingga dapat mengakibatkan terjadinya disfungsi endotel. Dengan terhambatnya oksidasi LDL maka perubahan makrofag menjadi *foam cells* juga akan dihambat.
- b) HDL menghambat ekspresi molekul adhesi (VCAM-1 dan MCP-1). Ekspresi VCAM-1 ditekan oleh antioksidan paraoksonase dan PAFAH dan dipengaruhi oleh pemaparan sistem NF kappa β (sistem ini dirangsang oleh ox- LDL dan glyc- LDL pada Diabetes Melitus). NF kappa β menstimuli atau merangsang produksi VCAM- 1 dan MCP- 1.
- c) HDL mempertahankan integritas sel endotel.

3. Efek protektif HDL yang lain diperkirakan oleh karena peran HDL sebagai senyawa antiinflamasi, antifibrinogenesis dan antiagregasi platelet (Miller 1986, Bruce et al 1998, Cockerill et al 1998, Tjokropawiro et al 2001 (13), 2001 (20),

2001 (21). Alur pengangkutan kembali kolesterol ke hati dapat dilihat pada Gambar 2.2, sedang peranan HDL pada aterogenesis dapat dilihat pada Gambar 2.3.



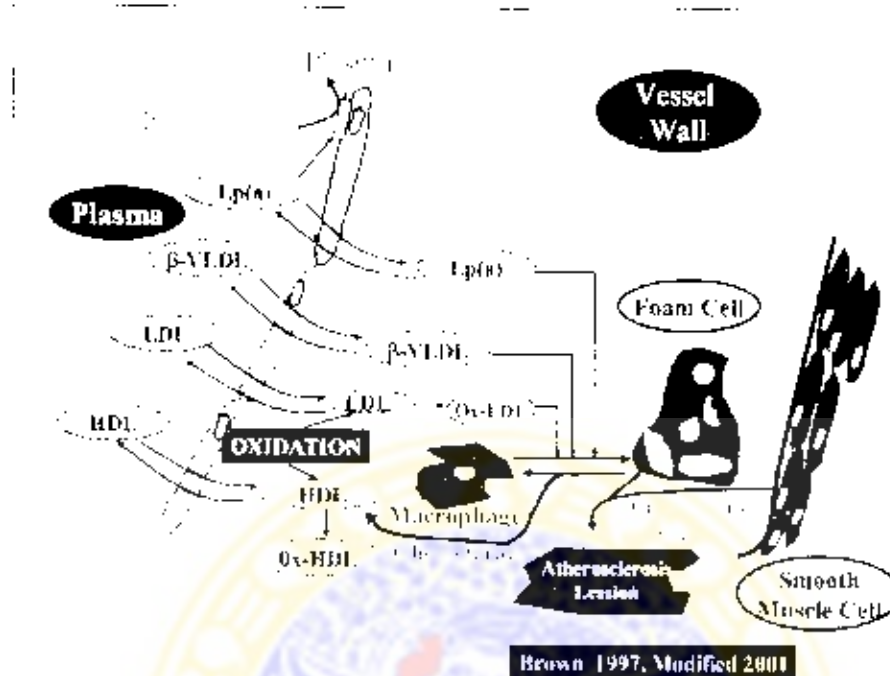
**HDL=High Density Lipoprotein,CE = Cholesteryl Ester,FC = Free Cholesterol
 HTGL = Hepatic Triglyceride Lipase, IDL= Intermediate Density Lipoprotein
 LDLr = Low Density Lipoprotein receptor, LRP = LDL receptor Like Protei
 PLTP = Phospholipid Transfer Protein, SRB-1 = Scavenger Receptor B-1
 VLDL= Very Low Density Lipoprotein, LCAT = Lecithyl Cholesterol Acyl
 Transferase , CETP = Cholesteryl Ester Transfer Protein**

Gambar 2.2 Alur pengangkutan kembali kolesterol (Bruce 1998)

Akhirnya diketahui bahwa kelainan lipoprotein yang akan menyebabkan terjadinya aterogenesis yaitu:

1. Adanya peningkatan LDL sebagaimana yang terjadi pada hiperkolesterolemia familial dan hiperlipoproteinemia tipe II.
2. Adanya peningkatan sirkulasi remnan VLDL , IDL atau kilomikron sebagaimana yang terjadi pada hiperlipoproteinemia tipe III yang disebabkan oleh defisiensi Apo E-III dan kelebihan produksi VLDL.

3. Adanya defisiensi HDL.



Lp(a) = Lipoprotein (a) β -VLDL = β - Very Low Density Lipoprotein
 LDL = Low Density Lipoprotein Ox-LDL = Oxidized LDL HDL = High Density Lipoprotein Ox-HDL = Oxidized HDL

Gambar 2.3 Peran HDL pada mekanisme aterogenesis (Ujokropawiro 2003)

2.4 Peran reseptor pada metabolisme lipoprotein

Beberapa *scavenger receptors* yang akan mengambil hasil oksidasi LDL, berperan dalam pembentukan *foam cells* (sel busa) pada lesi aterosklerotik. Beberapa reseptor tersebut diantaranya adalah SRB, CD-36, LOX-1, ABCA-1 dan SRB-1. Bila terdapat partikel LDL yang telah teroksidasi (ox-LDL) dalam waktu tidak lama mereka akan dikenali oleh reseptor LDL dalam makrofag. *Scavenger receptor class B (SRB)* merupakan reseptor utama untuk mengambil ox-LDL. Baik ox-LDL maupun *acetylated-LDL (Ac-LDL)* dapat diikat oleh SRB ataupun oleh reseptor yang lain seperti CD-36, SRB dan lain sebagainya (Nakata et al. 1999).

CD-36 merupakan glikoprotein yang diproduksi oleh megakariosit atau platelet, monosit atau makrofag dan sel endotel kapiler. CD-36 merupakan reseptor yang mengikat thrombospondin dan kolagen. Enderman (1993) mengemukakan penemuan baru bahwa CD-36 merupakan reseptor yang dapat mengikat ox-LDL, sehingga CD-36 berperan dalam pembentukan sel busa. SRA dan CD-36 mempunyai peran yang berbeda dalam pembentukan lesi aterosklerotik. SRA mungkin berperan pada fase awal dari aterosklerotik, sedang CD-36 mungkin berperan pada fase selanjutnya bila terjadi peningkatan lipid pada lesi aterosklerotik. Pada defisiensi CD-36 nampak bahwa terjadinya sel busa pada lesi aterosklerotik menjadi tidak terlalu berat (Nakata et al 1999).

Lactin-like ox-LDL receptor - I(LOX-1) merupakan reseptor ox-LDL dalam sel endotel. Selain itu LOX-1 juga berperan dalam proses inflamasi karena LOX-1 berperan dalam fagositosis sel eritrosit dan apoptosis (Murase et al 2000).

Familial Hypercholesterolaemia (FH) merupakan kelainan bawaan. FH ditandai oleh adanya kenaikan yang tinggi dari LDL, xanthoma pada tendon, arcus cornea serta aterosklerosis dini. Kematian oleh karena IMA atau *sudden death* (kematian mendadak) dapat terjadi sebelum umur 30 tahun. FH terjadi oleh karena adanya gangguan mutasi gen reseptor LDL yang menyebabkan terjadinya peningkatan aktifitas reseptor LDL (LOX-1) serta peningkatan kadar LDL dalam plasma (Dugi et al 1997, Chen et al 1999).

Transporter A-I(ABC A-I) atau dikenal pula sebagai ABC 1, berperan sebagai ATP- Binding Cassete pada pengangkutan lipid, diferensiasi atau modifikasi monosit menjadi makrofag, sekresi Interleukin-1 (IL-1) serta apoptosis. Dalam

makrofag ABC 1 berperan pada modifikasi LDL dan inflamasi. ABC 1 merupakan gene yang mengalami mutasi dan terdapat pada penyakit defisiensi HDL (*Tangier's Disease-TD*). TD merupakan kelainan monogenetika yang ditandai dengan splenomegali, akumulasi makrofag, deposisi atau penimbunan kolesterol ester pada sistem retikulo- endothelial, rendahnya plasma HDL dan *premature coronary atherosclerosis* (aterosklerosis koroner yang timbulnya lebih dini) yang menunjukkan adanya gangguan mutasi gene ABC A-1. Salah satu subkelas TD menunjukkan hilangnya fungsi mutasi yang komplit dari gene ABC A-1 menimbulkan *premature coronary atherosclerosis* di mana terjadi penimbunan kolesterol ester dalam makrofag sebagai akibat adanya defisiensi HDL, sehingga memudahkan terbentuknya sel busa sebagai awal aterosklerosis.

Mekanisme molekular adanya defisiensi HDL yang disebabkan oleh gangguan mutasi gene ABC A-1 ini tidak jelas diketahui. Subkelas TD yang lain menunjukkan adanya gangguan fungsi pada lipatan pertama (N- terminal) nucleotid, tidak menyebabkan terjadinya PJK atau dengan sedikit gejala PJK tetapi menimbulkan gejala splenomegali, neuropati dan dementia (Schmidt et al 1999)

Class B type I Scavenger Receptor (SR-B1) adalah reseptor HDL dan merupakan mediator pengambilan kolesterol ester dari HDL. SR-B1 dikeluarkan oleh hati dan jaringan steroidogenik. Pengeluaran yang berlebihan SR-B1 oleh hati dapat menyebabkan penurunan HDL dalam plasma dan peningkatan kolesterol (Rinninger et al 1999). SR-B1 berperan pula dalam pengangkutan kolesterol oleh HDL dari jaringan perifer ke hati.

Peroxisome Proliferator Activated Receptor(PPAR) adalah reseptor yang mempengaruhi pengeluaran CD-36 atau SR-B1 dalam monosit atau makrofag sehingga PPAR juga merupakan modulator bagi metabolisme lipid dan perkembangan aterosklerosis (Chinetti et al 2000).

Megalin/gp 330 merupakan derivat dari LDL-R untuk mengikat Apo- A dan merupakan reseptor spesifik untuk Lipoprotein-A namun interaksi ini lemah dan lebih kecil dibanding dengan interaksi antara LDL dan LDL-R (Niemeier et al 1998). Pengambilan ox- LDL oleh makrofag melalui beberapa reseptor dapat dilihat pada Gambar 2.4.



2.5. Peran *small dense LDL* (LDL padat kecil) pada aterosklerosis

Penelitian tentang LDL menunjukkan bahwa *small dense LDL* (Fenotipe B) meningkatkan risiko PJK 2 – 3 kali (Slyper et al 1994, Krauss 1995, Lamarche et al

1996). Beberapa penelitian membuktikan bahwa LDL kecil padat (Fenotipe B) lebih banyak pengaruhnya dibanding dengan Fenotipe A terutama karena Fenotipe B lebih mudah teroksidasi menjadi ox-LDL. Hal ini disebabkan karena kandungan trigliserida dan apoprotein-B lebih banyak serta kandungan HDL dan apoprotein-A lebih sedikit yang mengakibatkan ukuran partikel LDL lebih kecil dan akan lebih lama berada dalam sirkulasi karena afinitasnya yang lebih rendah terhadap reseptor LDL dibanding LDL Fenotipe A (Chait et al 1993, Austin et al 1994, O'Brien et al 1994, Grundy et al 1995, Krauss et al 1995, Packard 1996).

Small dense LDL (LDL kecil padat – Fenotipe B) mempunyai kandungan asam lemak tidak jenuh (*Poly Unsaturated Fatty Acid-PUFA*) yang lebih tinggi. Hal ini menyebabkan meningkatnya kepekaan terhadap oksidasi LDL (Aviram et al 1995). Sebaliknya HDL dapat mengurangi kepekaan terhadap oksidasi LDL. HDL berperan dalam pencegahan oksidasi LDL melalui enzim paraoksonase dan PAFAH (Berliner et al 1995). Pengaruh lingkungan seperti aktifitas fisik, timbunan lemak sentral dan diet, sangat besar pengaruhnya pada densitas LDL. Masih dipertanyakan apakah faktor herediter sebagai faktor utama pada densitas LDL (Slyper et al 1994).

Penelitian terdahulu membuktikan adanya hubungan antara *small dense LDL* dengan resistensi insulin (Austin et al 1994, Capell et al 1996). *Small dense LDL* mudah mengalami oksidasi menjadi ox-LDL yang dapat berperan sebagai *chemo attractant* (kemikalia pengikat) untuk monosit dan bersifat sitotoksik untuk sel endotel sehingga *small dense LDL* mempunyai pengaruh merusak fungsi endotel (O'Brien et al 1994). *Small dense LDL* juga lebih mudah teroksidasi bukan hanya karena ukurannya yang lebih kecil tetapi juga karena afinitasnya yang lebih besar terhadap

proteoglikan dari sel endotel, sehingga lebih mempermudah masuknya ke dalam ruang subendotel, di mana proses oksidasi LDL akan berlangsung (Krauss et al 1995).

Proteoglikan merupakan polisakarida sulfat yang terjadi dalam tunika intima dan tunika media. Proteoglikan terutama *chondroitin sulfate proteoglicans* (CS-PG) mengadakan interaksi spesifik dengan LDL atau Lipoprotein-A (Lp-A). Interaksi ini menyebabkan pengikatan dan pengambilan ox-LDL oleh makrofag dalam tunika intima, yang selanjutnya akan memacu pembentukan sel busa. Mekanisme interaksi proteoglikan dengan lipoprotein yang sebenarnya belum begitu jelas. Diperkirakan berkaitan dengan kandungan asam sialik yang terkandung dalam Apo-B. *Small dense LDL* mengandung asam sialik yang lebih sedikit dibanding dengan Fenotipe A sehingga afinitasnya terhadap proteoglikan lebih besar (William et al 1994, Auber et al 1997, Camejo et al 1997, Chapman et al 1998).

Dikenal 3 macam proteoglikan yaitu pertama *chondroitin sulfat proteoglican*. Termasuk ini adalah versikan yang bereaksi dengan hialuronan membentuk agregat multi molekular yang lebih besar. Kedua adalah *small leucin rich dermatan sulfat proteoglican*. Termasuk ini adalah dekorin dan biglikan yang bereaksi dengan komponen matriks fibrosa seperti kolagen dan elastin. Bentuk ketiga adalah *heparan sulfat proteoglican* seperti perlekan yang merupakan komponen lamina basalis.

Akumulasi proteoglikan dipengaruhi oleh pengaturan beberapa faktor pertumbuhan seperti *Platelet Derived Growth Factor (PDGF)* dan *Transferring Growth Factor (TGF)*. Rangsangan *smooth muscle cells (SMC)* oleh PDGF akan meningkatkan sintesa hialuronan dan sintesa versikan serta perubahan ikatan glikosaminoglikan yang akan menyebabkan terjadinya peningkatan retensi lipid. TGF β lima kali lebih efektif dari pada PDGF dalam peningkatan retensi lipid. TGF β

mengatur ekspresi versikan dan biglikan dalam SMC, serta mempunyai efek minimal pada ekspresi dekorin (Evanko et al 1998). Peran proteoglikan pada perkembangan fase awal aterosklerosis diantaranya dalam penempatan apo-B 100 pada LDL serta pengikatan dan retensi lipid oleh proteoglikan. Perubahan struktural dermatan dan chondroitin sulfate proteoglikan akan meningkatkan afinitas LDL dan oksidasi LDL (Scott et al 1997).

Penelitian terdahulu membuktikan adanya hubungan antara resistensi insulin dengan *small dense LDL* (Austin et al 1994, Capell et al 1996). Pada penderita NIDDM, *lipid profile* menunjukkan adanya peningkatan VLDL dan LDL serta penurunan HDL. Insulin berperan pada proliferasi SMC, peningkatan reseptor LDL serta peningkatan sintesa kolesterol dan trigliserida. Peran insulin dalam peningkatan sintesa lipid oleh SMC kemungkinan akibat stimulasi pada enzim lipogenik glukosa 6 fosfat dehidrogenase, enzim maleat dan 3 hidroksi acyl-Co A dehidrogenase. Disamping itu insulin dapat menghambat regresi atau reabsorpsi *lipid plaques (plak lemak)*. Insulin juga dapat meningkatkan sintesa kolagen dan stimulasi *growth factor* seperti Insulinlike Growth Factor-1 (IGF-1). Semuanya ini akan membantu proses aterosklerosis (DeFronzo et al 1991). LDL disintesa dari *hepatic derived VLDL* dengan eliminasi yang progresif dari apo A₁ dan apo A₂ serta akumulasi apo C dan apo E. Pada perubahan VLDL menjadi LDL akan terbentuk IDL yang bersifat aterogenik. Pada *insulin resistance* (resistensi insulin) peningkatan sintesa VLDL akan menyebabkan terjadinya peningkatan trigliserida. Terdapat hubungan terbalik antara insulin dan HDL. Golay menunjukkan bahwa peningkatan sintesa HDL penderita NIDDM menyebabkan penurunan HDL yang nyata (DeFronzo et al 1991).

2.6 Oksidasi LDL

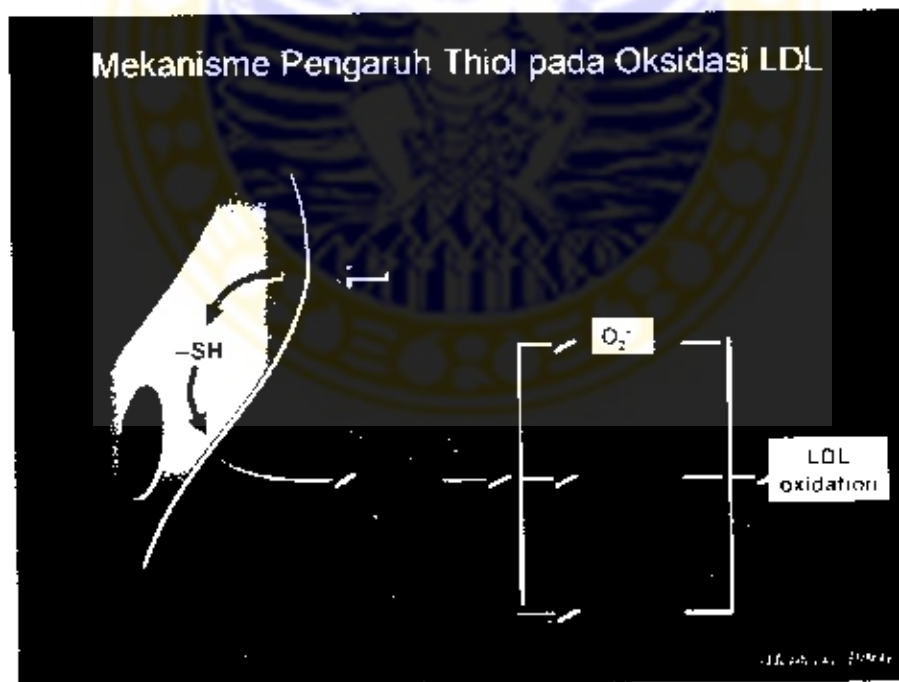
Oksidasi LDL mempunyai peranan penting dalam proses terjadinya aterosklerosis. Pada fase awal dari aterosklerosis oksidasi LDL dengan makrofag sebagai mediator merupakan hal yang sangat penting. Yang selanjutnya akan disusul dengan oksidasi LDL oleh otot polos. Oksidasi LDL dengan makrofag sebagai mediator, diawali dengan ikatan lipoprotein pada reseptor LDL pada permukaan makrofag, dimana stres oksidatif akan merangsang oksidase selular yaitu NADPH oksidase dan lipoksigenase untuk memproduksi *Reactive Oxygen Species- ROS* (Senyawa Oksigen Reaktif) dan *peroxidised cellular membrane phospholipid polyunsaturated fatty acid (FA-OOH)* yang akan mengoksidasi LDL ekstra selular. Mekanisme oksidasi LDL secara *in vivo* belum banyak diketahui. Secara *in vitro* dikenal beberapa mekanisme untuk mengoksidasi LDL.

Superoksida

Sel otot polos arterial membutuhkan besi dan tembaga untuk oksidasi LDL. Superoksida (O_2^-) dihasilkan dari penambahan 1 elektron pada molekul oksigen yang dapat merupakan salah satu senyawa yang merangsang terjadinya oksidasi LDL. Kecepatan oksidasi LDL seimbang dengan kecepatan pembentukan O_2^- di dalam sel fibroblast, sel endotel serta sel otot polos. Superoksida dismutase adalah *scavenger* (penangkap) superoksida, merubah O_2^- menjadi H_2O_2 dan O_2 sehingga superoksida dismutase dapat mencegah oksidasi LDL. Senyawa lain yaitu Hidrogen Peroksida yang kerjanya akan dihambat oleh katalase (Heinecke 1994).

Thiol

Thiol merupakan senyawa yang terletak antara bentuk tereduksinya (thiol) dan bentuk teroksidasinya (disulfid). Autooksidasi thiol yang disertai dengan tersedianya ion logam akan membentuk ion logam tereduksi, radikal S^{\cdot} dan $\text{O}_2^{\cdot-}$ yang membantu terjadinya peroksidasi lemak. Thiol dibentuk dari L-cystein yang melalui sistem pengangkutan membran akan mengalami reduksi menjadi thiol (-SH) di dalam sel, kemudian dikeluarkan menjadi thiol dalam jaringan ekstra selular. Selanjutnya thiol akan mengalami autooksidasi. Penelitian lebih lanjut menunjukkan bahwa sistein, homosistein dan glutathion kesemuanya dapat menyebabkan oksidasi LDL. Namun hanya oksidasi LDL oleh L-cystein saja yang akan ditangkap oleh makrofag dan hanya oksidasi oleh L-cystein saja yang akan diangkut oleh superoksida dismutase. Gambaran mekanisme oksidasi LDL oleh thiol dapat dilihat pada Gambar 2.5 (Heinecke 1994).



Gambar 2.5 Mekanisme pengaruh thiol pada oksidasi LDL. (Heinecke 1994)

Lipoxygenase(lipoksigenase)

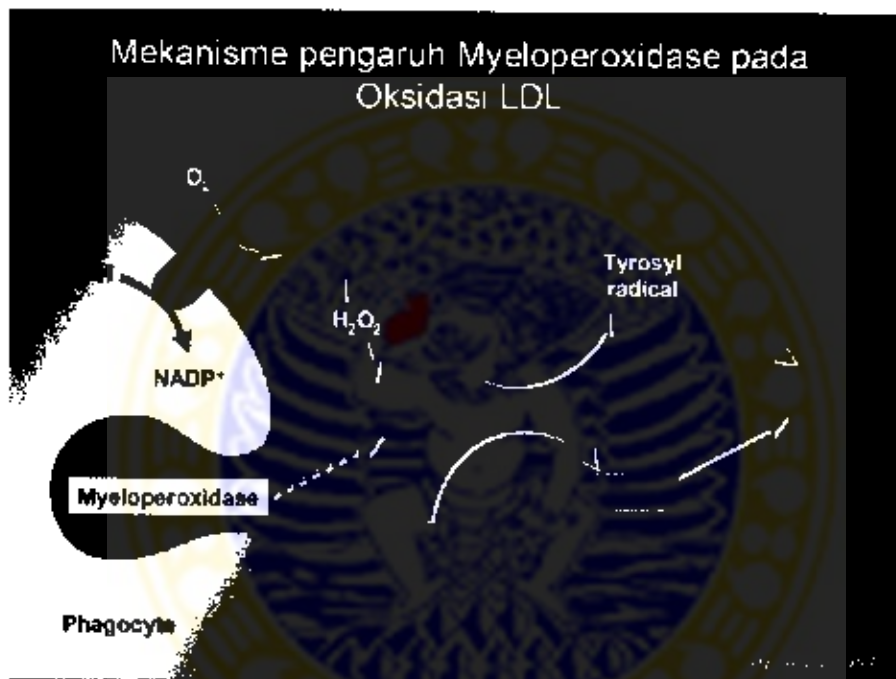
Lipoksigenase merupakan enzim yang merubah *poly unsaturated fatty acid* (asam lemak tidak jenuh) menjadi *lipid hidro peroxide* yang juga merupakan oksidasi LDL. Pada penelitian dengan menggunakan *lipoxygenase inhibitor* menunjukkan potensi antioksidan di mana *lipoxygenase inhibitor* menghambat oksidasi LDL dengan bantuan tembaga secara in vitro. Meskipun penelitian ini secara in vitro namun aktifitas lipoksigenase dalam makrofag dan sel endotel dianggap sesuai dengan oksidasi LDL (Heinecke 1994).

Myeloperoxidase(mieloperoksidase)

Mieleloperoksidase adalah protein heme yang disekresi oleh fagosit dan menggunakan hidrogen peroksida untuk membuat sitotoksik oksidan. Mieleloperoksidase memerlukan substansi antara untuk oksidasi LDL. Substansi yang biasanya dipakai untuk oksidasi adalah chlorida, yang akan dirubah menjadi asam hipochlorit (HOCl). Substansi yang lain yaitu *L-tyrosine* yang terdapat dalam plasma dan jaringan intersisial dinding arteri. Dengan tersedianya H_2O_2 , *L-tyrosine* akan dioksidasi menjadi radikal *tyrosyl*. Hasil utama dari radikal tyrosil adalah dityrosine. Baik asam hipochlorit maupun radikal tyrosil memacu terjadinya oksidasi LDL.

LDL, setelah masuk dalam tunika intima atau didaerah subendotel akan teroksidasi menjadi *minimally modified LDL (mm-LDL)*. Oksidasi terjadi pula dalam sel endotel, sel otot polos, monosit atau makrofag serta sel limfosit T. Mm-LDL merupakan suatu partikel yang mengandung lipid hidroperoksida dalam jumlah sedikit. Lipid peroksida maupun modifikasi lipid hidroperoksida sesungguhnya masih berada dalam tahap awal. Faktor intrinsik yang mempengaruhi kepekaan

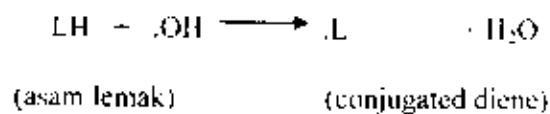
terbentuknya lipid peroksida ini diantaranya adalah kandungan antioksidan, komposisi, dan lokasi *poly unsaturated fatty acid*(PUFA), serta ukuran LDL. Peningkatan potensi oksidasi pada *small dense-LDL* dipengaruhi oleh peningkatan trigliserida serta penurunan HDL kolesterol. HDL berperan dalam pencegahan oksidasi LDL melalui enzim *platelet activating factor acethyl hydrolase*(PAFAH) dan enzim *paraoxonase*(Aviram et al, 1995). Pengaruh mieloperoksidase pada oksidasi LDL ditunjukkan pada Gambar 2.6.



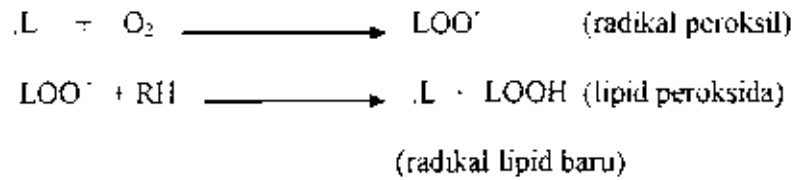
Gambar 2. 6 Pengaruh mieloperoksidase pada oksidasi LDL. (Heinecke 1994)

MEKANISME OKSIDASI lipid digambarkan sebagai berikut :

1. Reaksi *ABSTRAKSI* dimana asam lemak (PUFA) akan mendapat serangan ROS terutama radikal hidroksil. Pada reaksi ini akan terbentuk *conjugated diene* yang merupakan radikal lipid.



2. Reaksi *PROPAGASI* dimana radikal lipid (.L) akan bereaksi dengan O₂ sehingga terjadi .L yang baru.

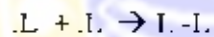


dan seterusnya sehingga akan terbentuk radikal peroksi lipid yang lain.

Disini terbentuklah mm- LDL. Akibat akhir dari reaksi ini adalah terbentuknya senyawa yang bersifat toksis terhadap sel, misalnya MDA (*malon dialdehid*), serta senyawa hidrokarbon seperti etana dan pentana.

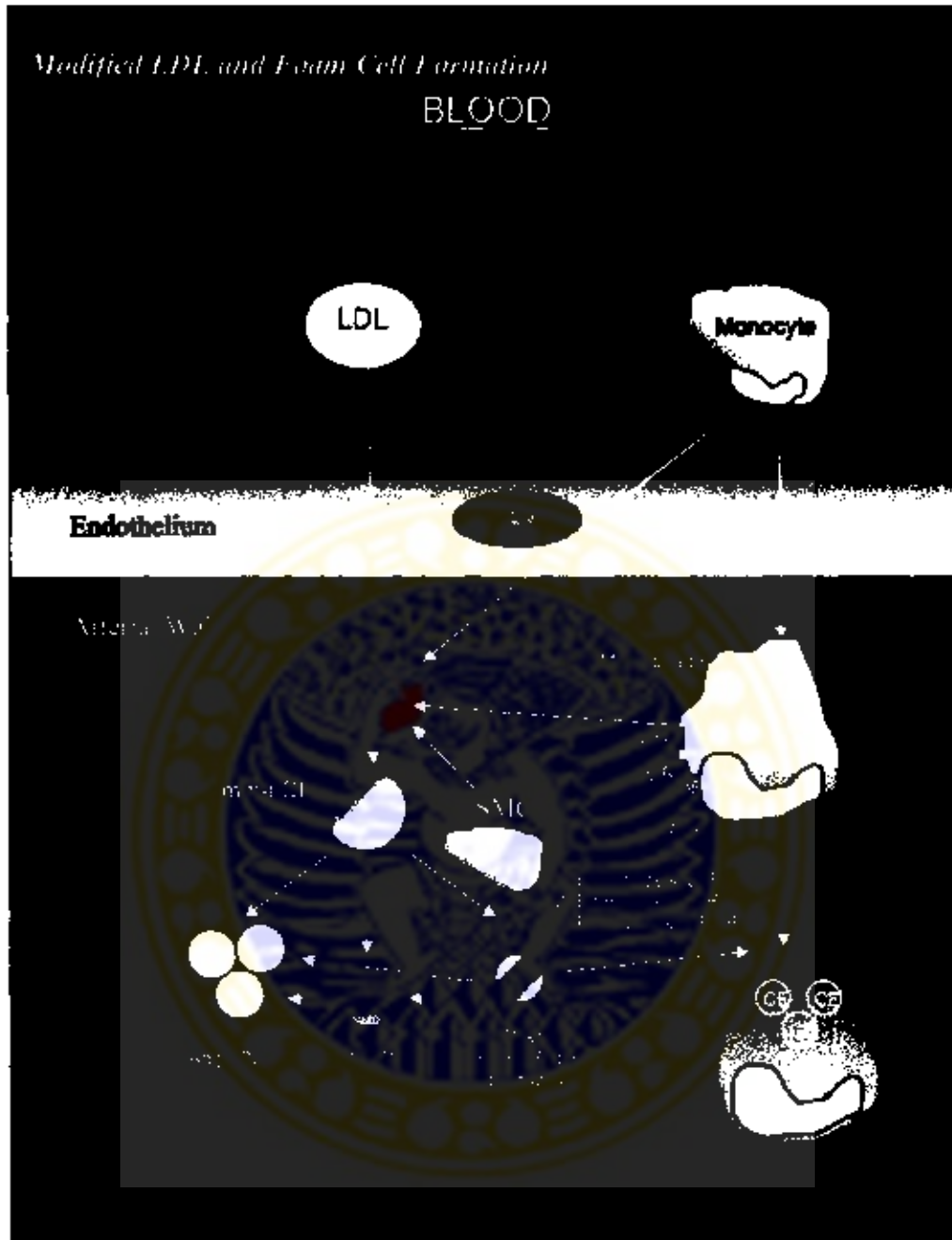
Dengan enzim prostaglandin endoperoxida sintase, terjadilah pembentukan senyawa dari oksidasi asam arakhidonat yaitu F₂ Isoprostan.

3. Fase *TERMINASI* dimana terjadi fase dekomposisi yaitu terjadinya ikatan silang antara kedua rantai asam lemak atau antara asam lemak dan rantai peptida (protein) yang timbul karena adanya reaksi dua ROS



Akhir dari reaksi ini terjadilah ox-LDL.

Mm-LDL menstimulir sel endotel untuk mengeluarkan *Monocyte Chemoattractan Protein-1 (MCP-1)*, *Monocyte Colony Stimulating Factor (M-CSF)*, serta migrasi monosit kedalam tunika intima atau subendotel. Selanjutnya dalam tunika intima mm-LDL akan mengalami oksidasi lebih lanjut dan terjadilah *ox-LDL* yang merupakan LDL teroksidasi sempurna (*extensive oxidized LDL*). Pada ox-LDL terjadi dekomposisi maupun perubahan total, sehingga terbentuk senyawa peroksida yang sangat toksik serta amat reaktif.



Density Lipoprotein, Agg- LDL = Agregate LDL, LPL = Lipoprotein Lipase, HL = Hepatic Lypase, L-R = LDL- Receptor, S-R = Scavenger Receptor, Fc-R = Fc Receptor, CE = Cholesteryl Ester

Gambar 2.7 Oksidasi LDL dan pembentukan *foam cell*(Aviram 1955)

Ox - LDL berperan dalam proses atherogenesis melalui perubahan kemotaksis dari monosit dan makrofag, menghambat ekspresi PDGF dan menyebabkan terjadinya kerusakan endotel. Ox-LDL selanjutnya akan ditangkap oleh *Scavenger Receptor (Sc-R)* dan masuk dalam makrofag membentuk *foam cells (sel busa)* (Chait 1993, Berliner 1995, Aviram 1995). Proses masuknya LDL dari plasma kedalam ruang subendotel dan terbentuknya *foam cells* dapat diamati pada Gambar 2.7.

Ox-LDL dapat ditemukan di sel makrofag dalam lesi atheroma, tetapi tidak dapat dijumpai dalam arteri yang normal. Pengambilan LDL tidak mungkin terjadi tanpa melalui *receptor LDL (LDL-R)*. LDL yang ada dalam pembuluh darah ditangkap dan diendositosis oleh endotelium, sedangkan LDL yang telah berhasil menerobos endotelium akan ditangkap dan diendositosis oleh makrofag. Baik sel endotel maupun makrofag mempunyai LDL-R. Keadaan akan berubah bila terjadi peningkatan kadar LDL. Endositosis oleh sel endotelium dan makrofag akan berhenti bila sel tersebut telah jenuh dengan kolesterol. Hal ini terjadi karena sel-sel jaringan memiliki "katup pengaman", sehingga bila sel tersebut telah jenuh dengan kolesterol, maka sel tersebut akan berhenti memaparkan LDL-R. Peristiwa ini disebut: *down regulation*.

Akibat terhadap LDL dalam aliran darah tidak ada, namun bagi LDL yang telah masuk dalam ruang subintima, *down regulation* LDL-R akan menyebabkan terjadinya penumpukan LDL dalam ruang subendotel. LDL yang terkumpul ini akan teroksidasi oleh senyawa-senyawa oksidan seperti ion superoksida (O_2^-) yang disekresi oleh sel makrofag dan sel otot polos (Purnomo Suryohusodo 2000)

LDL ini sebelumnya harus dirubah terlebih dahulu menjadi ox-LDL supaya dapat dikenal oleh *scavenger receptor* (Sc-R -reseptor pengambil ox- LDL) dalam makrofag. Berbeda dengan LDL-R, Sc-R tak mengalami down- regulation, sehingga akan berakibat makrofag terus menerus menumpuk ox-LDL dan terikatnya ox- LDL kedalam makrofag ini menyebabkan akumulasi kolesterol dalam makrofag yang selanjutnya akan menyebabkan terbentuknya sel busa. Dengan ditemukannya cara pemeriksaan ox- LDL secara langsung/ direk yang diukur dengan metode ELISA yang menggunakan *antibody murin monoclonal* yang spesifik yaitu mAb-4E6, maka peneliti mencoba meneliti ox-LDL sebagai parameter biokiniawi untuk menentukan prognosis Infark Miokard Akut (Suryohudoyo 2000, Mercodia 2000).

Sifat aterogenik yang ditunjukkan ox-LDL diantaranya dapat menyebabkan kemotaksis serta menstimulir diferensiasi monosit menjadi makrofag, dapat merangsang pengambilan LDL oleh makrofag, menghasilkan antibodi untuk ox-LDL, meningkatkan tonus vasomotor, serta menyebabkan terjadinya hiperkoagulasi. Dengan adanya sifat- sifat ini maka secara kumulatif keadaan ini akan mengganggu endotel (Jenkins et al 1993, Heinecke 1994, Li et al 1997, Hamilton et al 1998).

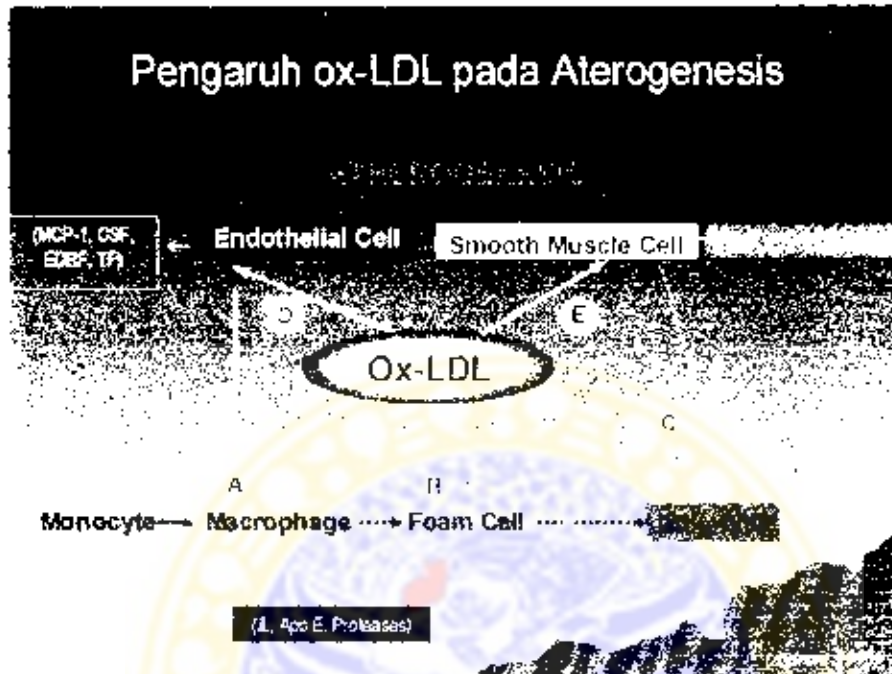
Efek aterogenik ox-LDL dapat disimpulkan sebagai berikut :

- a) menyebabkan kemotaksis monosit
- b) memacu diferensiasi atau perubahan monosit menjadi makrofag
- c) menghambat motilitas atau pindahnya makrofag dari suatu tempat
- d) bersifat sitotoksik
- e) memacu ambilan atau asupan LDL kedalam makrofag
- f) menghasilkan antibodi terhadap ox- LDL.

g) meningkatkan tonus vasomotor

h) merangsang hiperkoagulasi

Pengaruh ox-LDL pada proses aterogenesis dapat dilihat pada Gambar 2.8

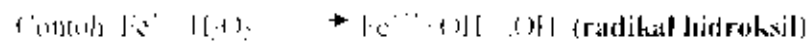


MCP-1=Monocyte Chemoattractant Protein-1, CSF= Colony Stimulating Factor
EDRF= Endothelium-Derived Relaxation Factor, TF= Tissue Factor

Gambar 2.8 Pengaruh ox-LDL pada aterogenesis (Aviram 1995)

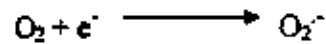
2.7 Peran Radikal Bebas pada Aterosklerosis

Radikal bebas adalah molekul atau atom yang mengandung satu atau lebih elektron yang tidak berpasangan diorbit luarnya



Radikal bebas yang mengandung 1 elektron yang tidak berpasangan digambarkan dengan simbol R. Suatu senyawa bisa menjadi radikal bebas bila melepaskan

tambahan satu elektron seperti halnya dengan reduksi molekul oksigen melalui radikal ion superoksida :

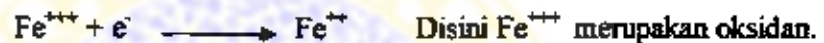


Selain itu dapat pula terjadi pelepasan elektron seperti halnya pada oksidasi asam askorbat (AH_2) menjadi bentuk dihidro (A) melalui radikal bebas (AH)



Pengertian radikal bebas berbeda dengan oksidan meskipun keduanya mempunyai kemiripan dalam beberapa sifatnya dan menimbulkan akibat yang sama, namun prosesnya berbeda.

Oksidan adalah penerima elektron misalnya pada reaksi :



Semua radikal bebas merupakan oksidan tetapi tidak semua oksidan dapat merupakan radikal bebas. Suatu radikal bebas mempunyai kemampuan untuk membentuk radikal bebas baru, sehingga radikal bebas ini mempunyai kemampuan untuk menciptakan reaksi berantai.

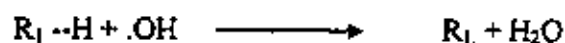
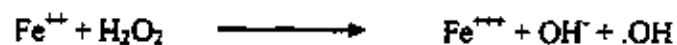


(senyawa non radikal)(hidroksil radikal) (radikal baru) (H_2O)

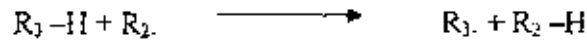
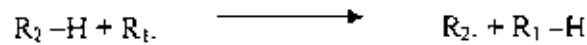
Radikal bebas dapat berpotensi untuk menciptakan reaksi berantai menghasilkan radikal bebas baru sampai berhentinya reaksi berantai tersebut.

Proses reaksi ini terjadi melalui tiga tahapan yaitu :

Tahap *INISIASI* :



Tahap *PROPAGASI* :



Tahap *TERMINASI* :



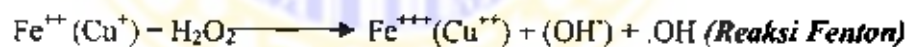
Radikal bebas (SOR) memiliki dua sifat yaitu :

1. reaktivitas tinggi karena kecenderungan menarik elektron
2. dapat mengubah suatu molekul menjadi suatu radikal bebas

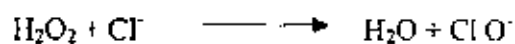
Oksidan yang terlibat dalam berbagai proses patologis, sebagian besar berasal dari proses biologis yang alami dan melibatkan apa yang disebut sebagai senyawa oksigen reaktif (SOR) seperti ion superoksida ($O_2^{\cdot-}$), hidrogen peroksida (H_2O_2), radikal peroksil ($-OOH$) dan radikal hidroksil ($\cdot OH$).

Pembentukan senyawa oksigen reaktif terjadi dengan beberapa cara :

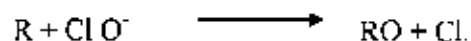
H_2O_2 bereaksi dengan logam transisi membentuk $\cdot OH$.



H_2O_2 bereaksi dengan Cl^- menghasilkan oksidan kuat yang lain, yaitu ion hipoklorit (ClO^-) melalui reaksi yang dikatalisir oleh enzim mio- peroksidase yang terdapat di beberapa sel radang seperti granulosit, monosit dan makrofag.



Ion hipoklorit dapat mengoksidasi berbagai senyawa :



Ion superoksida (O_2^-) dapat terjadi melalui :

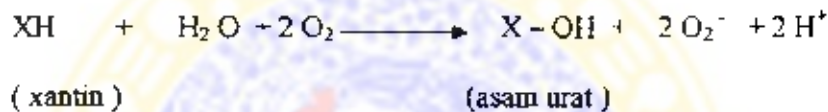
Pertama: reaksi sampingan yang melibatkan Fe^{2+} seperti proses fosforilasi oksidatif, proses oksigenasi hemoglobin, proses hidroksilasi oleh enzim mono-oksigenase (sitokrom P 450 dan sitokrom b 4). Reaksi tersebut dapat ditulis sebagai berikut :



Kedua: reaksi yang dikatalisir oleh **NADH / NADPH oksidase** yang terdapat dalam mitokondria dan granulosit :



Ketiga: reaksi yang dikatalisir oleh enzim **xantin oksidase**



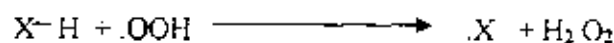
Keempat: reaksi yang dikatalisir oleh **xantin dihidrogenase (XD)** menghasilkan reaksi :



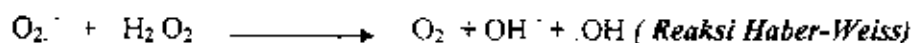
Ion superoksida sendiri sebenarnya tak terlalu reaktif. Bentuk reaktifnya adalah radikal peroksida yang terbentuk melalui reaksi sebagai berikut :



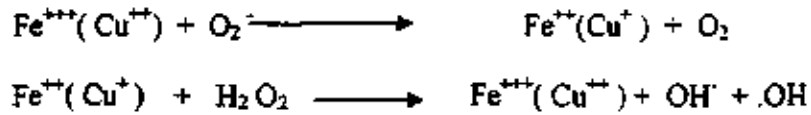
Radikal ini bersifat sangat reaktif dan akan membentuk radikal baru serta H_2O_2



Disini terlihat bahwa radikal peroksil lebih berbahaya dibanding dengan H_2O_2 karena akan membentuk radikal hidroksil ($\cdot OH$).



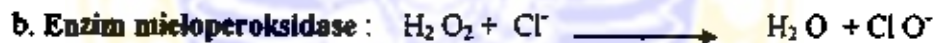
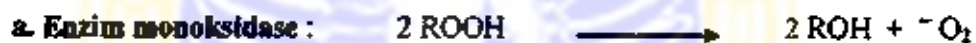
Reaksi ini memerlukan ion Fe^{+++} atau Cu^{++} dan diperkirakan terjadi melalui dua tahap, yaitu :



Diantara senyawa-senyawa oksigen reaktif, radikal hidroksil ($\cdot\text{OH}$) adalah senyawa yang paling reaktif, sehingga merupakan senyawa yang paling berbahaya, namun radikal hidroksil bukan merupakan produk primer proses biologik, tetapi berasal dari H_2O_2 dan O_2^- .

Singlet Oksigen ($^1\text{O}_2$)

Singlet Oksigen merupakan senyawa yang paling reaktif dibanding dengan oksigen biasa. Singlet oksigen terbentuk pada reaksi-reaksi yang dikatalisir oleh enzim-enzim tertentu, seperti :



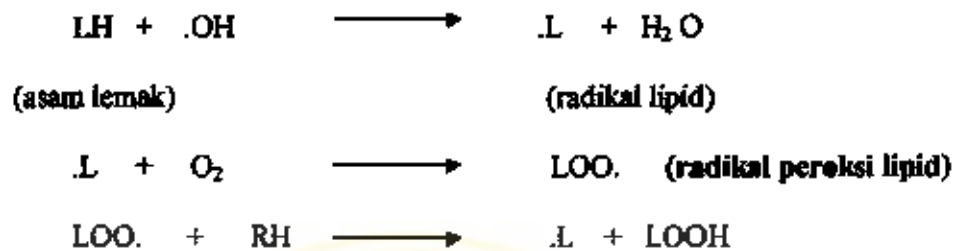
c. Enzim prostaglandin endoperoksida sintase, suatu enzim yang berperan dalam pembentukan prostaglandin dari asam arakidonat.

Singlet oksigen dapat mengoksidasi beberapa senyawa seperti :



Dampak negatif dari senyawa reaksi oksidatif terutama radikal hidroksil, dapat merusak tiga jenis senyawa yang penting untuk mempertahankan integritas sel, yaitu asam lemak, DNA dan protein.

Asam lemak, khususnya asam lemak tak jenuh yang merupakan komponen dari fosfolipid yang penting bagi penyusunan membran sel. Asam lemak tak jenuh seperti asam linoleat, linolenat dan asam arakidonat sangat peka terhadap serangan radikal bebas terutama radikal hidroksil, yang dapat menimbulkan reaksi berantai yang dikenal dengan peroksidasi lipid.

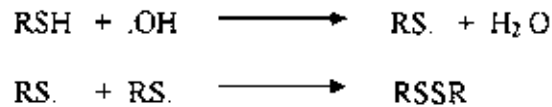


dan seterusnya (Suryohudoyo 2000, Wijaya, 1997)

Akibat akhir dari reaksi berantai ini adalah terputusnya rantai asam lemak menjadi berbagai senyawa yang bersifat toksis serta menyebabkan kerusakan pada membran sel yang membahayakan kehidupan sel (Suryohudoyo 1995, Jenkins et al 1993)

Dampak negatif radikal bebas terhadap DNA dapat berupa hidroksilasi basa timin dan sitokin, pembukaan inti purin dan pirimidin serta terputusnya rantai fosfordiester DNA. Bila kerusakan masih ringan, masih bersifat reversibel dan bisa diperbaiki oleh sistem perbaikan DNA (*DNA repair system*). Bila kerusakan terlalu berat maka kerusakan tersebut tak dapat diperbaiki dan replikasi sel akan terganggu.

Dampak negatif terhadap protein dapat terjadi karena adanya reaksi radikal bebas dengan asam-asam amino yang menyusun protein tersebut. Sistein mengandung gugusan Sulhidril (SH) yang merupakan gugusan paling peka terhadap serangan radikal bebas seperti radikal hidroksil.



Pembentukan ikatan disulfid (-S-S-) menyebabkan ikatan intra atau antar molekul protein tersebut kehilangan fungsi biologisnya (Suryohudoyo 2000).

Makanan sehat seperti buah segar dan sayur mayur sangat menguntungkan bagi tubuh kita, karena bahan-bahan tersebut menghasilkan anti oksidan yang alami. Bila dalam tubuh manusia terjadi gangguan keseimbangan antara SOR dan anti oksidan, maka terjadilah keadaan yang disebut dengan *oxidative stress* (stres oksidatif). Stres oksidatif dapat terjadi pada penderita diabetes melitus, hipertensi dan merokok.

2.8 Hubungan Diabetes Melitus dengan Aterosklerosis

Hiperglikemia berhubungan erat dengan gangguan lipoprotein sehingga menentukan sifat aterogenetiknya. Peningkatan glikasi ion enzimatis pada LDL akan menyebabkan terjadinya penurunan asupan LDL oleh reseptor (*receptor mediated uptake*) dan katabolisme LDL. Hiperglikemia juga meningkatkan kepekaan terhadap oksidasi LDL. LDL pada penderita DM lebih mudah mengalami glikasi dan lebih peka terhadap oksidasi dibandingkan dengan penderita nondiabetik. Pada penderita DM terjadi peningkatan mm LDL. Dengan adanya proses glikasi LDL, akan terjadi transformasi makrofag serta migrasi sel otot polos kedalam sel busa.

Hiperglikemia dapat pula menyebabkan terjadinya perubahan aktivitas koagulasi termasuk di dalamnya pembentukan trombus, fibrinolisis serta disfungsi endotel. Selain itu ikut berperan *advanced glycosylation end products (AGEs)* yang

menyebabkan terjadinya peningkatan SOR. Proses ini dikenal dengan sebutan auto oxidative glycoylation atau *glycooxidation* (Giugliano et al 1996, Schmidt et al 1999). Pada reaksi autooksidatif akan terbentuk anion superoksida ($O_2^{\cdot-}$), radikal hidroksil ($\cdot OH$) dan hydrogen peroksida (H_2O_2) yang semuanya dapat menyebabkan terjadinya gangguan lipid. Senyawa Oksida Reaktif (SOR) ini juga akan menyebabkan terjadinya AGEs. Peningkatan glukosa dapat menyebabkan terjadinya peningkatan aktivitas *aldosa reduktase* (AR) dan *sorbitol dihydrogenase* (SDH). Aktivasi kedua enzim ini melalui jalur *the polyol pathway*. Melalui *the polyol pathway* ini tidak hanya terjadi peningkatan sorbitol intraselular dan fruktosa, tetapi juga terjadi penurunan rasio NADH terhadap $NADP^+$ serta peningkatan rasio NADH terhadap NAD^+ . Adanya peningkatan rasio NADH terhadap NAD^+ ini akan menimbulkan keadaan klinis yang disebut pseudohypoxia yang berperan pada komplikasi DM. Peningkatan glukosa akan menurunkan pertahanan enzim antioksidan misalnya Cu, Zn – Super oksida dismutase (Cu, Zn – SOD), katalase, glutathion peroksidase. Maka terjadilah *redox state* atau peningkatan SOR karena SOR yang timbul seharusnya dapat diimbangi oleh antioksidan endogen (Giugliano et al, 1996).

Pada penderita DM terjadi peningkatan malon dialdehyd (MDA), lipid peroksida atau *conjugated dienes*. Menurut penelitian *the San Antonio Heart Study*, penderita DM menunjukkan adanya peningkatan yang bermakna terhadap kepekaan dari lipid peroksidase dengan SOR sehingga terjadi peningkatan kepekaan oksidasi. Pengukuran terhadap MDA adalah sukar karena adanya reaktivitas yang tinggi, *half life* yang singkat dan konsentrasi yang sangat rendah, sehingga diperlukan metoda pengukuran yang lain terhadap hasil stres oksidatif.

2.9 Hubungan merokok dan aterosklerosis

Merokok telah dikenal secara luas sebagai faktor risiko utama terjadinya penyakit kardiovaskular, khususnya pengaruh langsung terjadinya aterosklerosis, terutama akibat kandungan nikotin dan karbon monoksida dalam rokok. Akibatnya dapat terjadi disfungsi endotel yang diikuti oleh adanya penebalan tunika intima dan tunika media (Howard et al 1998, Poredos et al 1999).

Merokok berpengaruh juga pada perubahan hemodinamik dengan adanya gangguan dilatasi (*flow mediated dilatation*). Hal ini kemungkinan terjadi akibat adanya gangguan sintesa dan pelepasan NO, disebabkan karena merokok dapat mengakibatkan terjadinya peningkatan produksi radikal bebas ion superoksida (O_2^-). Selain adanya gangguan sintesa NO, terjadi pula peningkatan sensitifitas dari adrenoreseptor sehingga menyebabkan terjadinya vasokonstriksi. Disamping itu merokok juga dapat menyebabkan terjadinya agregasi platelet. (Zeiber et al 1995, Poredos et al 1999, Hutshison et al 1999, Hung et al 1994)

2.10 Hubungan hipertensi dan aterosklerosis

Pada hipertensi terjadi peningkatan produksi superoksida anion serta hidrogen peroksida, penurunan NO dan antioksidan. Dengan terjadinya penurunan NO akan mengakibatkan tahanan vaskuler perifer meningkat. Sel endotel yang dikenal sebagai sumber NO, juga mempunyai potensi sebagai sumber SOR. Superoksida secara spontan dapat berubah menjadi hidrogen peroksida. Tidak semua radikal superoksida dapat berubah menjadi hidrogen peroksida selama NO masih cukup reaktif dengan superoksida untuk membentuk hasil yang lebih stabil yaitu peroksid nitrit ($ONOO^-$). Terdapatnya korelasi antara kadar hidrogen

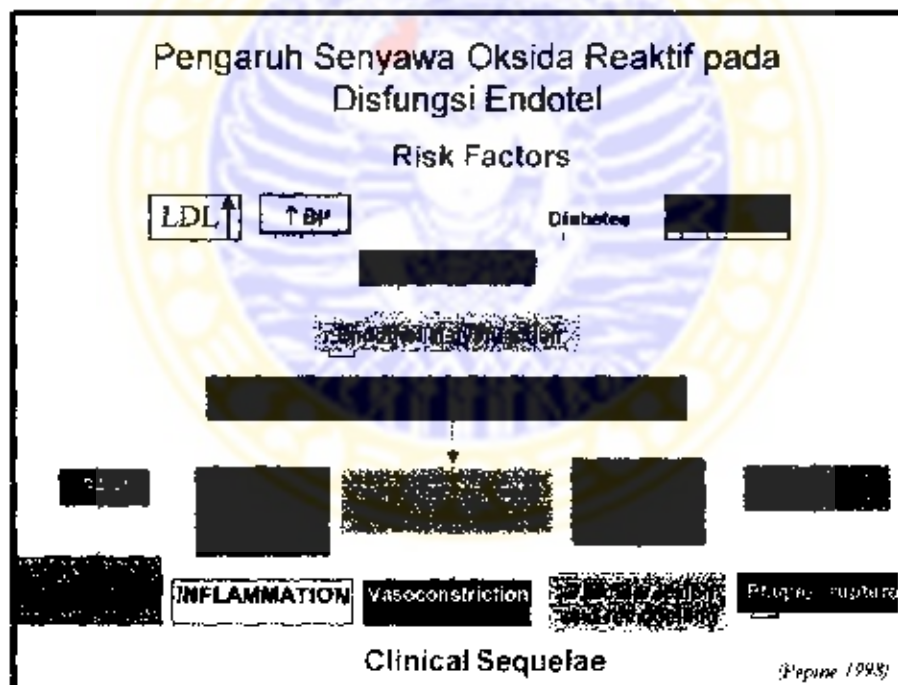
2.11 Disfungsi endotel

Endotel secara anatomis telah menempatkan diri berperan dalam sirkulasi darah, sel otot polos pembuluh darah, yang selanjutnya menentukan pengaturan dinding pembuluh darah. Endotel dikenal sebagai sumber berbagai mediator dan tempat ekspresi atau pemajanan reseptor dan molekul adhesi yang berperan penting pada aterosclerosis.

Fungsi endotel adalah untuk mengatur keseimbangan hemodinamik vaskular dan aliran darahnya. Berbagai fungsi tersebut adalah mengatur permeabilitas vaskular dalam pertukaran substansi aktif kedalam jaringan subendotel, mempertahankan tonus pembuluh darah, menghambat adhesi leukosit, membuat atau mensintesa dan mensekresi molekul pengatur pertumbuhan seperti *Endothelial Derived Relaxing Factor (EDRF)*, yang disamakan dengan Nitrogen Oksida(NO), *Endothelial Derived Hyperpolarizing Factor(EDHF)* serta sitokin. Selain itu endotel dapat berfungsi sebagai *thrombo regulator* dengan menghambat adhesi dan agregasi trombosit serta mencegah terjadinya trombus, mengatur pertumbuhan sel otot polos serta mengatur oksidasi lipid yang merupakan aktifitas metabolik (Ross et al 1993, Noll et al 1998). Rangsangan biokimiawi dan atau rangsangan mekanis dapat menimbulkan *endothelial injury* (jejas endotel). Dengan terjadinya jejas endotel ini akan terjadi gangguan keseimbangan kontraksi dan relaksasi, mediator prokoagulan dan antikoagulan, *growth promoters* (pemacu pertumbuhan) seperti *Platelet Derived Growth Factor(PDGF)* dan *growth inhibitor*(penghambat pertumbuhan) seperti EDRF atau Nitrogen Oksida (NO), *Transforming Growth Factor(TGF)* serta prostasiklin. Gangguan keseimbangan berbagai faktor tersebut diatas dapat menimbulkan gangguan atau abnormalitas fungsi fisiologis endotel. Bila salah satu

atau lebih dari fungsi endotel tersebut tidak terlaksana dengan semestinya, maka akan terjadi keadaan yang disebut dengan *Endothelial Dysfunction* (disfungsi endotel).

Disfungsi endotel menyebabkan terjadinya peningkatan permeabilitas, adhesi dan infiltrasi monosit, peningkatan platelet, peningkatan zat pemacu pertumbuhan dan penurunan zat penghambat pertumbuhan. Fungsi endotel ini banyak dipengaruhi oleh tekanan geser, SOR baik oleh peningkatan LDL dan penurunan HDL, merokok, hipertensi serta Diabetes Melitus. Pengaruh SOR pada disfungsi endotel dapat dilihat pada Gambar 2.11. Banyak senyawa biokimiawi yang menyebabkan disfungsi endotel, misalnya senyawa biokimiawi yang ingin ditunjukkan pada penelitian ini yaitu *Vascular cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1)*, *Interleukin-6 (IL-6)*, serta *C - Reactive Protein (CRP)* (Koenig et al. 1999).



ACE = Angiotensin -Converting Enzyme A II = Angiotensin II
 BP = Blood Pressure ICAM = Intercellular adhesion molecule
 LDL = Low Density Lipoprotein VCAM - Vascular cell adhesion molecule
 NO= Nitric Oxide PAI-1-Plasminogen Activator Protein-1
Gambar 2.11 Pengaruh Senyawa Oksida Reaktif pada disfungsi endotel (Pepine 1998).

VCAM-1 selain dihasilkan oleh sel endotel, dihasilkan pula oleh sel makrofag, sel limfosit dan sel fibroblast. VCAM-1 dikenal sebagai protein yang dapat menunjukkan adanya aktifitas sel endotel dan awal terjadinya aterosklerosis. VCAM-1 merangsang adhesi atau pengikatan monosit pada sel endotel serta merupakan marka inflamatoris beratnya derajat aterosklerosis. Kadar VCAM-1 pada penderita yang asimtomatik lebih rendah dibanding dengan nilai VCAM-1 pada stadium lanjut dari aterosklerosis. Selain itu penderita muda nilai VCAM-1 lebih rendah bila dibanding dengan penderita aterosklerosis lebih tua. (Peter et al 1996, Caterina et al 1997). Lisofosfatidilkolin, ox-LDL serta *Advanced Glycated End products (AGEs)* akan merangsang pajanan VCAM-1 dan memacu adhesi monosit pada endotelium. Pajanan VCAM-1 dipengaruhi pula oleh *Tumor Necrosis Factor- α* (*TNF- α*), *Interleukin-1 (IL-1)*, *Interleukin-4 (IL-4)* dan sitokin yang lain (Coufinhall et al 1997). Pajanan VCAM-1 dapat dihambat atau dikurangi oleh adanya antioksidan dan nitrogen oksida (Caterina et al 1997). Diantara berbagai molekul tersebut diatas ternyata pada beberapa penelitian menyatakan bahwa VCAM-1 merupakan marka yang menunjukkan adanya disfungsi endotel yang lebih bermakna (Peter et al 1996).

Interleukin-6 (IL-6) merupakan sitokin inflamatoris yang mempunyai peranan penting pada aterosklerosis. IL-6 yang dihasilkan oleh makrofag, meskipun limfosit didaerah inflamasi dapat pula mensekresi IL-6. IL-6 berfungsi sebagai mediator pada *acute phase reaction* ,dapat merangsang sel makrofag untuk menghasilkan *TNF- α* serta merangsang pertumbuhan *vascular Smooth Muscle Cell (vSMC)*. IL-6 dapat berperan dalam pertumbuhan dan diferensiasi sel B, memacu aktifitas sel T untuk memproduksi *IL-2* dan *IFN γ* dan berfungsi sebagai *hemopoietic*

growth factor (Abbas et al 1994, Sukovich et al 1998). TNF- α dan IL-6 dapat menyebabkan terjadinya perubahan diferensiasi monosit , perubahan permeabilitas sel endotel, produksi sitokin dan adesi molekul. IL-6 mempengaruhi aktifitas *Macrophag Scavenger Receptor(MSR)* pada pengambilan LDL oleh makrofag sampai terbentuknya sel busa (Liao et al 1999).

C- Reactive Protein(CRP) merupakan protein yang mampu mempresentasikan polisakarida-C dari *Pneumokokus*. CRP termasuk kelompok protein- fase- akut yang sangat sensitif dalam menunjukkan adanya kerusakan jaringan, infeksi atau inflamasi dan pengaturan sitokin seperti IL-1 dan TNF α . CRP yang dihasilkan oleh hati, produksinya dipengaruhi oleh IL-6 .Peningkatan CRP dalam hubungannya dengan kejadian koroner diperkirakan karena adanya peningkatan lesi ateroma serta inflamasi lokal yang merupakan predisposisi adanya *plaque instability* (ketidak stabilan plak), ruptur plak dan trombosis. Pada plak yang rentan terjadi ruptur ini terjadi peningkatan infiltrasi berbagai sel inflamasi seperti sel monosit atau makrofag dan limfosit T. Sehingga CRP dapat merupakan marka inflamatoris yang sangat baik dalam menunjukkan adanya inflamasi dan kerusakan jaringan.

Pengukuran CRP sangat bermanfaat dalam memantau fase akut secara umumnya dan secara khusus dalam hubungannya dengan ateroma serta komplikasinya. Penelitian *Monitoring Trends and Determinant in Cardiovascular Disease (MONICA)* menunjukkan bahwa CRP mempunyai nilai prognostik yang bermakna pada kejadian koroner dimasa mendatang. Saat ini telah ditemukan cara pengukuran baru yaitu *high sensitifity- CRP (hs-CRP)* sehingga lebih mencerminkan morbiditas IMA (Lorenz 1987, Haverkate et al 1997, Koenig et al 1999, Rifai et al 2001).

2.12 Peran fibrinogen pada aterosklerosis

Fibrinogen merupakan glikoprotein yang penting dalam proses koagulasi. Fibrinogen dihasilkan oleh sel hepatosit dan dalam jumlah kecil dihasilkan oleh makarosit, produksinya dipengaruhi oleh *free fatty acid* (asam lemak bebas) serta IL-6. Fibrinogen menunjukkan peningkatan kadarnya pada infeksi akut serta kerusakan jaringan. Fibrinogen meningkat pula pada beberapa faktor risiko seperti merokok, hipertensi dan Diabetes Melitus, yang dapat menyebabkan terjadinya peningkatan ROS sehingga dapat memacu hepatosit.

Disamping itu fibrinogen dapat meningkat seiring dengan meningkatnya usia. Fibrinogen dapat merangsang proliferasi otot polos, meningkatkan permeabilitas vaskular, merupakan co-faktor atau aktifator dalam meningkatkan agregasi platelet dan meningkatkan viskositas darah yang dapat menyebabkan kurang lancarnya aliran darah, sehingga adanya *rheological effect* dari fibrinogen ini maka fibrinogen dapat merangsang proses aterogenesis, trombogenesis dan meningkatkan pembentukan fibrin oleh trombin. Perubahan fibrinogen ke fibrin dipengaruhi oleh enzim trombin protease yang terjadi pada akhir proses pembekuan (Subrata 1991, Montelese et al 1998)

The Scottish Health Study menunjukkan adanya hubungan yang kuat antara fibrinogen dan morbiditas PJK. *The Nottwich Park Heart Study* menyimpulkan adanya hubungan yang kuat antara fibrinogen dan kolesterol. Pada dinding pembuluh darah, fibrin akan mengikat LDL, yang nantinya akan diubah menjadi ox-LDL dan akan merangsang proliferasi sel otot polos serta pengambilan ox-LDL oleh makrofag. Peningkatan kadar fibrinogen dapat mempercepat terjadinya IMA pada plak yang telah mengalami ruptur, sehingga fibrinogen berperan pada proses akhir

terjadinya IMA. (Mbewu et al 1994, Ambrose et al 1996, Thomson et al 1996, Rossenson et al 1998).

Peneliti memilih ox- LDL sebagai bahan penelitian, oleh karena ox- LDL sebagai hasil akhir oksidasi LDL, dapat diteliti langsung dengan pemeriksaan plasma darah sehingga dapat menunjukkan hasil yang lebih akurat dibanding dengan hasil oksidasi yang lain seperti halnya malon dialdehid (MDA) (Brown).

Peneliti memilih VCAM-1 sebagai molekul adhesi pada penelitian ini, karena dibanding dengan berbagai molekul adhesi yang lain seperti ICAM-1, P selektin ataupun lainnya, VCAM-1 menunjukkan hasil yang lebih signifikan sebagai molekul adhesi dalam proses aterogenesis (Peter et al 1996).

Peneliti memilih CRP sebagai salah satu *acute phase response* yang mempunyai nilai prognostik yang bermakna pada kejadian koroner dimasa mendatang (Lorenze 1987, Haverkate et al 1997, Koenig et al 1999, Rivai et al 2001).

Fibrinogen dipilih peneliti sebagai faktor koagulasi dalam penelitian ini karena fibrinogen merupakan faktor koagulasi yang berperan penting pada proses akhir terjadinya IMA (Mbewu et al 1994, Ambrose et al 1996).

2.13 Peran Nitrogen Oksida pada disfungsi endotel

Fungsi endotel yang sangat penting yaitu untuk menjaga keseimbangan vasodilatasi dan vasokonstriksi (John et al 1998). Telah diketahui secara pasti bahwa peran *Endothelium Derived Relaxing Factor (EDRF)* sangat erat hubungannya dengan Nitrogen Oksida (NO).

NO yang merupakan substansi vasoaktif, berasal dari atom nitrogen gugus guanidasi yang terdapat pada L- arginine yang disintesa oleh enzim Nitrogen Oksida Sintase (NOS) menjadi Nitrogen Oksida (NO) dan L- citrulin. Enzim ini pada endotel bersifat konstitutif dan disebut *constitutive Nitric-oxide synthase (c-NOS)*. Aktifitas atau bioavailability dari c-NOS dapat dihambat oleh *endogenous NO synthase inhibitor* seperti N^G-N^G - dimethyl arginine (*asymmetric dimethyl arginine-ADMA*), L- N^G -monomethyl arginine citrate (*L-NMMA*) dan *N^o Nitro L- Arginine (L- NNA)*, yang akan menghambat sintesa NO dan akan menyebabkan kontraksi endotel (Wildhirt et al 1997, Freedman et al 1998, John et al 1998). *Constitutive NO (c- NO)* yang terbentuk akan merangsang peningkatan *smooth muscle cyclic guanosine mono phosphate (SM-c-GMP)* melalui enzim *soluble guanylyl cyclase* dan terjadilah relaksasi atau vasodilatasi. Pelepasan NO dari endotel dapat dirangsang oleh berbagai perubahan fisiologis seperti hipoksia dan peningkatan *shear stress* (tekanan geser). Prostaglandin yang dihasilkan oleh sel endotel dalam menanggapi tekanan geser, hipoksia dan komponen toksis lainnya akan merangsang pelepasan NO.

Prostaglandin akan meningkatkan *cyclic 3' -5' adenosine monophosphate (c-AMP)* dalam otot polos dan platelet. NO dan prostaglandin secara sinergis dapat menghambat agregasi platelet (Cooke et al 1998, Miyazaki et al 1998, Noll et al 1998). Beberapa faktor risiko seperti merokok, Diabetes Melitus dan hiperkolesterolemia akan menurunkan pelepasan NO (Dakak et al 1998, Freedman et al 1998, Hutchinson et al 1999). Pada proses oksidasi LDL, fosfolipid A_2 merubah fosfatidilkolin (PC) menjadi lisofosfatidilkolin (Lyso-PC). NO dan Lyso PC bersama-sama akan menghambat NO, meningkatkan pajanan ICAM-1 dan VCAM-1 oleh pengaruh *protein kinase-C (PKC)*.

Ohara telah menunjukkan bahwa Lyso PC merangsang pembentukan anion superoksida melalui aktifitas PKC. Lyso PC dengan P-selectin sebagai mediator menyebabkan terjadinya interaksi antara *polymorphonuclear leucocyte (PMN)* dan *endotheline* (Murohara et al 1995). Lyso PC mempunyai potensi untuk merangsang migrasi SMC dari tunika media menuju tunika intima pembuluh darah koroner. Pengaruh Lyso-PC pada migrasi SMC ini dapat meningkat oleh pengaruh PDGF dan *Endothelin-1 (ET-1)*. Baik Lyso-PC maupun ox-LDL dapat pula merangsang proliferasi SMC. Dengan adanya pengaruh lyso-PC untuk merangsang migrasi SMC, akan membantu pembentukan plak dan aterosclerosis (Kotimo et al, 1997). L-arginine telah dibuktikan dapat memperbaiki vasodilatasi pada orang yang mengalami disfungsi endotel (Merczin et al 1996, Dakak et al 1998, Noll et al 1998).

Pada dasarnya NO akan berfungsi untuk menghambat adhesi dan agregasi platelet serta mencegah trombosis (Freedman et al 1998). Selain itu NO dapat menghambat adhesi monosit, adhesi leukosit serta proliferasi sel otot polos (John et al 1998, Miyazaki et al 1999). NO berperan pula pada apoptosis sel pada tunika intima. Selain itu NO dapat mengurangi induksi VCAM-1 oleh sitotoksin dan ox-LDL (Abrams et al 1995, Wang et al 1999)

2.14 Tinjauan imunologis pada aterosklerosis

Small dense LDL (LDL kecil padat) lebih bersifat aterogenik dibanding dengan Fenotipe A karena LDL kecil padat lebih mudah teroksidasi, sehingga LDL teroksidasi sempurna (ox-LDL) ini, menunjukkan efek proaterogenik (Gilbert 1984, Raitakari, 1997). Ox-LDL mempunyai epitop terhadap sel-T maupun sel-B, sehingga dapat menimbulkan respon imun. Imunitas yang didapat ini bersifat spesifik (*acquired*

immunity). Disamping itu beberapa senyawa yang dihasilkan oleh ox-LDL akan merangsang imunitas bawaan (*innate immunity*) yang bersifat non spesifik.

Secara imunopatologis modifikasi LDL akan mudah dikenal oleh *Scavenger R (ScR)* serta *Glycan-R*, dengan adanya aktifitas makrofag atau *Antigen Presenting Cell (APC)*. Dengan demikian terjadilah infiltrasi atau masuknya ox-LDL ke dalam makrofag yang selanjutnya membentuk *foam cells (sel busa)*. Walaupun antigen (ox-LDL) bila ada kontak pertama (respon primer) dapat dimusnahkan, namun respon primer tersebut dapat mengakibatkan terbentuknya *memory cell (sel memori)* yang dapat mengenal antigen yang sama dikemudian hari masuk ke dalam tubuh, maka sel memori tersebut akan merespon secara sekunder terhadap antigen yang spesifik (ox-LDL).

Sel T-helper (Th-1) akan mengenali antigen (ox-LDL) melalui *MHC (Major Histo Comptabilitas Complex) kelas II* yang terdapat pada permukaan sel makrofag. Sinyal ini menginduksi limfosit untuk memproduksi berbagai jenis limfokin diantaranya IFN γ dan IL-2. Sel Th-2 mengeluarkan IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 dan IL-13. Limfosit T lain yang disebut T sitotoksik yang berfungsi menghancurkan sitoplasmik antigen disajikan melalui *MHC kelas I* yang juga menghasilkan IFN γ , IL-6 yang merupakan sitokin yang dihasilkan makrofag memacu aktifitas sel limfosit T untuk memproduksi IL-2 dan IFN- γ , sehingga IL-6 sesungguhnya juga merupakan sitokin inflamatoris (Huang 1995, Barks 1997, Zhou 1998).

15- LO (lipoxigenase) merupakan katalisa hydroperoksidase dari asam lemak, yang mempunyai potensi untuk terjadinya inflamasi dan aterosklerosis. 15-LO akan menguraikan asam arakidonat menghasilkan *15 hydroxy eicosatetraenoic acid* dan *lipoxin A -4* yang akan menekan kemotaksis lekosit pro inflamasi.

IL-13 yang dihasilkan oleh Th-2 akan menyebabkan pemajanan gene 15-LO dan aktifitas enzim dalam monosit ditekan. IL-6 dan IFN γ akan menekan IL-13 pada mekanisme ekspresi 15-LO dan menstimulir TNF α yang dapat meningkatkan ekspresi VCAM-1 oleh vSMC. IL-2 yang dikeluarkan oleh Th-1 menstimulir perubahan fosfolipid menjadi lisofosfandilkolin yang selanjutnya merangsang ekspresi VCAM-1 (Folcik 1997, Zhou 1998). VCAM-1 merupakan protein yang menunjukkan tanda awal dari aterosklerosis serta berat ringannya derajat aterosklerosis (Caterina 1997).

Munculnya MHC kelas II serta terdapatnya 15-LO pada suatu lesi melengkapi anggapan selanjutnya bahwa sitokin seperti IL-6, IFN γ , IL-4 dan IL-13 akan mempengaruhi perubahan respon imunologis pada aterosklerosis. IL-2 dan IFN γ sebagai produk Th-1 bersifat sebagai mediator oksidasi (*cell mediated oxidation*) dan bersifat proinflamasi, sedangkan IL-6 karena dapat merangsang IL-2 dan IFN γ juga bersifat sebagai sitokin pro inflamasi. IL-4 dan IL-13 sebagai produk Th-2 bersifat sebaliknya, yaitu bersifat anti inflamasi (Folcik 1997).

2.15 Aterosklerosis

Aterosklerosis adalah suatu proses yang mendasari terbentuknya penyempitan setempat oleh plak aterosklerotik didalam pembuluh darah besar dan sedang. Proses ini bersifat progresif dalam beberapa tahun. Bila plak aterosklerotik ini menyebabkan terjadinya penyempitan diameter lumen lebih dari 70 %, aliran darah akan terganggu dan menimbulkan manifestasi klinik sebagai angina pectoris dan *intermittent claudication* (timpang klaudikasi yang terjadinya berkala). Terjadinya ruptur atau

robekan dan ulserasi atau tukak plak aterosklerotik akan menimbulkan terjadinya manifestasi klinis sebagai angina pectoris yang tidak stabil atau infark miokard.

Aterosklerosis pada dasarnya merupakan gabungan dari 3 komponen penting, yaitu : *athrosis* yang merupakan akumulasi dari senyawa yang kaya akan kolesterol (ateroma), *sclerosis* merupakan ekspansi jaringan fibrosa, *inflamasi* yang melibatkan aktifitas monosit atau makrofag, limfosit T dan sel mast.

Proses aterosklerosis pada hakekatnya merupakan 4 fase yang terjadi berturutan, yaitu : fase inisiasi, fase progresi, fase destabilisasi dan fase reparasi atau perbaikan plak.

1. **Fase INISIASI** dari aterosklerosis pada dasarnya tidak menimbulkan manifestasi klinis, tetapi sangat penting bagi usaha pencegahan primer PJK.

Masuknya kolesterol dalam sirkulasi darah kedalam dinding pembuluh darah adalah merupakan proses awal inisiasi aterosklerosis yang selanjutnya diikuti oleh perubahan atau kejadian berikutnya. Pada dasarnya terdapat 2 macam mekanisme yang saling berkaitan yaitu faktor daya hemodinamik dan faktor struktural. Faktor daya hemodinamik menyebabkan plak aterosklerosis akan terbentuk pada tempat tertentu dari percabangan pembuluh darah akibat adanya *shear stress* (tekanan geser).

Pada tempat dimana terdapat tegangan geser yang tinggi akan menyebabkan terjadinya peningkatan produksi *endothelial nitric oxide synthase (e NOS)* dan nitric oksida (NO). Akibatnya terjadi vasodilatasi dan menyebabkan terjadinya aliran pasif dari beberapa molekul seperti LDL melalui dinding pembuluh darah kedalam tunika intima. Adanya aliran LDL ini dipengaruhi oleh beberapa faktor risiko utama seperti hiperkolesterolemia, hipertensi, diabetes mellitus dan merokok. Faktor struktural yaitu

faktor penebalan tunika intima yang mempengaruhi terjadinya retensi LDL dalam dinding pembuluh darah. Komponen protein LDL yaitu apo lipo protein – B 100 (Apo-B 100) yang kaya akan kandungan lisin akan mengikat komponen sulfat dari matrix tunika intima (Newby 1997).

Baik sel endotel maupun makrofag memiliki LDL-R. Bila terjadi peningkatan LDL namun sel endotel dan makrofag telah jenuh dengan LDL, maka endositosis akan terhenti. Hal ini disebabkan karena bila telah jenuh dengan kolesterol maka sel tersebut akan berhenti memajankan LDL-R pada permukaan sel. Peristiwa ini disebut *down regulation*. *Down regulation* LDL-R akan menyebabkan penumpukan LDL dalam ruang subintima. LDL yang menumpuk ini akan teroksidasi oleh ROS, misalnya superoksida (O_2^-) yang dikeluarkan oleh sel otot polos dan makrofag, sehingga terjadilah ox-LDL.

Pengambilan ox- LDL kedalam makrofag dilakukan oleh *LDL scavenger receptor (reseptor penangkap LDL)*. Makrofag yang banyak mengandung ox- LDL ini dikenal sebagai *foam cells (sel busa)*. Tidaklah jelas mengapa kolesterol yang telah berada dalam sel busa ini lebih sukar untuk keluar dan kembali dalam sirkulasi (reverse cholesterol transport pathway) dengan bantuan HDL (Newby 1997, Suryobudoyo 2000).

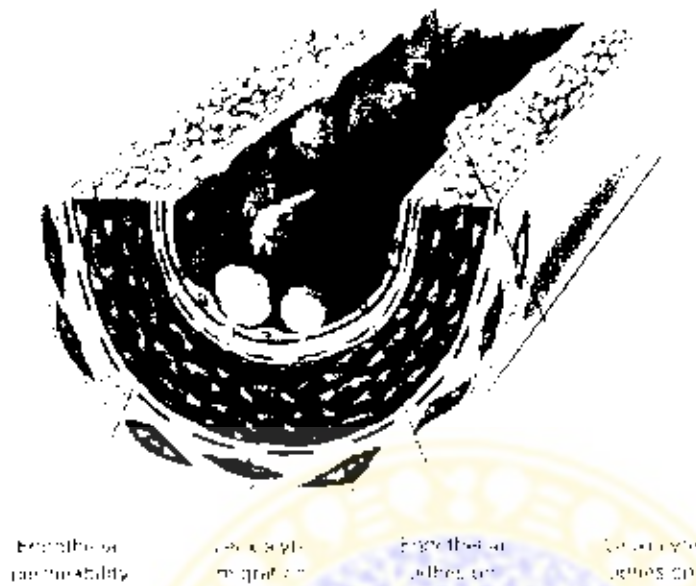
2. Fase PROGRESI

Pembentukan *fatty streak (garis lemak)* terjadi pada dekade kedua. Penimbunan lipid ekstraseluler dikenal sebagai plak aterosklerosis. Penimbunan lipid ekstraselular ini dapat berasal dari sel busa yang mati pada proses apoptosis dalam makrofag dan sel otot polos. Timbunan lipid ekstraselular ini akan saling bergabung membentuk ateroma.

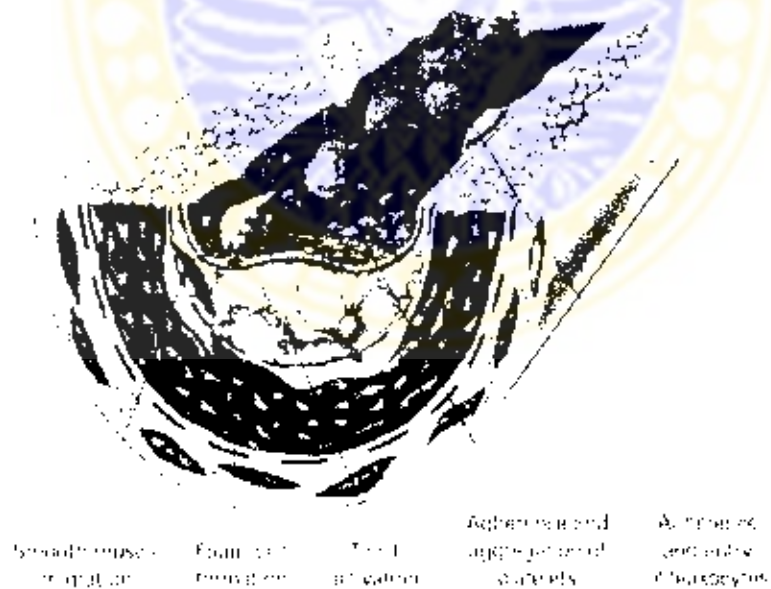
Aterosklerosis sebagai penyakit inflamatoris telah dikemukakan oleh banyak peneliti. Proses inflamasi diduga akibat infeksi mikroorganisme yang dapat menyebabkan terjadinya disfungsi endotel, yang prosesnya seperti halnya akibat ROS yang disebabkan oleh hipertensi, merokok dan Diabetes Melitus. Beberapa mikroorganisme yang menyebabkan terjadinya proses inflamasi tersebut antara lain *virus Herpes, Chlamedia pneumonia, Cytomegalovirus, serta Helicobacter pylori* (Epstein 1999, Karo Karo 2000). Percobaan pada tikus dengan pemberian sedikit kolesterol (0,25%). 10 ekor binatang tersebut dibeikan *intra nasal inoculation* dengan C pneumonia, 10 ekor lagi diberikan inokulasi C pneumonia kemudian diberi pengobatan azytromycin (antibiotika yang efektif untuk mengobati C pneumonia) serta 10 ekor lagi diberikan inokulasi dengan salin, ternyata pada binatang yang mendapat infeksi C pneumonia menunjukkan adanya perubahan aterosklerosis pada dinding aorta (Muhlestein et al 1999). Pada dasarnya disfungsi endotel merupakan kompensasi atas adanya perubahan hemostasis oleh lipopolisakarida bakteri. Pada peristiwa kompensasi ini terjadi peningkatan adhesi leukosit atau platelet karena adanya perubahan permeabilitas pembuluh darah. Selain itu terjadi pula peningkatan molekul vasoaktif, peningkatan sitokin atau kemokin dan beberapa faktor pertumbuhan.

Disamping terjadi peningkatan monosit dan makrofag, juga terjadi peningkatan limfosit T yang mengakibatkan terjadinya peningkatan berbagai molekul adhesi seperti ICAM-1 dan VCAM-1. Selain itu terjadi peningkatan MCP-1 dan LDL. ICAM-1 dan VCAM-1 bersifat kemotaktik sehingga menarik lebih banyak lagi sel monosit dan limfosit T untuk masuk kedalam ruang subendotel (Epstein 1999, Wijaya 2001). Perubahan yang terjadi pada disfungsi endotel dapat dilihat pada

Gambar 2.12. sedang pembentukan garis lemak dapat diamati pada Gambar 2.13



Gambar 2.12. Disfungsi endotel pada aterosklerosis (Epstein 1999)



Gambar 2.13 Pembentukan *fatty streak* pada aterosklerosis (Epstein 1999)

3. Fase DESTABILISASI plak aterosklerosis.

Sklerosis telah diketahui berperan dalam pembentukan plak dan penyempitan lumen, namun yang lebih penting lagi adalah bahwa sklerosis akan mempertahankan terjadinya *plaque rupture* (robeknya plak) yang selanjutnya akan mengakibatkan terjadinya infark miokard. Berdasarkan hal ini maka *response to injury mechanism* (mekanisme terjadinya kerusakan atau luka pada plak) merupakan mekanisme yang paling penting pada sklerosis yang sangat ditentukan oleh peran *platelet derived growth factor (PDGF)*, *fibroblast growth factor (PGF)* dan *growth promoting factor (GPF)*, seperti angiotensin II, endotelin dan trombin. Sklerosis terjadi disekitar dan diatas ateroma membentuk *fibrous caps* (kapsula fibrosa). Pada dasar dari lesi, sel otot polos akan membentuk penebalan membrana basalis. Robekan plak terjadi pada tempat yang paling besar mendapatkan *wall stress* (tekanan mekanik dinding pembuluh darah) yaitu didaerah dimana kapsula fibrosanya tipis, banyak mengandung makrofag, berkurangnya enzim matrix metallo proteinase, banyaknya kandungan sel inflamasi serta peningkatan apoptosis makrofag dan sel- sel otot polos (Newby 1997). Peristiwa robeknya plak dapat dilihat pada Gambar 2.15 (Burke 1997).

4. Fase PLAQUES REPAIR (fase pemulihan plak)

Robekan plak aterosklerotik akan menyebabkan terjadinya ateroma trombogenik yang selanjutnya diikuti oleh adanya pengendapan atau penyimpanan platelet dan fibrin. Kejadian ini biasanya bersifat *asymptomatic* (tanpa gejala) walaupun terjadi perluasan plak yang dapat dibuktikan dengan pemeriksaan *coronary angiography* (angiografi koroner).

SMC melalui sitokin IFN γ . Makrofag juga mensekresi *matrix metalloproteinase (MMP)* yang merangsang sekresi sitokin seperti TNF α dan IL-1 (Falk et al 1995, Libby 1995, Aunman et al 1999, Semeri 1999, Weissberg 1999).

Meskipun tanpa trombolisis tetapi banyak trombus koroner yang mengalami reperfusi. Dengan terjadinya organisasi dari sisa trombus, terjadi penyempitan lumen yang kronis dan menimbulkan gejala *stable angina pectoris - SA* atau angina pektoris stabil (Newby 1997).

2.16 Perkembangan aterosklerosis

Lesi aterosklerotik diawali pada tempat tertentu yang merupakan daerah terjadinya aterosklerotik pada tunika intima arteria (*atherosclerotic prone region*) Menurut Stary (2000), perkembangan aterosklerotik dapat dibagi dalam delapan tipe/tahap dimana diagramnya dapat dilihat pada gambar 2.16 (Stary 2000).

Tipe I : Tipe I dimulai dengan terjadinya *Isolated Macrophage Foam Cells* (Sel busa yang merupakan makrofag yang berisi butiran lipoprotein - ox-LDL). Lesi ini akan berkembang ke beberapa lokasi dari arteria sehingga membentuk penebalan tunika intima.

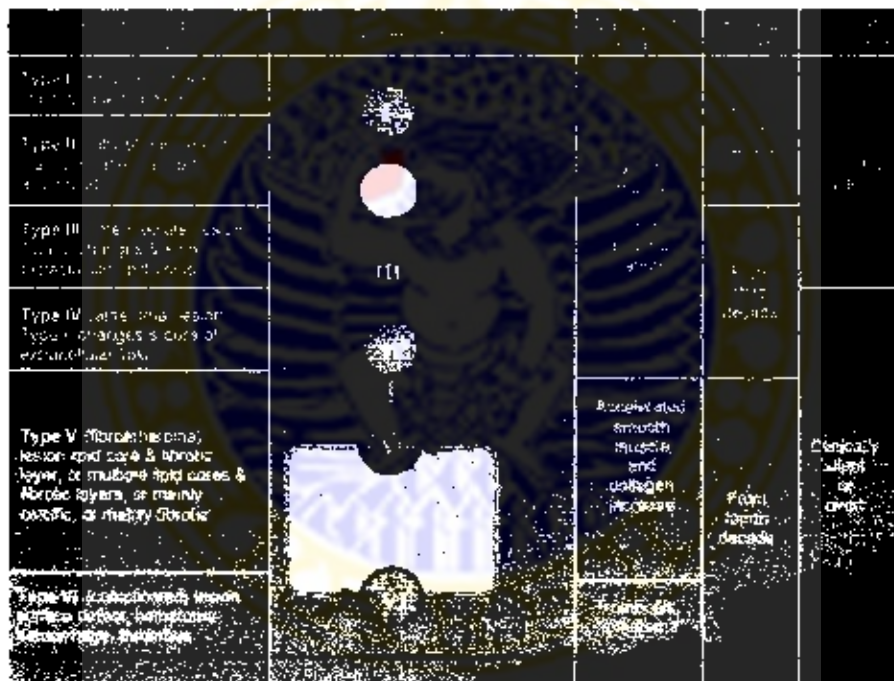
Tipe II : merupakan lesi *foam cells layers* yang mengandung garis atau lembaran *macrophage foam cells* dan sel otot polos sehingga terbentuk *fatty streak* (garis lemak)

Tipe III : merupakan peralihan antara tipe II dan tipe IV dimana terjadi penambahan butiran lipid ekstraseluler dan infiltrasi otot polos.

Tipe I : Tipe I dimulai dengan terjadinya *Isolated Macrophage Foam Cells* (Sel busa yang merupakan makrofag yang berisi butiran lipoprotein – ox-LDL). Lesi ini akan berkembang ke beberapa lokasi dari arteria sehingga membentuk penebalan tunika intima.

Tipe II : merupakan lesi *foam cells layers* yang mengandung garis atau lembaran *macrophage foam cells* dan sel otot polos sehingga terbentuk *fatty streak* (garis lemak)

Tipe III : merupakan peralihan antara tipe II dan tipe IV dimana terjadi penambahan butiran lipid ekstraseluler dan infiltrasi otot polos.



Angka Romawi menunjukkan tipe gambaran histologis yang menunjukkan lesi yang digambarkan pada kolom sebelah kiri. Arah panah menunjukkan perubahan morfologis yang terjadi. Dari tipe I sampai IV perubahan morfologis yang terjadi pada lesi terjadi terutama disebabkan karena adanya akumulasi lipid. Tipe V dan VI menggambarkan bagaimana terjadinya penambahan penebalan lesi bila terjadi timbunan trombus dipermukaan lesi. Timbunan trombus dapat terjadi berulang-ulang dari waktu ke waktu pada lesi yang sama yang menggambarkan mekanisme terjadinya oklusi secara bertahap.

Gambar 2.16 Perkembangan aterosklerosis (Stary 2000)

pembuluh darah akibat rangsangan ICAM-I dan VCAM-I dan lain sebagainya atau oleh *leucocyte binding molecule*. Setelah monosit melekat pada permukaan pembuluh darah, beberapa molekul protein kemotaktik spesifik seperti *Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1)*, *Colony Stimulating Factor(CSF)* dan *Transforming Growth Factor beta (TGF β)* menarik atau mengikat monosit masuk kedalam jaringan subendotel serta merubah monosit menjadi sel makrofag. Platelet dan makrofag akan melepaskan sel- sel pertumbuhan (PDGF dan TGF β).

Tipe V : pada fase ini akan terjadi migrasi dan proliferasi sel otot polos serta matriks ekstraselular yang lebih banyak sehingga akan terjadi *fibrous plaques* (plak fibrosa) yang merupakan inti lipid yang diselimuti oleh *fibrous caps* (kapsula fibrosa) (Fuster et al 1992,1994, Sary et al 1995, 2000).

Tipe VI : pada fase ini terjadilah *advanced lesion* atau *complicated plaques* yang akan menentukan progresi atau perjalanan PJK, dimana plak fibrosa mempunyai kecenderungan akan terjadinya akumulasi thromboxane A₂ (TX A₂), serotonin dan adenosin difosfat atau ADP (Kawai 1994).

Terjadinya kerusakan endotel berhubungan erat dengan ruptur plak atau perlekatan platelet. Hal ini menyebabkan terjadinya agregasi platelet dan peningkatan aktifitas koagulasi yang menghasilkan *platelet rich thrombus- white thrombus* (trombus putih), sebagai awal dari fase III(fase terbentuknya trombus),yang secara klinis dikenal dengan *mural thrombus* yang menimbulkan *Non Q-wave Myocardial infarction* atau *Unstable Angina-UA* (Angina Pectoris yang tidak stabil). Respon trombotik serta akibat selanjutnya yaitu adanya stasis pembuluh darah koroner berupa trombus yang banyak mengandung fibrin dan eritrosit sehingga menghasilkan *red thrombus* (trombus merah), yang secara perlahan- lahan akan meluas ke atas, ke

Setelah tipe IV terjadi, perjalanan klinis penderita sangat bervariasi. Dari tipe IV dapat berkembang langsung menjadi tipe VI tanpa melalui terbentuknya jaringan fibromuskuler (tanpa melalui Tipe V). Dari tipe IV / V langsung berubah menjadi tipe VII tanpa harus melalui perubahan yang terjadi pada tipe VI (Stary 2000). Terjadinya trombus dapat diamati pada Gambar 2.17 (Davies 1997)

2.17 Manifestasi klinis Infark Miokard Akut

Manifestasi klinis Penyakit Jantung Koroner (PJK) yang kita kenal adalah *Stable Angina-SA*(Angina Pektoris Stabil), *Unstable Angina-USA*(Angina Pektoris Tidak Stabil), *Non Q wave Myocardial Infarction-NQMI* (Infark Miokard tanpa gelombang Q), *Acute Myocardial Infarction-QMI* (infark Miokard Akut dengan gelombang Q) serta *sudden death-SD*(kematian mendadak).

USA diartikan sebagai sindroma klinik dimana terjadi sakit dada yang makin lama makin meningkat baik frekwensi, derajat serta lamanya atau sakit dada yang berlanjut selama 14 hari setelah serangan IMA(Frye 1997). USA merupakan sindroma peralihan antara SA dan Infark Miokard Akut. USA dan NQMI merupakan manifestasi klinis yang dapat diikuti dengan akibat selanjutnya yaitu dengan terjadinya IMA dan *Sudden Cardiac Death* (kematian oleh karena kelainan jantung)

Ketiga manifestasi klinis yaitu USA, NQMI dan AMI dikenal sebagai *Acute Coronary Syndrome-ACS*(sindroma koroner akut). Faktor- faktor yang berperan dalam patogenesis ACS diantaranya adalah trombosis akibat adanya ruptur atau robeknya plak aterona serta inflamasi.

Acute Coronary Syndrome-ACS (Sindrom koroner akut) diawali dengan proses patofisiologik *plaques ruptures* (robeknya atau koyaknya plak). Derajat penyempitan pada plak yang mengalami ruptur biasanya berkisar antara 30 – 70 %. Hampir 2/3 kasus mempunyai diameter penyempitan kurang dari 50%. Plak yang lebih memungkinkan terjadinya ruptur adalah plak yang mengandung inti lemak yang besarnya lebih dari 40 % dari volume plak, mempunyai kapsula fibrosa yang tipis, lebih banyak mengandung infiltrasi makrofag, sel inflamasi, limfosit T serta sedikit mengandung kolagen dan sel otot polos.

ACS menggambarkan suatu peningkatan lesi yang berkeanjutan dari plak atheroma yang sangat peka atau sensitif. Pembentukan trombus akibat ruptur merupakan mata rantai antara USA, NQMI dan IMA.

Pada USA terjadi perubahan morfologis yang akut dari plak yang berakibat terjadinya pembentukan trombus yang pada dasarnya merupakan oklusi atau penutupan yang intermiten (sementara ada sementara tidak).

NQMI merupakan akibat terjadinya trombus dengan atau tanpa adanya vasokonstriksi dan dengan kerusakan plak yang lebih besar dari pada USA. Meskipun demikian terjadinya penutupan yang komplit hanya dalam waktu yang singkat (kurang dari satu jam) yang selanjutnya terjadi aliran darah pada bagian distal dari tempat oklusi dengan terjadinya system kolateral.

Seperti halnya dengan NQMI, IMA juga terjadi akibat adanya ruptur *vulnerable plaques* atau plak yang peka dan mudah mengalami kerusakan. Plak ini biasanya merupakan plak yang menyebabkan stenosis yang ringan atau sedang dengan inti lipid yang besar serta kapsula yang tipis, mengandung banyak sel makrofag, sel inflamasi dan sel limfosit T dan sedikit jaringan kolagen dan SMC.

Q wave Myocardial Infarction- QMI(IMA) biasanya merupakan oklusi atau penutupan yang persistent atau menetap disertai dengan vasokonstriksi tanpa adanya sirkulasi kolateral sehingga terjadi komplikasi yang lebih banyak dan sering menimbulkan kematian mendadak dibanding dengan NQMI. Peak MB-CPK (nilai tertinggi MB-CPK) pada IMA menunjukkan nilai yang lebih tinggi dibanding dengan NQMI. NQMI merupakan infark non transmural dengan gambaran EKG berupa depresi segmen ST, inversi gelombang T atau keduanya tanpa disertai oleh adanya gelombang Q.

IMA merupakan infark transmural dengan perubahan EKG berupa gelombang Q, depresi segmen ST, dengan atau tanpa adanya inversi gelombang T. Diagnosis dari IMA ditetapkan dengan evaluasi dari riwayat sakit jantung sekarang dan riwayat sebelumnya, perubahan gambaran EKG serta pengukuran nilai enzim CKMB, Mioglobin dan Troponin I.

Keluhan utama pada IMA adalah adanya rasa sakit dada yang spesifik. Rasa nyeri biasanya lebih dari 20 menit, rasa seperti tertekan didada atau substernal yang menjalar ke pundak, leher punggung sampai lengan kiri. Rasa sakit dada dapat disertai sesak nafas, mual atau tumpah. Pada yang berat dapat disertai dengan lemah badan, ketuarnya keringat dingin atau gangguan kesadaran. Rasa sakit dada ini dapat tidak didahului oleh aktifitas fisik, namun adanya aktifitas fisik yang berat serta stres psikis dapat memacu terjadinya IMA (Gavaghan, 1999).

Pemeriksaan **Elektrokardiografi** menunjukkan adanya beberapa perubahan spesifik baik adanya segmen ST elevasi, adanya Q wave, ST depresi atau inversi gelombang T. Peneliti dalam menetapkan diagnosis, melihat perubahan EKG

(Elektrokardiografi) didasarkan atas klasifikasi Minnesota yang dapat dilihat pada tabel klasifikasi *Minnesota Code* (Nkomo 2000).

Evolving diagnostic	<ol style="list-style-type: none"> 1. Major Q Code not present in a lead Group in the first ECG in the series And appears in that lead group in any Subsequent ECG, or 2. (A) change from no Q code in minor Q code or change from minor Q code to major Q code plus (B) appearance of major ST depression of T wave inversion on ST elevation.
Diagnostic	<ol style="list-style-type: none"> 1. A major Q code is present on the first ECG of the series, or 2. A major ST elevation and major T wave inversion appear on any ECG
Equivocal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Any ECG with a minor Q code or 2. Major ST elevation, or 3. ST depression (major or minor), or 4. T wave inversion (major and minor)

Minnesota Code Definition	Minnesota Code
Major Q code	1.1 to 1.2.5 plus 1.2.7
Minor Q code	1.3 or 1.2.8
Major ST elevation	9.2
Major T wave inversion	5.1 or 5.2
Minor T wave inversion	5.3
Major ST depression	4.1 or 4.2
Minor ST depression	4.3

Minnesota Code Classification for Acute Myocardial Infarction
(tabel klasifikasi Minnesota pada IMA) (Nkomo 2000)

Pemeriksaan enzim untuk diagnosis IMA telah dikenal banyak peneliti, namun saat ini diagnosis IMA lebih banyak didasarkan pada pemeriksaan CKMB (Creatine Kinase-MB _{mass}) yang merupakan isoenzim khusus untuk otot jantung, Mioglobin serta cTnI (cardiac Troponin -I). Disini peneliti melakukan pemeriksaan enzim secara kualitatif, dengan menilai positif atau tidaknya pemeriksaan enzim tersebut diatas. Dengan adanya pemeriksaan kualitatif yang

tidak disertai dengan pemeriksaan kuantitatif,, maka peneliti tidak dapat menggunakan pemeriksaan enzim ini sebagai marka prognosis IMA. CKMB dinilai positif bila kadarnya ≥ 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Mioglobin dinilai positif bila kadarnya ≥ 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ sedang cTnI dikatakan positif bila kadarnya ≥ 0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (Hillis 1999).

Penderita datang di Rumah Sakit sering dalam keadaan berat, sehingga kematian sering terjadi pada beberapa jam pertama masuk Rumah Sakit. Beberapa peneliti telah mengemukakan bahwa penderita IMA 50 % meninggal pada hari pertama. Biasanya kematiann (*sudden cardiac death*) terjadi oleh karena *Cardiogenic Shock*(syok kardiogenik) atau oleh karena gangguan irama yang baik karena terjadinya fibrilasi ventrikel atau takikardia ventrikel yang sering terjadi pada IMA anterior atau kemungkinan terjadinya blok (*Atrioventrikular blok* *akibat terjadinya IMA inferior* (Rask-Madsen et al 1997).

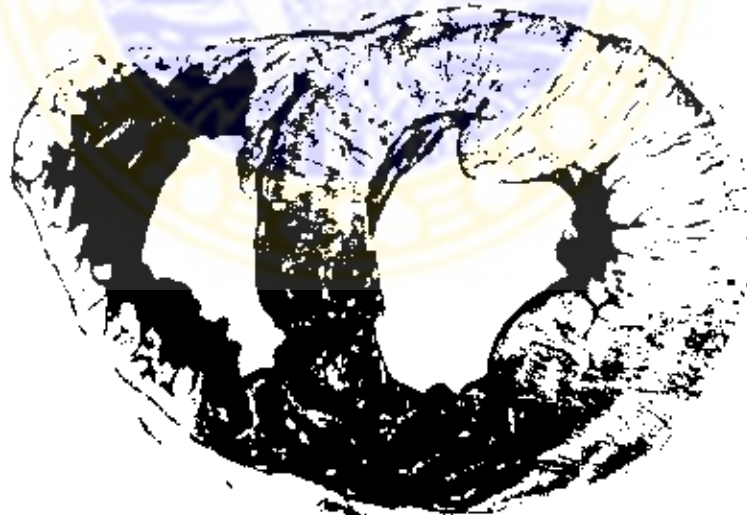
Secara klinis syok kardiogenik dapat dikenal dengan adanya gangguan fungsi jantung kiri (*Left ventricle dysfunction* atau *left heart failure*) yang ditandai oleh adanya edema pulmonum, hipotensi yang berat yang ditandai dengan gangguan perfusi yang berat, serta irama gallop.

Syok kardiogenik biasanya terjadi pada infark miokard anterior. Meskipun syok kardiogenik hanya terdapat sekitar 7 % namun kematian oleh karena syok kardiogenik mencapai 80 %. Komplikasi lain yang dapat terjadi adalah adanya regurgitasi mitral atau bocornya katub mitral, Ventricel Septal Defect(ruptur dinding ventrikel) yang dapat mengakibatkan terjadinya tamponade jantung. Gambaran komplikasi IMA yang berupa *Mitral Regurgitasi* (*kebocoran katup Mitral*) dapat dilihat pada Gambar 2.18, sedang adanya komplikasi IMA yang berupa gangguan sekat pada sekat ventrikular (*Ventricel Septal Defect – VSD*)

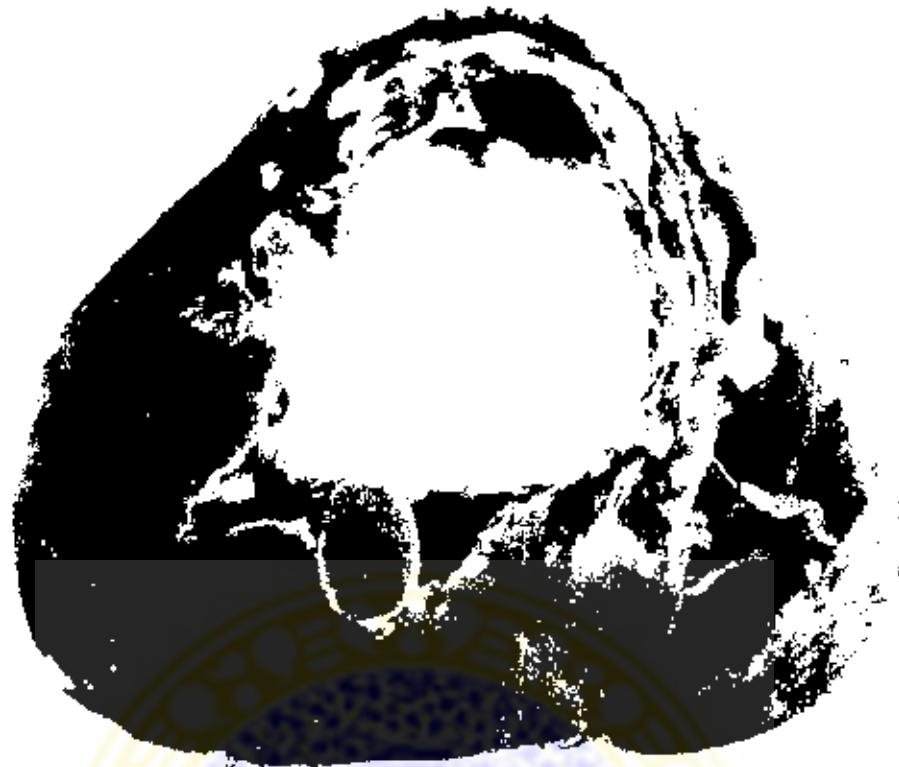
dapat dilihat pada Gambar 2.19 .Ruptur pada dinding ventrikel mengakibatkan terjadinya *tamponade cordis* yang dapat berakhir dengan kematian penderita(Reeder 1998), sedang adanya IMA yang luas dapat dilihat pada Gambar 2.20 (Nenfeld 1981).



Gambar 2.18 Komplikasi IMA : Mitral Regurgitasi (Reeder 1995)



Gambar 2.19 Komplikasi IMA : VSD (Reeder 1995)



Gambar 2.20 Infark luas yang mengenai dinding ventrikel dan septum (Neufeld 1984)

Prognosis IMA sangat tergantung pada luasnya IMV, faktor risiko yang mendasarinya serta terutama pada coba takatnya penanganan IMV. Sering basis cakung di dalam keadaan terambur, sehingga pemberian tambahan vitamin perantara pada keadaan pusing baik dengan pengobatan atau alat bantu CD. Selain defisiensi tidak akan banyak membantu.

Peel et al ber-saha untuk mengamati prognosis penderita IMA dengan *scoring system (penilaian angka)* prognosis IMA menurut Peel dengan scaris modifikasi yang dilakukan peneliti mengingat belum adanya penilaian pada kelompok lain seperti adanya regurgitasi mitral, yang belum tercantum dalam di

coronary prognostic index for grading the severity of infarction (Peel et al 1962).

Peneliti ingin meneliti atau mengamati hubungan kadar ox-LDL sebagai marka pertama proses aterogenesis ini dengan beberapa marka lainnya yang berpengaruh pada proses aterogenesis atau disfungsi endotel sampai terjadinya IMA yaitu kadar VCAM-1, hs-CRP, hs-IL-6 serta fibrinogen yang berperan pada proses koagulasi yang nantinya dihubungkan dengan prognosis IMA sebagai *end point* (hasil akhirnya). Penelitian ini saya lakukan dengan pendekatan atau paradigma patobiologi molekular.

Dengan ditemukannya hubungan antara marka tersebut diatas dengan prognosis IMA, peneliti juga mengharapkan adanya beberapa usulan baru dalam penanganan IMA baik usulan pengobatan dengan antisera spesifik atau dengan inhibitor (penyekat) terhadap reseptor tertentu ataupun lainnya.

2.18 Kualitas hidup penderita Infark Miokard Akut.

Pada masa terakhir ini perhatian terhadap konsep kualitas hidup dalam evaluasi kesehatan semakin meningkat. Secara umum konsep kualitas hidup telah dipakai untuk mencakup beberapa dimensi yang berkisar pada standard kehidupan, kondisi perumahan untuk kepuasan hidup dan kesehatan. Hanya dengan salah satu indikator ini saja tidak memungkinkan adanya diskripsi yang lengkap atas persepsi individu terhadap keadaan kehidupannya. Beberapa faktor lain seperti indikator sosial, status kesejahteraan dan kesehatan yang mencerminkan kondisi yang lain perlu diperhatikan pula.

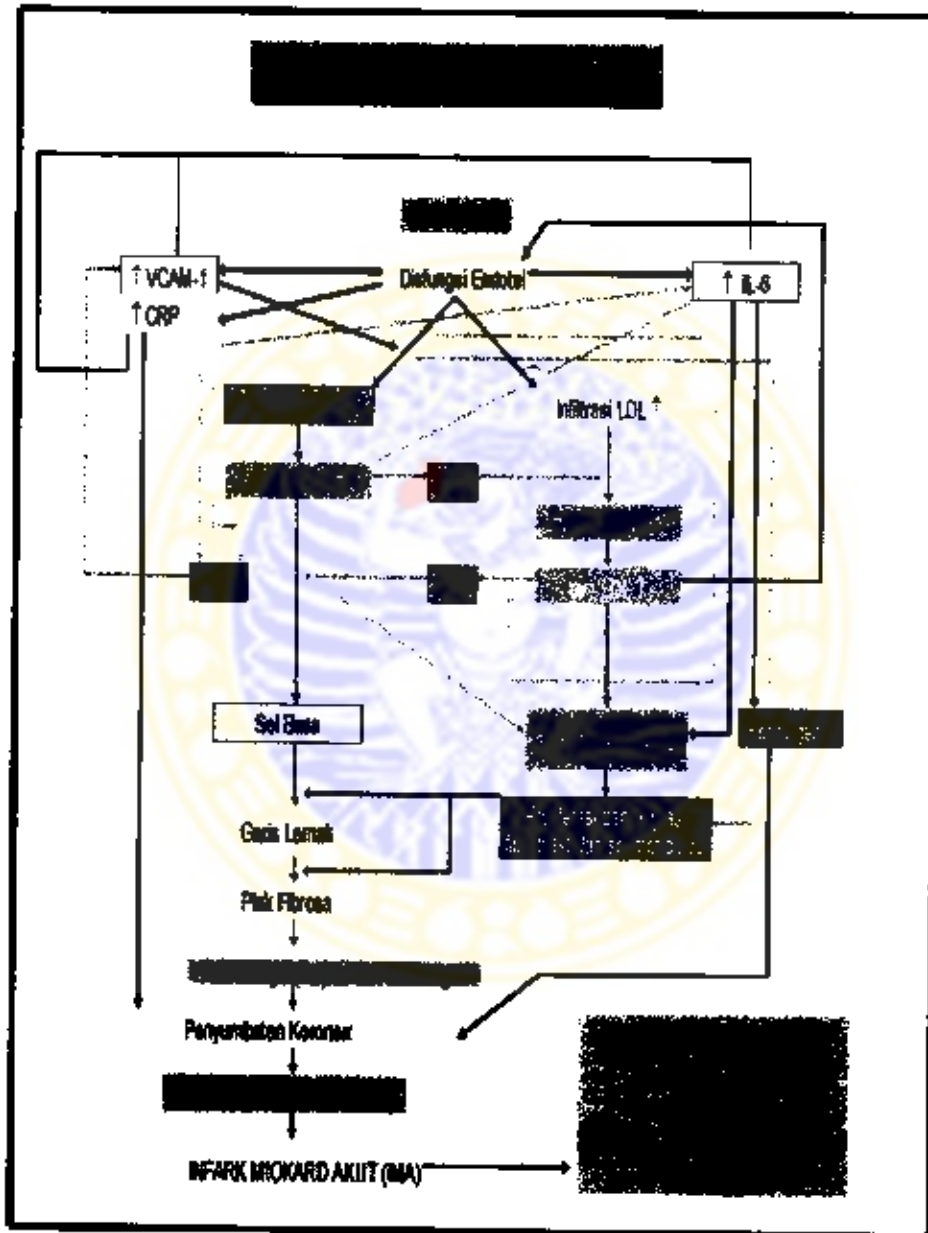
Penderita IMA karena pada dasarnya mengalami gangguan fungsional pada jantungnya yang disebabkan karena kurang berfungsinya sebagian otot jantung, hal ini akan berpengaruh pada kualitas hidupnya. Dengan adanya gangguan fungsi jantung ini, dengan sendirinya akan terjadi kemungkinan penderita tidak dapat melakukan aktifitas atau kegiatan harian yang mestinya bisa dilakukannya sendiri, misalnya mandi atau makan sendiri. Selain itu penderita IMA kemungkinan akan berkurang kapasitasnya dalam melakukan aktifitas sosial, disamping aktifitas kerja yang juga bisa berkurang atau terhenti ataupun harus berganti lapangan kerja sehingga akan mengurangi *income*(pendapatan) keluarga.

Peneliti disini berharap bahwa dengan ditemukannya mekanisme yang menghubungkan sebab serta akibat adanya IMA serta ditemukannya usulan baru tentang penanganan IMA ini, diharapkan akan dapat meningkatkan usaha memperbaiki kualitas hidup penderita IMA baik dengan penelitian yang akan dilakukan oleh peneliti sendiri ataupun oleh peneliti lainnya.

BAB 3

KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS

3.1. Kerangka Konsepsi



Gambar 3.1 Bagan kerangka konsepsi

3.2 Keterangan kerangka konsepsi

Pada tempat terdapatnya *shear stress* (tekanan geser) yang tinggi, terjadi peningkatan produksi e NOS dan NO, akibatnya terjadi vasodilatasi yang menyebabkan terjadinya aliran pasif beberapa molekul seperti LDL, melalui dinding pembuluh darah ke dalam tunika intima.

LDL mengalami oksidasi menjadi **mm-LDL** karena adanya serangan SOR yang berasal dari makrofag yang selanjutnya mengalami oksidasi sempurna menjadi **ox-LDL**. Beberapa faktor risiko seperti DM, merokok dan hipertensi mempermudah terjadinya stres oksidatif, yang mengganggu keseimbangan SOR dan anti oksidan.

Mm-LDL menyebabkan adhesi monosit, meningkatkan MCP-1, MCSF dan PAI-1. MCP-1 akan menambah penarikan monosit. MCSF akan memacu perubahan monosit menjadi makrofag, sedangkan PAI-1 menyebabkan instabilitas plak.

Ox-LDL merupakan senyawa lipid peroksida yang mempunyai peran utama pada awal terjadinya aterosklerosis, bersifat kemotaktik terhadap monosit dan merangsang pemaparan VCAM-1. Hal tersebut menyebabkan lebih banyak monosit menempel di sel endotel. 15-LO (lipoksigenase) merupakan katalisis asam lemak yang dapat menyebabkan perubahan fosfolipid menjadi lisofosfatidilkolin. Perubahan tersebut bersifat proinflamasi dan merangsang endotel untuk memajukan VCAM-1, sedangkan NO akan menurunkan pemaparan VCAM-1.

Ox-LDL secara imunologis akan mempengaruhi Th-1 yang merupakan limfosit T tipe pro inflamatoris yang menghasilkan IL-2 dan IFN γ , sedang Th-2 menghasilkan IL-4, IL-5, IL-10 dan IL-13 yang bersifat anti inflamatoris. IL-6 yang diproduksi oleh makrofag akan merangsang pemaparan IL-2 dan IFN γ . Keberadaan IL-6 bersama ox-LDL akan meningkatkan *Acute Phase Reactant (APR)* diantaranya

CRP Disamping itu IL-6 akan meningkatkan pematangan VCAM-1 (Huang 1995, Zhou 1998, Caterina 1997). Ox-LDL akan diambil oleh makrofag melalui *LDL-Macrophage Scavenger Reseptor (LDL-MSR)* sehingga terjadi *foam cells* (sel busa). Selanjutnya terjadi *fatty streak* (garis lemak), kapsula fibrosa dan kemudian **plak fibrosa**. Peningkatan CRP dalam hubungannya dengan inflamasi, akan meningkatkan lesi ateroma, *plaque instability*(ketidakstabilan plak), *plaque rupture*(robeknya atau koyaknya plak) dan trombosis. Dengan ditemukannya cara baru dalam mengukur CRP dan IL-6 yang lebih sensitif, guna mendapatkan hasil yang lebih akurat maka saat ini dilakukan pengukuran baru dengan **hs-CRP** dan **hs-IL-6**.

Fibrinogen yang penting dalam proses pembekuan mempengaruhi proses timbulnya trombus mural yang akhirnya menjadi IMA.

Penelitian ini akan membuktikan adanya korelasi serta pengaruh antara kadar ox-LDL sebagai senyawa lipid peroksidasi, kadar VCAM-1, kadar hs-CRP dan hs-IL-6 sebagai marka inflamasi (disfungsi endotel) serta faktor koagulasi atau pembekuan (kadar fibrinogen) yang dihubungkan dengan prognosis IMA. Prognosis IMA dinyatakan dengan adanya *end point* (hasil akhir) yang terdiri atas penderita yang sembuh tanpa komplikasi, sembuh dengan komplikasi seta penderita yang meninggal dunia. Penilaian terhadap prognosis IMA ini dilakukan dengan menilai angka skor atau *scoring system* (*A coronary prognostic index for grading the severity of Infarction menurut Peel*) dengan modifikasi peneliti, yaitu sehubungan penambahan penilaian keberadaan komplikasi yang belum dinilai di sistem penilaian menurut Peel (1962).

Diagnosis IMA ditetapkan dengan anamnesis yang spesifik, pemeriksaan EKG yang menunjukkan Infark Miokard Akut (IMA) sesuai dengan kode Minnesota dan pemeriksaan enzim yang terdiri atas CK-MB, Mioglobin dan c Tn- I.

Pada penelitian ini ingin diungkap pula faktor mana yang paling dominan pengaruhnya terhadap prognosis IMA di antara kadar ox- LDL, VCAM-1, hs-CRP, hs- IL-6 serta fibrinogen. Bagan kerangka konseptual dapat dilihat pada halaman 81.

3.3. Hipotesis

1. Terdapat korelasi bermakna antara kadar ox-LDL dengan kadar VCAM-1, hs-CRP, hs-IL-6 serta fibrinogen (bila kadar ox- LDL \uparrow \rightarrow kadar VCAM-1, hs-CRP, hs- IL-6 dan fibrinogen akan \uparrow).
2. Terdapat korelasi bermakna antara kadar VCAM-1, hs- CRP, hs- IL-6 serta fibrinogen dengan prognosis IMA (bila kadar VCAM-1, hs-CRP, hs- IL-6 dan fibrinogen \uparrow \rightarrow prognosis IMA semakin jelek / skor prognosis IMA semakin besar).
3. Di antara kadar ox-LDL, VCAM-1, hs- CRP, hs- IL-6 serta fibrinogen, kadar ox-LDL mempunyai korelasi paling dominan dengan prognosis IMA.
4. Terdapat pengaruh bermakna kadar ox- LDL terhadap kadar VCAM-1, hs- CRP, hs- IL-6 dan fibrinogen.
5. Terdapat pengaruh bermakna kadar ox- LDL, VCAM-1, hs- CRP, hs- IL-6 dan kadar fibrinogen terhadap prognosis IMA.
6. Di antara kadar ox- LDL, VCAM-1, hs- CRP, hs- IL-6 dan kadar fibrinogen, kadar ox- LDL merupakan faktor yang paling dominan berpengaruh terhadap prognosis IMA .

BAB 4**METODE PENELITIAN****4.1 Rancangan penelitian, Bagan Rancang Bangun Penelitian dan Bagan Operasional****4.1.1 Rancangan penelitian**

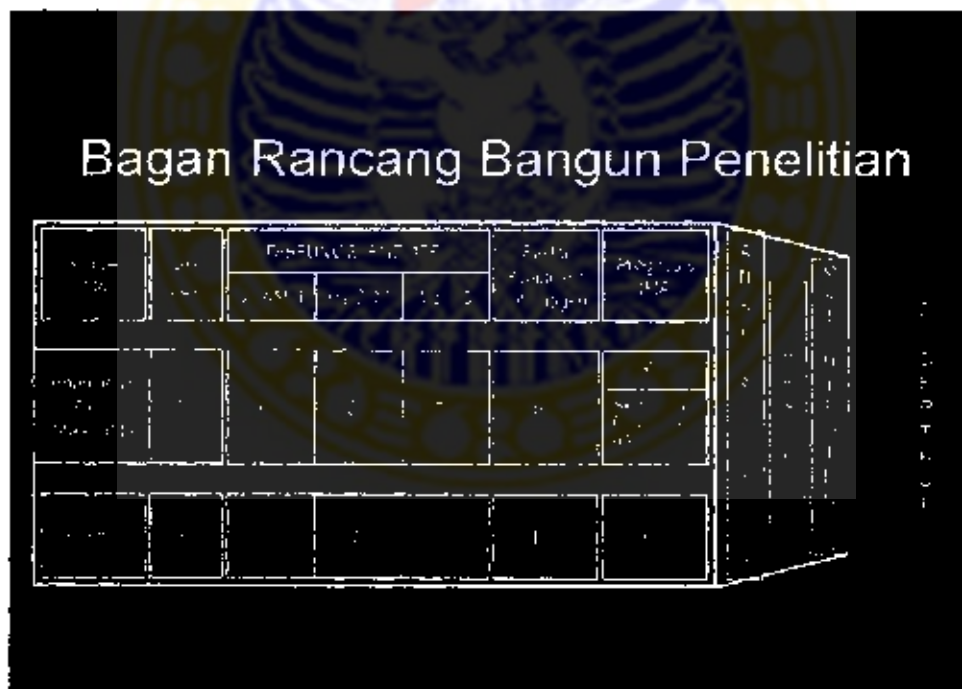
Penelitian ini dirancang untuk memenuhi tujuan penelitian yang hendak mengungkapkan korelasi dan pengaruh kadar ox- LDL penderita IMA menggunakan kadar VCAM-1, hs- CRP dan hs- IL-6 sebagai marka biokimiawi yang menggambarkan marka adhesi dan inflamatoris beserta fibrinogen sebagai marka koagulasi atau pembekuan dengan prognosis IMA. Disamping itu penelitian ini dimaksudkan untuk meneliti marka mana yang paling dominan pengaruhnya pada prognosis IMA diantara kadar ox- LDL, VCAM-1, hs- CRP, hs- IL-6 serta fibrinogen. Penelitian dilakukan dengan paradigma atau pendekatan Patobiologi Molekular.

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan menggunakan rancangan studi kohort prospektif. Pada penelitian ini yang diamati penderita IMA baik laki – laki maupun wanita, berumur antara 35 – 70 tahun, diobservasi mulai saat masuk rumah sakit sampai dua bulan setelah serangan IMA. Diagnosis IMA ditetapkan dengan anamnesis terdapat gejala sakit dada yang spesifik, pemeriksaan EKG serta pemeriksaan enzim spesifik. Prognosis IMA yang akan dinilai adalah akhir evaluasi penderita, yaitu kesembuhan, sembuh disertai komplikasi serta meninggalnya penderita,

pada saat masuk Rumah Sakit sampai akhir penelitian, 2 bulan setelah masuk Rumah Sakit. Evaluasi prognosis menggunakan *Coronary prognostic index for grading the severity of infarction oleh Peel* yang dimodifikasi oleh peneliti karena belum dimasukkannya nilai komplikasi seperti keberadaan seperti VSD atau Mitral Regurgitasi (Peel 1962). Sebagai kontrol adalah relawan baik laki- laki maupun wanita yang berumur antara 35 – 70 tahun tetapi tidak menunjukkan tanda IMA.

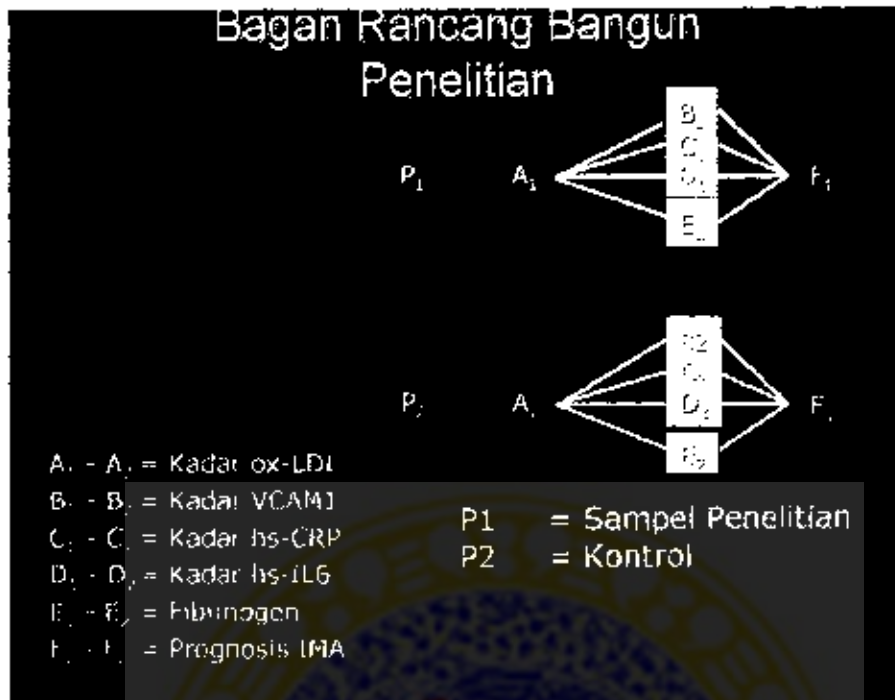
Pada penelitian ini ditinjau pula faktor risiko seperti merokok, pengidapan hipertensi serta diabetes melitus (DM) dan lain- lainnya.

4.1.2 Bagan Rancang Bangun Penelitian



Gambar 4.1.2 Bagan Rancang Bangun Penelitian

4.1.3 Keterangan Bagan Rancang Bangun Penelitian



4.1.4 Bagan Operasional

KASUS IMA

IMA hari pertama masuk RS

EKSKLUSI:

1. Kontra indikasi pemberian Streptase
2. Pemeriksaan laboratorium tidak dapat dilaksanakan

INKLUSI

2 diantara 3 macam tanda IMA (sakit dada spesifik, EKG dan pemeriksaan Laki-laki dan wanita Umur :35 – 70 tahun

ANAMNESIS

sakit dada spesifik
 EKG (Minnesota Code)
 ENZIM- Marka IMA
 MB-CPK
 Mioglobin
 Troponin I (c Tn I)

Pemeriksaan lab. Lanjutan :

ox- LDL VCAM-1 Fibrinogen
 hs- CRP hs - IL-6

LIPID : Kol. Total Apo- B
 Trigliserida Small Dense LDL
 LDL direk Rasio Kol. Total/Apo-B
 Apo- B Rasio LDL/ Apo-B

Glukosa darah, A₁ C, Urea-N, Ureum, Creatinin

2 bulan setelah IMA

1. Anamnesis
2. Pemeriksaan Fisik
3. Bila diperlukan : Foto toraks
 Ekokardiografi

4.2.2 Besar Sampel

Untuk penelitian eksperimental dengan N tidak diketahui, rumusnya sebagai berikut (Widodo 1993):

$$n = \frac{[Z_{\alpha} \sqrt{2p(1-p)} + Z_{\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Keterangan :

n = Besar sampel yang diperlukan

Z α = Nilai standar normal yang besarnya tergantung α .

Besarnya Z α = 1,96 untuk $\alpha = 0,05$

Z β = Besarnya = 1,96 untuk $\beta = 0,025$

p = Besarnya kemungkinan Infark Miokard Akut (IMA)

p $_1$ = Besarnya kemungkinan IMA yang hidup tanpa komplikasi = 0,65

p $_2$ = Besarnya kemungkinan IMA yang hidup dengan komplikasi :
kemungkinan IMA yang meninggal = 0,35

Besarnya sampel yang diperlukan =

28.

$$n = \frac{[1,96 \sqrt{2 \times 0,01(1-0,01)} + 1,96 \sqrt{0,65(1-0,65) + 0,35(1-0,35)}]^2}{(0,65 - 0,35)^2}$$

$$n = \frac{[1,96 \sqrt{0,0198} + 1,96 \sqrt{0,2275 + 0,2275}]^2}{(0,3)^2}$$

$$n = \frac{[1,96 \times 0,1407 + 1,96 \times 0,6745]^2}{0,09}$$

$$n = \frac{[0,2758 + 1,3220]^2}{0,09} = \frac{(1,5978)^2}{0,09} = \frac{2,5530}{0,09}$$

n = 28,37

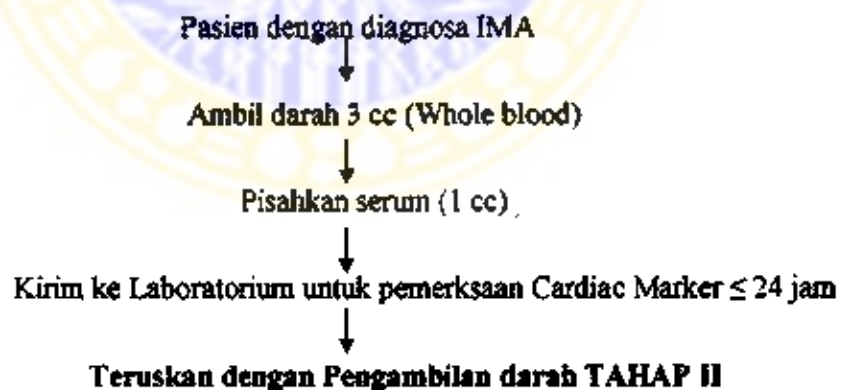
4.2.3 Teknik pengambilan sampel

Pemeriksaan laboratoris dilakukan dengan pengambilan darah oleh tenaga yang telah terlatih khusus untuk keperluan penelitian ini. Pemeriksaan Elektrokardiografi dilaksanakan oleh tenaga paramedis yang telah berpengalaman, sedang pemeriksaan Rontgen (foto toraks) serta CT- Scanning dilakukan di Lab/ SMF Radiologi Rumah Sakit setempat. Pemeriksaan Ekhokardiografi dilaksanakan di Lab/ SMF Kardiologi RSUD Dr. Moewardi oleh tenaga spesialis jantung dan pembuluh darah .

Pemeriksaan darah yang I diperiksa dilaboratorium swasta di Surakarta, sedang pemeriksaan darah II secara *nested* dikumpulkan terlebih dahulu di laboratorium swasta di Surakarta yang selanjutnya secara bersama diperiksa di laboratorium swasta di Jakarta.

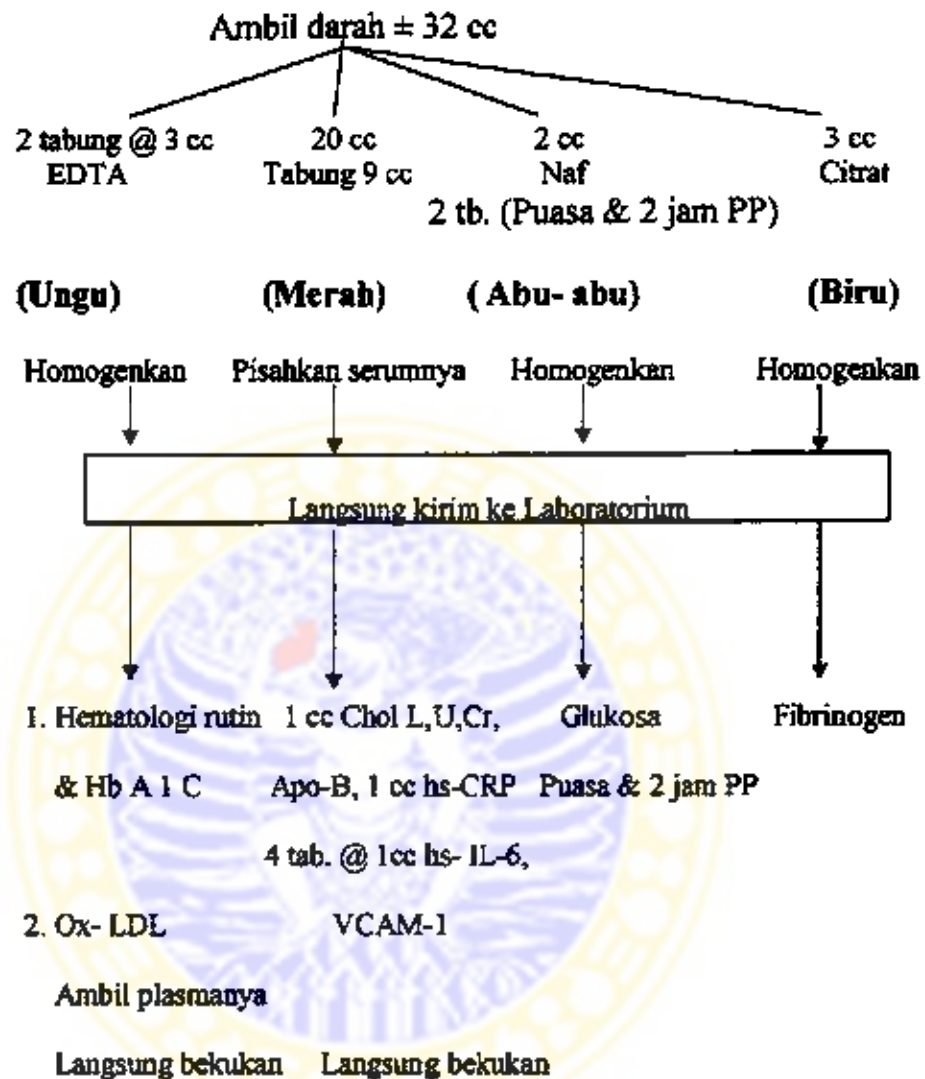
4.2.4. Skema Operasional Pengambilan Sampel

a. Pengambilan darah TAHAP I (Saat Pasien Datang)



b. Pengambilan Darah Tahap II (Pasien Puasa 12 – 24 jam)

Pagi hari jam 8.00 – 12.00 w.i.b. untuk pemeriksaan rutin



Keterangan :

- Serum tidak boleh hemolisis ataupun lipemik
- Pasien puasa 12- 24 jam untuk sampel pemeriksaan rutin
- Khusus NaF digunakan hanya untuk pemeriksaan glukosa puasa dan 2 jam PP
- Pengambilan darah glukosa puasa menggunakan tabung NaF dan diberi kode I
- Pengambilan darah 2 jam PP hanya menggunakan tabung NaF dan diberi kode II

2. Infark Miokard Akut

Infark Miokard Akut (IMA) adalah gangguan atau kelainan miokard di mana terjadi progresi atau perkembangan iskemia lokal sampai terjadinya nekrosis miokard yang disebabkan oleh adanya trombosis koroner yang mengakibatkan terjadinya gangguan aliran darah koroner yang mendadak atau akut (WHO Monica Project 1994, Hillis 1999).

a. *Fatal QMI*

Penderita IMA yang meninggal dunia dalam perawatan di Rumah Sakit atau setelah pulang kerumah atau rawat jalan dalam waktu 2 bulan setelah masuk Rumah Sakit. Meninggalnya penderita disertai dengan bukti surat keterangan kematian yang dapat dipercaya.

b. *Non fatal Q wave Acute Myocardial Infarction (Infark Non Miokard Akut yang hidup) adalah :*

Penderita IMA yang hidup tanpa komplikasi dan penderita IMA yang hidup dengan komplikasi.

Penderita IMA yang hidup tanpa komplikasi adalah penderita IMA dengan ST- elevasi yang memenuhi kriteria sebagai berikut :

1. Anamnesis : adanya *typical chest pain*(sakit dada yang spesifik) selama 20 menit atau lebih (WHO Monica Project 1994).
2. Elektrokardiografi (EKG) menunjukkan perkembangan atau progresi pada *serial EKG menurut Minnesota Code*(kode Minnesota), atau menurunnya gelombang Q yang disertai dengan peningkatan elevasi segmen ST atau menurunnya inversi gelombang T, atau elevasi segmen ST yang persisten (menetap) dengan peningkatan inversi

gelombang T (WHO Monica Project 1994). **MINNESOTA CODE** (Kode Minnesota) dapat dilihat pada halaman 74.

3. Enzim. Dengan pemeriksaan *Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)* secara kualitatif. Nilai yang dinyatakan positif untuk diagnosis IMA ditetapkan sebagai berikut : c Tn I (**Cardiac Troponin I**) $\geq 0,2$ ng/ ml, CK-MB (**Creatine Kinase Myocardial Band**) ≥ 5 ng/ml, Myoglobin ≥ 100 ng/ ml.

C Tn I (Cardiac Troponin I) adalah suatu asam amino yang berpengaruh pada derajat aktivasi ATP ase aktomiosin jantung dan merupakan *gold standard* untuk IMA, karena protein ini hanya terdapat dalam otot jantung dan hanya terdapat 3% - 4% dalam sitoplasma pada fase awal dari IMA. C Tn I mulai meningkat 3 - 5 jam setelah serangan IMA, mencapai puncak 14 - 18 jam serangan IMA dan berakhir 5 - 7 hari setelah serangan IMA. Cardiac Troponin I (c Tn I) mempunyai sensititas 100 % pada periode 6 jam setelah serangan IMA (Murphy et al 1999, Jesse et al 1998, Hillis 1999).

CK-MB (Creatine Kinase- Myocardial Band) merupakan isoenzim dari kreatin kinase yang akan meningkat bila terjadi IMA. CK-MB mulai meningkat 1 -4 jam setelah serangan IMA, mencapai puncak 6 -8 jam setelah serangan IMA dan berakhir setelah 72 jam serangan IMA. CK-MB merupakan *gold standard* untuk diagnosa IMA (Murphy et al 1999, Jesse et al 1998).

Myoglobin (mioglobin) merupakan suatu heme- protein yang didapatkan dalam serabut otot skelet dan otot jantung. Meskipun mioglobin

bukan merupakan *cardiac marker* yang sempurna, tetapi mioglobin bersama dengan *cardiac marker* yang lain dapat digunakan sebagai pertimbangan diagnosis IMA. Mioglobin lebih cepat terdeteksi yaitu 2 jam setelah serangan IMA. Kadar mioglobin mulai meningkat 2 – 5 jam setelah serangan IMA, mencapai puncak pada 14 – 18 jam serangan IMA dan berakhir 5 – 7 hari setelah serangan IMA (Murphy et al 1999, Jesse et al 1998, Hillis 1999). Hubungan peningkatan kadar c Tn-I, CK-MB dan mioglobin serta waktu serangan IMA dapat dilihat pada gambar 18.

c. *Non fatal QMI with complication* (Infark Miokard Akut dengan komplikasi). Adapun beberapa komplikasi yang dapat terjadi sebagai berikut:

1. *Cardiogenic Shock* (Syok Kardiogenik) yaitu keadaan yang ditandai oleh tekanan darah penderita < 90 mm Hg selama >1 jam yang mana tidak menunjukkan tanda perbaikan dengan pemberian cairan, merupakan akibat adanya *cardiac dysfunction* (gagal jantung). Termasuk syok kardiogenik bila penderita menunjukkan tekanan darah > 90 mmHg setelah 1 jam pemberian berbagai obat inotropik. Termasuk syok kardiogenik pula bila penderita meninggal selama 1 jam terjadinya hipotensi (Hasdai et al 2000). Secara klinis syok kardiogenik ditandai oleh adanya edema pulmonum dengan hipotensi berat yang disertai dengan tanda perifer menurunnya perfusi (keringat dingin), oliguria, sianosis dan hipoperfusi cerebral dan visceral. Pemeriksaan fisik terdapat ritme galiop, foto toraks menunjukkan adanya bendungan pulmonal (Reeder 1995).

2. ***Congestive Heart Failure*** (Gagal jantung) yaitu keadaan dimana terjadi penurunan fungsi ventrikel kiri dengan kelas fungsional New York Heart Association derajat II/ III sampai IV dengan *ejection fraction* $\leq 40\%$. Secara klinis penderita ditandai oleh adanya *orthopnea* dan *paroxysmal nocturnal dyspnea*, *rales* (*ronki basah basal*), *ritme gallop*. Foto toraks (rongenologis) menunjukkan adanya bendungan pulmonal, sedang pemeriksaan Ekokardiografi menunjukkan penurunan fungsi sistolik atau diastolik atau keduanya (Weil et al 2001, Philbin et al 1999).

3. ***Ventricel Septal Defect (VSD)*** yaitu defect atau lobang yang terjadi pada sekat jantung akibat IMA . VSD terutama terjadi didaerah septum apikal, pada basis jantung. Dapat terjadi pada IMA anterior tetapi dapat pula terjadi pada IMA inferior, ditandai oleh adanya bisping pansistolik didaerah septum yang dapat disertai dengan adanya thrill pada palpasi dan pemeriksaan ekokardiografi menunjukkan adanya *left to right shunt* (Reeder 1995)

4. ***Acute Mitral Regurgitation*** (Mitral Regurgitasi Akut – MR akut) merupakan kebocoran atau gangguan penutupan katub mitral oleh karena adanya ruptur chorda tendinea atau disfungsi otot papillaris yang disebabkan oleh IMA ditandai oleh adanya hipotensi dan *respiratory distress* atau sesak nafas yang terjadi karena adanya edema pulmonum (Reeder 1995).

5. **Aritmia jantung** yang dapat berupa Fibrilasi Atrial, Ventrikel Takikardia atau Fibrilasi Ventrikel, serta adanya blok Atrioventrikular atau asistole (Popovic et al 1997, Chyun et al 2000, Rathore et al 1999).

3. *Ox- LDL (Oxidized LDL- LDL yang teroksidasi sempurna)*

Ox- LDL merupakan modifikasi oksidatif dari LDL yaitu LDL yang telah mengalami oksidasi secara sempurna (Heinecke 1994).

4. *Circulating Vascular Cell Adhesion Molecule – 1(VCAM-1)*

VCAM-1 merupakan molekul adhesi di dalam membran sel endotel yang termasuk superfamili dari immunoglobulin yang berperan pada fase awal proses aterosclerosis dan kurang berperan pada fase lanjut yang dapat ditemukan dalam plak aterosklerotik, dihasilkan oleh sel endotel, sel otot polos, fibroblast, makrofag, sel syaraf atau sel neuron dan oosit. (Peter et al 1996, Hwang 1997)

5. *High sensitivity C- Reactive Protein (hs- CRP)*

C-Reactive Protein (CRP) merupakan protein yang khas terdapat pada fase akut inflamasi, kerusakan sel dan infeksi. Pengertian CRP berasal dari kenyataan bahwa protein ini mampu memprediksikan polisakarida -C dan Pncumokokus. Pengukuran CRP dengan peningkatan sensitifitas kit immuno assay (ELISA) akan didapatkan hs-CRP (high sensitivity- CRP) dipandang lebih akurat dalam menentukan prognosis sindroma koroner akut dan kejadian koroner yang lebih lanjut (Rifai et al 1999, Koenig et al 1999, Rifai et al 2001)

6. *Inter Leukin 6 (IL-6)*

IL-6 merupakan sitokin yang dihasilkan oleh sel makrofag, walaupun limfosit didaerah inflamasi juga dapat mensekresi IL-6 IL-6 berfungsi sebagai mediator pada *acute phase reaction* berperan dalam pertumbuhan

dan diferensiasi sel B, memacu aktifitas sel T untuk memproduksi IL-2 dan IFN γ dan berfungsi sebagai *hemopoietic growth factor*. Il- 6 dapat mengatur perkembangan diferensiasi dari monosit dan makrofag. Pengukuran IL-6 dengan peningkatan sensitifitas kit immunoassay (ELISA) akan didapatkan hs- IL-6 (high sensitivity- IL-6) yang mempunyai nilai kadar yang lebih akurat (Abbas et al 1994, Sukovick et al 1998, Liao et al 1999)).

7. Fibrinogen

Merupakan protein esensial dalam proses koagulasi dan menunjukkan peningkatan kadarnya pada infeksi akut, kerusakan jaringan atau terjadinya IMA. Fibrinogen dihasilkan oleh sel hepatosit dan produksinya dipengaruhi oleh free fatty acid (asam lemak bebas) serta IL-6(Montelescot 1998).

8. *Endothelial dysfunction (disfungsi endotel)* yaitu keadaan di mana salah satu atau lebih fungsi endotel tidak dapat terlaksana dengan semestinya, atau keadaan dimana terjadi ketidakimbangan (*imbalance*) antara mediator dan bahan- bahan yang dihasilkan oleh endotel. Ketidakimbangan mempunyai peran penting untuk terjadinya aterosklerosis arteri koroner yang dapat berlanjut mengakibatkan iskemia, infark miokard gagal jantung serta kematian (Prabowo 2001, Pepine 1998).

9. **Hipertipidemia** . Yang dimaksud dengan hiperlipidemia bila didapatkan:

- a . kadar kolesterol total \geq 200 mg / dl
- b . kadar LDL \geq 130 mg/ dl
- c . kadar trigliserida \geq 200 mg/ dl
- d. kadar HDL \geq 40 mg/dl

(National Cholesterol Education Program –NCEP, Adult Treatment Panel III)

10. Diabetes Melitus

Penderita Diabetes Melitus yang dimasukkan dalam penelitian ini bila kadar glukosa darah sewaktu (plasma vena) ≥ 200 mg/dl atau penderita dengan kadar glukosa darah puasa (plasma vena) ≥ 126 mg/dl atau penderita dengan kadar glukosa darah (plasma vena) pada 2 jam setelah makan (beban glukosa 75 gram) ≥ 200 mg/dl.

Kriteria diagnostik tersebut harus dikonfirmasi ulang pada hari yang lain, kecuali untuk keadaan khas hiperglikemia dengan dekompensasi metabolik berat seperti ketoasidosis, gejala klasik : poliuri, polidipsi, polifagi dan berat badan menurun cepat (Konsensus pengelolaan Diabetes Melitus tipe II di Indonesia- PERKENI 2002).

11. Hipertensi

Hipertensi yang dimaksud pada penelitian ini adalah penderita yang menunjukkan tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg atau tekanan darah diastolik ≥ 90 mm Hg (Joint National Committee in Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure – JNC VI).

12. Obesitas

Penderita obesitas yang dimasukkan pada penelitian ini berpedoman pada pengukuran *Body Mass Index*(BMI) atau Index Masa Tubuh (IMT) dan Lingkar Pinggang (LP) untuk daerah Asia Pasific) bila:

BMI/IMT ≥ 25 (kg/m^2) dengan LP <90 cm (laki-laki) dan < 80 cm (wanita).

BMI /IMT ≥ 23 (kg/m^2) dengan LP ≥ 90 cm (laki-laki) dan ≥ 80 cm (wanita)

BMI (Body Mass Index) atau IMT (Indeks Masa Tubuh) :

$$\frac{\text{BERAT BADAN (Kg)}}{\text{TINGGI BADAN}^2 (\text{m}^2)}$$

13. Merokok

Penderita dikatakan merokok bila 3 bulan terakhir ini penderita merokok ≥ 10 batang sehari.

14. Prognosis penderita IMA yaitu kemungkinan perjalanan klinik dari IMA yang nilainya ditentukan dengan *Scoring System* atau penilaian dengan angka sesuai dengan *A Coronary Prognostic Index for Frading the Severity of Infarction* (Peel et al 1962) yang dimodifikasi oleh peneliti dengan penambahan penilaian pada adanya komplikasi seperti Mitral Regurgitation(MR) dan Ventricel Septal Defect (VSD), dimana masing- masing komplikasi tersebut ditambah nilai 2. Cara penilaian ini dapat dilihat pada Apendix 1.

4.4 Lokasi dan waktu penelitian

Penelitian ini dilakukan di R.S.U.D. Dr. Muwardi Surakarta, R.S. Dr. Oen I Surakarta, R.S. Dr. Oen II Solo Baru Sukoharjo, R.S. Islam Muhammadiyah Surakarta, R.S. Islam Kustati Surakarta, R.S. Kasih Ibu Surakarta, R.S. Islam Surakarta (YARSIS) Sukoharjo . Penelitian ini dilakukan dalam kurun waktu 5 (lima) bulan antara tanggal 1 April 2003 sampai dengan tanggal 1 September 2003. Pemeriksaan laboratoris(darah) dilakukan di Laboratorium swasta di Surakarta dan Jakarta. Pemeriksaan Elektrokardiografi dilakukan oleh tenaga paramedis terlatih di Rumah Sakit setempat.

Pemeriksaan Ekokardiografi dilakukan di Rumah Sakit Dr. Moewardi oleh Dokter Spesialis Jantung dan pembuluh darah. Pemeriksaan Foto toraks dan CT- Scanning dilakukan oleh tenaga atau spesialis radiologi Rumah Sakit setempat.

4.5 Teknik Pengambilan sampel serta bahan yang digunakan

Dengan cara pengambilan darah perifer dari subyek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi. Latar belakang penderita dicatat dalam *form penelitian* seperti nama, umur, jenis kelamin, alamat, pekerjaan, tinggi badan, berat badan dan sebagainya. Plasma darah dengan EDTA yang diambil dari subyek penelitian selanjutnya dipisah dengan mempergunakan centrifuge kemudian dikumpulkan dan disimpan dalam suhu -20°C untuk nantinya diperiksa bersama-sama (*cara nested*) untuk pemeriksaan tertentu seperti ox- LDL, VCAM-1, hs- CRP dan IL-6 sedang pemeriksaan yang lain dapat diperiksa langsung seperti pemeriksaan pemeriksaan fraksi lipid, gula darah dan lain sebagainya.

Pengukuran ox- LDL dilakukan dengan menggunakan reagen *Mercodia ox-LDL ELISA (enzyme immunoassay)*. Nilai range sampel normal : 26 – 117 $\mu\text{ / l}$. Mean /Rerata 59 $\mu\text{ / l}$. (Mercodia, 2001)

Pengukuran VCAM-1 dilakukan dengan metode ELISA dengan menggunakan reagen *R&D System's sVCAM-1(Research and Development System's sVCAM-1)*. Nilai range sampel normal : 395 -714 $\mu\text{ gr / ml}$.(R&D Systems Mercodia 2001)

Pengukuran glukosa darah dipakai *metode ensimatis kolorimetrik (Hitachi)*. dilakukan dalam keadaan puasa serta 2 jam setelah makan. Untuk kontrol hanya diperiksa glukosa puasa. Normal ≤ 120 mg/dl.

Pengukuran tinggi badan dengan alat *antropometer (Tsitsumi's)* berskala terkecil mm. Cara pengukuran : subyek yang diukur dalam posisi berdiri anatomis, kepala tegak dengan pandangan lurus kedepan dan tanpa alas kaki.

Pengukuran berat badan dengan alat *Health Scale (Mic-Wic)* dengan skala terkecil) 0,5 Kg. Cara pemeriksaan subyek berdiri diatas timbangan dengan posisi tegak anatomis, tanpa alas kaki dan memakai pakaian olah raga.

Pengukuran jumlah rokok pada penderita yang merokok dihitung dengan anamnesis jumlah batang rokok yang dihisap tiap hari.

4.6 Analisis data

Analisis statistik yang digunakan sebagai berikut:

Uji homogenitas untuk mengetahui apakah sampel darah dari populasi itu homogen dan memenuhi persyaratan criteria inklusi.

Untuk menilai korelasi antara masing- masing variabel dilakukan dengan *uji korelasi / regrest*. Untuk menguji pengaruh masing- masing faktor risiko terhadap variabel disfungsi endotel atau prognosis IMA dilakukan *uji analisis Manova*. Untuk menguji perbedaan rerata data interval antara variabel kelompok penderita IMA dan kontrol dilakukan dengan *uji t – student*.

4.7 Etik penelitian

Aspek etik dari penelitian ini diselesaikan dengan kaidah yang berlaku *Ethical Clearance* dari Komite Etik RSUD Dr. Muwardi Surakarta.

4.8 Biaya penelitian

Biaya penelitian diperoleh dari sumbangan baik dari Fak. Kedokteran UNS, Universitas Sebelas Maret, RS. Jantung Harapan Kita Jakarta serta pribadi.



BAB V

HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS

5.1. Jenis Kelamin dan Umur

Tidak ada perbedaan signifikan proporsi jenis kelamin laki-laki atau wanita antara penderita IMA dan Kontrol. Penelitian ini membuktikan adanya homogenitas jenis kelamin antara penderita IMA dan Kontrol. Penelitian ini menunjukkan bahwa proporsi laki-laki pada penderita IMA sebesar 48 % tidak jauh berbeda dengan proporsi laki-laki pada kontrol sebesar 52 %. Demikian pula proporsi jenis kelamin wanita pada penderita IMA sebesar 57 % tidak berbeda secara signifikan dengan proporsi jenis kelamin wanita pada kontrol yang besarnya 43 %. Pengujian homogenitas jenis kelamin ini menggunakan uji chi kwadrat dengan nilai probabilitas, $p = 0,706$ yang berarti proporsi jenis kelamin laki-laki atau wanita pada penderita IMA dan Kontrol tidak berbeda secara signifikan. Gambaran jenis kelamin pada penderita IMA dan kontrol dapat dilihat pada Tabel 5.1.1 dan Grafik 5.1.1

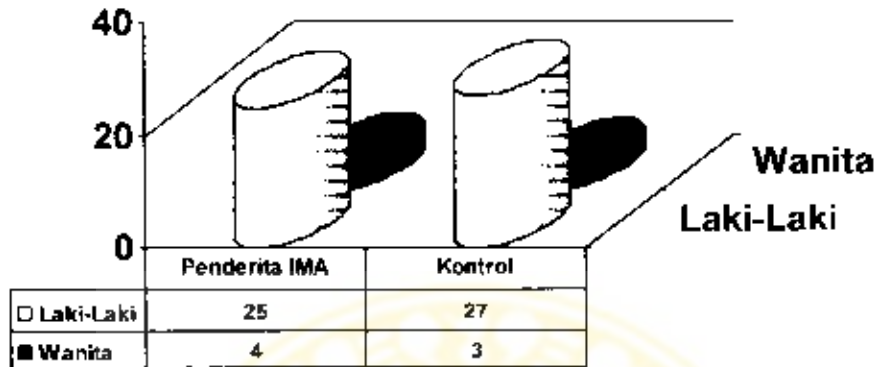
TABEL 5.1.1 Sebaran Jenis Kelamin Penderita IMA dan Kontrol di Rumah Sakit Kota Surakarta Tahun 2003

SEX	Penderita IMA		Kontrol		P	NS/S
	Jml	%	Jml	%		
Laki-laki	25	48	27	52	0,706	NS
Wanita	4	57	3	43		

NS : Tidak Singnifikan S : Signifikan

S : $p \leq 0,05$

Grafik 5.1.1 : Sebaran Jenis Kelamin Penderita IMA dan Kontrol Rumah Sakit Kota Surakarta Tahun 2003



Tidak ada perbedaan signifikan proporsi masing-masing kelompok umur antara penderita IMA dan Kontrol, yang berarti terdapat homogenitas kelompok umur antara penderita IMA dan Kontrol. Penelitian ini menunjukkan proporsi kelompok umur 35 - 40 tahun dan 61 - 70 tahun pada penderita IMA masing-masing sebesar 50 % adalah sama dengan kelompok umur yang sama pada kontrol yaitu sebesar 50 %. Demikian pula proporsi kelompok umur 41 - 50 tahun pada penderita IMA sebesar 54 % tidak berbeda secara signifikan dengan proporsi kelompok umur yang sama pada kontrol yang besarnya 46 %. Proporsi kelompok umur 51 - 60 tahun pada penderita IMA yaitu sebesar 45 % juga tidak jauh berbeda dengan proporsi kelompok umur yang sama pada Kontrol yaitu sebesar 55 %. Pengujian homogenitas kelompok umur ini menggunakan uji chi kwadrat dengan nilai probabilitas, $p = 0,967$ yang berarti proporsi kelompok umur pada

5.2 Uji homogenitas dan normalitas

Uji homogenitas menunjukkan hasil yang tidak homogen. Maka peneliti menggunakan analisa non parametrik Kolmogorof- Smirnov. Hasil normalitas menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan pada kadar hs-CRP dan hs-IL-6 (Tabel 5.2.1 dan 5.2.2).

Tabel 5.2.1

Tests of Normality

JK		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Ox_LDL	laki-laki	.120	25	.207	.975	25	.772
	perempuan	.144	4		.999	4	.998
VCAM1	laki-laki	.126	25	.207	.930	25	.985
	perempuan	.194	4		.753	4	.041
HS_IL6	laki-laki	.318	25	.000	.567	25	.000
	perempuan	.292	4		.803	4	.107
HS_CRP	laki-laki	.225	25	.002	.789	25	.000
	perempuan	.361	4		.801	4	.104
FBRNG	laki-laki	.167	25	.095	.845	25	.197
	perempuan	.221	4		.934	4	.520
SKOR	laki-laki	.171	25	.058	.924	25	.062
	perempuan	.308	4		.998	4	.475

.^a. Test is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variance

JK		Based on	Levene	df1	df2	Sig.
			Statistic			
Ox_LDL		Based on Mean	2.245	1	27	.146
		Based on Median	1.924	1	27	.177
		Based on Median and with adjusted df	1.924	1	25.325	.177
		Based on trimmed mean	2.297	1	27	.141
VCAM1		Based on Mean	.684	1	27	.774
		Based on Median	.580	1	27	.453
		Based on Median and with adjusted df	.580	1	23.751	.454
		Based on trimmed mean	.122	1	27	.730
HS_IL6		Based on Mean	.042	1	27	.838
		Based on Median	.000	1	27	.999
		Based on Median and with adjusted df	.000	1	25.748	.999
		Based on trimmed mean	.004	1	27	.952
HS_CRP		Based on Mean	3.830	1	27	.061
		Based on Median	2.213	1	27	.148
		Based on Median and with adjusted df	2.213	1	24.236	.150
		Based on trimmed mean	3.009	1	27	.094
FBRNG		Based on Mean	.147	1	27	.704
		Based on Median	.144	1	27	.707
		Based on Median and with adjusted df	.144	1	25.994	.707
		Based on trimmed mean	.152	1	27	.700
SKOR		Based on Mean	.277	1	27	.603
		Based on Median	.505	1	27	.415
		Based on Median and with adjusted df	.505	1	25.524	.414
		Based on trimmed mean	.107	1	27	.534

5.3. Faktor Risiko

Terdapat perbedaan yang signifikan antara penderita IMA dan Kontrol pada faktor risiko merokok, Diabetes Melitus dan Riwayat Keluarga Penyakit Jantung Koroner. Tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara penderita IMA dan Kontrol pada faktor risiko Hipertensi, Dislipidemia, Obesitas, Stres, Sedentary, Riwayat Penyakit Jantung Koroner dan Riwayat penyakit Cerebro Vaskular. Gambaran faktor risiko dapat dilihat pada Tabel 5.3 dan Grafik 5.3.1, 5.3.2, 5.3.3 dan 5.3.4.

Tabel 5.3 Sebaran faktor risiko penderita IMA dan Kontrol pada Rumah Sakit Kota Surakarta Tahun 2003

No	Faktor risiko	Penderita IMA		Kontrol		P	NS/S
		Jml	%	Jml	%		
1.	Merokok	16	80	4	20	0,001	S
2.	Hipertensi	9	53	8	47	0,711	NS
3.	Diabetes Melitus	16	84	3	16	0,001	S
4.	Dislipidemia	17	45	21	55	0,361	NS
5.	Obesitas	10	48	11	52	0,861	NS
6.	Stres	4	57	3	43	0,652	NS
7.	Sedentary	10	39	16	61	0,145	NS
8.	RPJK	1	50	1	50	0,981	NS
9.	RCVD	3	100	0	0	0,071	NS
10.	RKPJK	8	89	1	11	0,010	S
11.	RKVCD*)	0	0	0	0	0	0

RPJK : Riwayat Penyakit Jantung Koroner

S: $p \leq 0,05$

RCVD : Riwayat Penyakit Cerebro Vaskular

NS : Tidak Signifikan

RKPJK: Riwayat Keluarga Penyakit Jantung Koroner

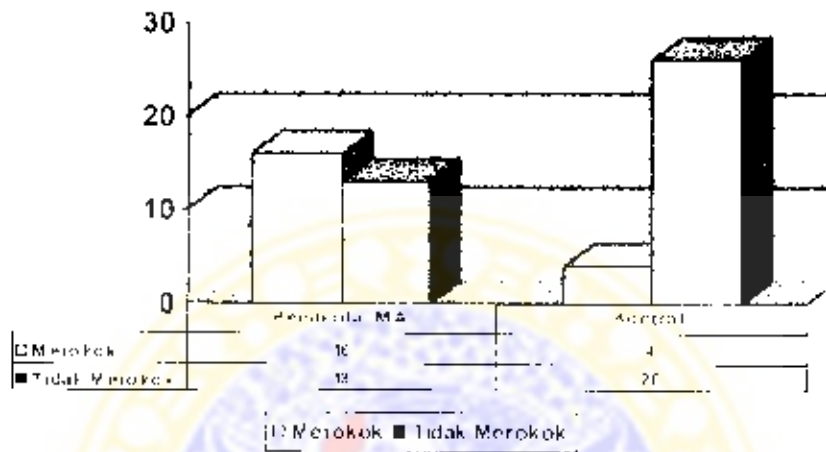
S : Signifikan

RKVCD: Riwayat Keluarga Penyakit Cerebro Vaskular

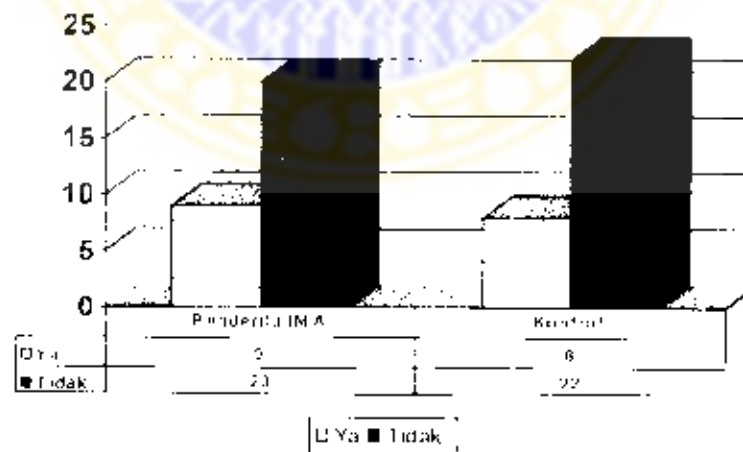
Catatan : *Nilai statistik tidak dapat dihitung, karena variabel RKVCD konstan.

Diantara berbagai faktor risiko tersebut diatas, faktor risiko utama pada penderita IMA adalah merokok dan Diabetes Melitus masing masing pada 16 orang (55 %) dan Hipertensi terdapat pada 9 orang (31 %) sedang Dishidemia merupakan faktor risiko terbanyak sebesar 17 orang (59 %).

Grafik 5.3.1 : Faktor Risiko Merokok Penderita IMA dan Kontrol di Rumah Sakit Kota Surakarta Tahun 2003



Grafik 5.3.2 : Faktor Risiko Hipertensi Penderita IMA dan Kontrol di Rumah Sakit Kota Surakarta Tahun 2003



5.4 Onset Serangan

Onset Serangan (waktu antara adanya keluhan yang spesifik dan masuknya penderita ke Rumah Sakit) terbanyak adalah kurang dari 6 jam sebanyak 25 orang (86%), 7-12 jam dan 19-24 jam masing-masing 2 orang (7%). Onset serangan kurang dari 6 jam, terbanyak di lokasi anterior yaitu sebesar 48%, onset serangan 7-12 jam semuanya di lokasi anterior, onset serangan 19-24 jam terjadi di lokasi anterior dan inferior masing-masing 1 orang.

Gambaran sebaran onset serangan dan lokasi IMA ini dapat dilihat pada Tabel 5.4

Tabel 5.4 Sebaran Onset serangan dan Lokasi Infark Penderita IMA di Rumah Sakit Kota Surakarta Tahun 2003

ONSET (Jam)	Lokasi Infark							
	Anterior		Inferior		Antero-inferior		Reinfark	
	Jml	%	Jml	%	Jml	%	Jml	%
0-6	12	48	9	36	3	12	1	4
7-12	2	100	0	0	0	0	0	0
13-18	0	0	0	0	0	0	0	0
19-24	1	50	1	50	0	0	0	0
Total	15	52	10	35	3	10	1	3

Pemeriksaan enzim secara kualitatif hampir semuanya menunjukkan hasil positif. Seorang penderita menunjukkan semua hasil pemeriksaan enzim marka jantung (CK-MB, myoglobin dan cTn-I negative, karena onset serangan < 2 jam dan seorang lagi menunjukkan hasil negatif untuk pemeriksaan myoglobin.

5.5 Nilai skor prognosis IMA

Nilai prognosis IMA dengan skor paling banyak adalah antara 1-7 dengan komposisi prognosis terbanyak penderita sembuh tanpa komplikasi 11 orang (79

%), kemudian sembuh dengan komplikasi sebanyak 3 orang (21%). Nilai prognosis IMA dengan skor 8 - 14 tertera penderita IMA yang sembuh tanpa komplikasi dan sembuh dengan komplikasi masing- masing sebanyak 5 orang(42 %) dan penderita yang meninggal 2 orang (16 %). Sedangkan nilai prognosis IMA dengan skor 15 - 21 tertera penderita sembuh dengan komplikasi dan penderita yang meninggal masing- masing sebanyak 1 orang (50 %). Nilai prognosis 22-28 tertera penderita yang meninggal 1 orang (100 %).

Gambaran hubungan skor (nilai prognosis) dengan prognosis IMA dapat dilihat pada Tabel 5.5.

Tabel 5. 5 Sebaran Skor (nilai prognosis IMA) dan Prognosis pada Penderita IMA di Rumah Sakit Kota Surakarta Tahun 2003

SKOR	Prognosis IMA					
	Sembuh		Sembuh +Komplikasi		Meninggal	
	Jml	%	Jml	%	Jml	%
1 - 7	11	79	3	21	0	0
8 - 14	5	42	5	42	2	16
15 - 21	0	0	1	50	1	50
22 - 28	0	0	0	0	1	100
Total	16	55	9	31	4	14

5.6 Lokasi Infark

Lokasi infark terbanyak adalah IMA anterior yaitu sebanyak 15 orang penderita (52 %), kemudian disusul penderita IMA inferior sebanyak 10 orang (34,5 %), penderita IMA antero-inferior sebanyak 3 orang(10 %) dan reinfark(serangan IMA ke dua) sebanyak 1 orang penderita(3,5%). Bila ditinjau dari

prognosisnya, maka IMA inferior yang paling baik prognosisnya, di mana penderita yang sembuh sebanyak 80 %, IMA anterior sebanyak 53 % Penderita yang meninggal pada IMA antero-inferior sebanyak 67 % dan 33 % sembuh dengan komplikasi. Sedangkan pada reinfark(serangan IMA ke dua) berakhir dengan meninggalnya penderita (100 %). Gambaran hubungan antara lokasi IMA dan prognosis IMA dapat dilihat pada Tabel 5.6.1.

Tabel 5.6.1 Sebaran Lokasi IMA dan Prognosis Penderita IMA di Rumah Sakit Kota Surakarta Tahun 2003

Lokasi IMA	Prognosis IMA					
	Sembuh		Sembuh+Komplikasi		Meninggal	
	Jml	%	Jml	%	Jml	%
Anterior	8	53	6	40	1	7
Inferior	8	80	2	20	0	0
Antero-Inferior	0	0	1	33	2	67
Reinfark	0	0	0	0	1	100
Total	16	55	9	31	4	14

Jumlah penderita IMA yang merokok 16 orang. Lokasi terbanyak pada penderita dengan faktor risiko merokok adalah IMA anterior dengan hasil akhir penderita sembuh tanpa komplikasi sebanyak 6 orang (60 %) dan penderita sembuh dengan komplikasi sebanyak 4 orang(40 %). Pada lokasi IMA inferior seluruh penderita IMA sembuh tanpa komplikasi, dan 1 orang penderita IMA lokasi antero-inferior sembuh dengan komplikasi. Total penderita yang sembuh sebanyak 11 orang(69 %), sembuh dengan komplikasi 5 orang(31%) dan tidak

ada penderita yang meninggal. Gambaran hubungan lokasi IMA dengan prognosis penderita IMA dengan faktor risiko merokok dapat dilihat pada Tabel 5.6.2.

Tabel 5.6.2 Sebaran lokasi IMA dan Prognosis pada penderita IMA dengan faktor risiko merokok di Rumah Sakit Kota Surakarta Tahun 2003

Lokasi IMA	Prognosis					
	Sembuh		Sembuh+Komplikasi		Meninggal	
	Jml	%	Jml	%	Jml	%
Anterior	6	60	4	40	0	0
Inferior	5	100	0	0	0	0
Antero-Inferior	0	0	1	100	0	0
Reinfark	0	0	0	0	0	0
Total	11	69	5	31	0	0

Jumlah penderita IMA dengan hipertensi 9 orang. Lokasi IMA yang terbanyak pada penderita hipertensi adalah anterior (4 orang) dengan hasil akhir sebagian besar penderita sembuh tanpa komplikasi sebanyak 3 orang (60 %) dan penderita sembuh dengan komplikasi serta meninggal masing-masing sebanyak 1 orang (20 %). Pada lokasi IMA inferior yang terjadi pada 3 orang penderita, sebanyak 2 orang (67 %) penderita mengalami hasil akhir sembuh dengan komplikasi dan 1 orang(33 %) sembuh tanpa komplikasi. Sedangkan di lokasi antero-inferior yang terjadi pada 1 orang penderita akhirnya meninggal. Gambaran hubungan antara lokasi IMA dengan prognosis penderita IMA dengan faktor risiko hipertensi dapat dilihat pada Tabel 5.6.3.

Penderita IMA dengan faktor risiko Diabetes Melitus sebanyak 16 orang. Lokasi IMA terbanyak pada penderita Diabetes Melitus adalah anterior (9 orang) dengan hasil akhir sebagian besar sembuh tanpa komplikasi dan sembuh dengan

komplikasi masing-masing dengan proporsi yang sama sebanyak 4 orang (44 %), sedangkan sisanya 1 orang penderita meninggal (12 %). Penderita IMA dengan Diabetes Melitus pada lokasi IMA inferior tertera 4 orang dengan hasil akhir sembuh tanpa komplikasi serta sembuh dengan komplikasi masing-masing sebanyak 2 orang (50 %). Penderita dengan lokasi infark antero-inferior tertera sebanyak 2 orang dan berhasil akhir sembuh dengan komplikasi serta meninggal masing-masing dengan proporsi 50 %. Penderita reinfark (serangan IMA ke dua) sebanyak 1 orang berakhir meninggal . Secara total, penderita IMA dengan faktor risiko Diabetes Melitus menunjukkan sebagian besar sembuh dengan komplikasi , tertera 7 orang (44 %), sembuh dengan komplikasi 6 orang (37 %), sedang penderita yang meninggal sebanyak 3 orang (19 %). Hal ini menunjukkan bahwa faktor risiko Diabetes Melitus merupakan faktor yang tidak baik dalam prognosanya.

Tabel 5.6.3 Sebaran lokasi IMA dan Prognosis pada penderita hipertensi di Rumah Sakit Kota Surakarta Tahun 2003

Lokasi IMA	Prognosis					
	Sembuh		Sembuh+Komplikasi		Meninggal	
	Jml	%	Jml	%	Jml	%
Anterior	3	60	1	20	1	20
Inferior	1	33	2	67	0	0
Antero- inferior	0	0	0	0	1	100
Reinfark	0	0	0	0	0	0
Total	4	44	3	33	2	23

Gambaran hubungan antara lokasi IMA dengan prognosis penderita IMA dengan faktor risiko Diabetes Melitus dapat diamati pada Tabel 5.6.4.

Tabel 5.6.4 Sebaran lokasi IMA dan Prognosis pada penderita Diabetes Melitus di Rumah Sakit Kota Surakarta Tahun 2003

Lokasi IMA	Prognosis					
	Sembuh		Sembuh+Komplikasi		Meninggal	
	Jml	%	Jml	%	Jml	%
Anterior	4	44	4	44	1	12
Inferior	2	50	2	50	0	0
Antero-Inferior	0	0	1	50	1	50
Reinfark	0	0	0	0	1	100
Total	6	37	7	44	3	19

Lokasi IMA terbanyak pada penderita dislipidemia adalah anterior yaitu sebanyak 11 orang. Penderita IMA dengan dislipidemia pada lokasi anterior sebagian besar sembuh tanpa komplikasi yaitu sebanyak 6 orang (55 %), kemudian sembuh dengan komplikasi tertera 4 orang (36 %) dan penderita meninggal sebanyak 1 orang (9 %). Pada lokasi IMA inferior yang terjadi pada 4 orang penderita, sebagian besar penderita sembuh tanpa komplikasi yaitu sebanyak 3 orang penderita (75 %) dan sisanya penderita sembuh dengan komplikasi. Penderita IMA dengan lokasi antero-inferior yang terjadi pada 2 orang, penderita yang sembuh dengan komplikasi dan meninggal masing-masing 1 orang penderita (50 %). Secara total, penderita IMA dengan faktor risiko dislipidemia menunjukkan penderita yang sembuh sebanyak 9 orang (53 %), penderita yang sembuh dengan komplikasi 6 orang (35 %), sedang penderita yang meninggal sebanyak 2 orang (12 %). Ini berarti faktor risiko dislipidemia tidak begitu mempengaruhi prognosa IMA. Hubungan antara lokasi IMA dengan

prognosis penderita IMA dengan faktor risiko dislipidemia dapat diamati pada Tabel 5.6.5.

Tabel 5.6.5 Sebaran lokasi IMA dan Prognosis pada penderita dislipidemia di Rumah Sakit Kota Surakarta Tahun 2003

Lokasi IMA	Prognosis					
	Sembuh		Sembuh+Komplikasi		Meninggal	
	Jml	%	Jml	%	Jml	%
Anterior	6	55	4	36	1	9
Inferior	3	75	1	25	0	0
Antero-Inferior	0	0	1	50	1	50
Reinfark	0	0	0	0	0	0
Total	9	53	6	35	2	12

5.7 Komplikasi IMA

Penderita IMA anterior lebih banyak mengalami komplikasi *Left Heart Failure -LHF*(gagal jantung) sebesar 41,16 %, sedang *Ventricel takhycardia-Ventricel Fibrillation (VT-VF)* terjadi pada 5,88 %. Penderita IMA inferior mengalami komplikasi LHF sebesar 11,77%. Penderita IMA antero-inferior lebih banyak mengalami komplikasi *Cerebro Vascular Disease-CVD*(penyakit cerebro vaskular) sebesar 11,77 %. Penderita IMA reinfark mengalami komplikasi *Cardiogenic Shock-CS*(syok kardiogenik) dan CVD masing- masing sebesar 5,8 %. Komplikasi *Mitral Regurgitation- MR*(kebocoran katub mitral) terjadi pada 1 orang (5,88 %) pada penderita IMA antero- inferior. Gambaran hubungan lokasi infark dengan komplikasi IMA dapat dilihat pada Tabel 5.7.

Tabel 5.7 Sebaran komplikasi IMA dengan lokasi IMA

Lokasi IMA	LHF				CS		VT/VF	
	Jml	Sist	Dias	%	Jml	%	Jml	%
Anterior	7	5	2	41,16	0	0	1	5,88
Inferior	2	0	2	11,77	0	0	0	0
Antero-Inferior	1	0	1	5,88	0	0	0	0
Reinfark	0	0	0	0	1	5,88	0	0

Lokasi IMA	ASISTOLE		CVD		MR	
	Jml	%	Jml	%	Jml	%
Anterior	0	0	0	0	0	0
Inferior	0	0	0	0	0	0
Antero-Inferior	1	5,88	2	11,77	1	5,88
Reinfark	0	0	1	5,88	0	0

LHF : Left Heart Failure : gagal jantung

MR : Mitral regurgitation : regurgitasi Mitral

CS : Cardiogenic shock : syok kardiogenik

CVD : Cerebro Vascular Disease : Penyakit Cerebro vascular

5.8 Marka Prognosis IMA

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa semua kadar marka prognosis IMA mengalami peningkatan dibanding dengan nilai rerata sampel. Hubungan kadar marka prognosis IMA dengan prognosis IMA dapat diamati pada Tabel 5.8.

Tabel 5.8 Sebaran hubungan kadar Marka Prognosis IMA dengan Prognosis IMA di Rumah Sakit Kota Surakarta tahun 2003

Marka Prognosis IMA	Prognosis					
	Sembuh		Sembuh+Komplikasi		Meninggal	
	Rerata	S.D	Rerata	S.D	Rerata	S.D
Ox- LDL	78, 48	60, 86	69, 65	14, 15	66, 30	2, 18
VCAM-1	679, 56	111, 83	638, 07	168, 61	643, 75	147, 43
Hs- CRP	45, 51	38, 75	20, 06	20, 56	66, 65	85, 35
Hs- IL-6	80, 57	59, 60	35, 50	40, 06	341, 49	430, 04
Fibrinogen	224, 24	112, 98	145, 25	76, 09	198, 15	33, 30

Sample value : nilai rerata sampel

ox- LDL : 26 – 117 U/L hs- IL-6 : 0,447 – 9,96 pg/ ml VCAM-1 : 365 – 714 ng/ml Fibrinogen : 146 – 380 mg/ dl hs- CRP : < 11 mg/ L

Hubungan antara kadar marka prognosis IMA dan prognosis IMA dengan faktor risiko merokok menunjukkan adanya peningkatan semua kadar marka prognosis. Semua kadar marka prognosis pada prognosis penderita IMA yang sembuh dengan komplikasi lebih tinggi dibandingkan dengan kadar marka prognosis penderita yang sembuh tanpa komplikasi. Pada penderita yang meninggal tidak ada yang mempunyai faktor risiko merokok. Gambaran marka prognosis pada penderita IMA dengan faktor risiko merokok dapat dilihat pada Tabel 5.8.1.

Pada penelitian ini, semua kadar prognosis IMA pada penderita IMA dengan faktor risiko hipertensi menunjukkan adanya peningkatan dibanding dengan nilai rerata sampel. Gambaran Marka Prognosis IMA dengan faktor risiko hipertensi dapat diamati pada Tabel 5.8.2.

Tabel 5.8.1 Sebaran hubungan kadar Marka Prognosis IMA dan Prognosis IMA dengan faktor risiko merokok di Rumah Sakit Kota Surakarta tahun 2003

Marka Prognosis IMA	Prognosis					
	Sembuh		Sembuh+Komplikasi		Meninggal	
	Rerata	S.D	Rerata	S.D	Rerata	S.D
Ox- LDL	52, 11	16, 28	57, 56	20, 89	0	0
VCAM-1	699, 27	137, 19	730, 58	247, 52	0	0
Hs- CRP	69, 53	59, 27	27, 20	27, 73	0	0
Hs- IL-6	42, 22	38, 07	43, 17	61, 19	0	0
Fibrinogen	196, 94	111, 41	213, 80	80, 33	0	0

Sample value : nilai rerata sampel

ox- LDL : 26 – 117 U/L hs- IL-6 : 0,447 – 9,96 pg/ml VCAM-1 : 365 – 714 ng/ml Fibrinogen : 146 – 380 mg/dl hs- CRP : < 11 mg/L

Tabel 5.8.2 Sebaran hubungan kadar Marka Prognosis IMA dan Prognosis IMA dengan faktor risiko hipertensi di Rumah Sakit Kota Surakarta tahun 2003

Marka Prognosis IMA	Prognosis					
	Sembuh		Sembuh+Komplikasi		Meninggal	
	Rerata	S.D	Rerata	S.D	Rerata	S.D
Ox- LDL	58, 42	19, 25	54, 39	8, 37	66, 30	2, 18
VCAM-1	706, 63	193, 61	918, 17	78, 53	643, 75	147, 43
Hs- CRP	55, 35	47, 73	15, 47	4, 41	643, 75	85, 35
Hs- IL-6	69, 39	39, 20	10, 20	4, 27	341, 49	430, 04
Fibrinogen	243, 98	136, 39	145, 43	74, 84	198, 15	33, 30

Sample value : nilai rerata sampel

ox- LDL : 26 – 117 U/L hs- IL-6 : 0,447 – 9,96 pg/ml VCAM-1 : 365 – 714 ng/ml Fibrinogen : 146 – 380 mg/dl hs- CRP : < 11 mg/L

Semua kadar marka prognosis IMA pada penderita IMA dengan faktor risiko Diabetes Melitus mengalami peningkatan dibanding dengan nilai rerata sampel. Hubungan kadar Marka Prognosis IMA dan Prognosis IMA pada penderita IMA dengan faktor risiko Diabetes Melitus dapat diamati pada Tabel 5.8.3.

Tabel 5.8.3 Sebaran hubungan kadar Marka Prognosis IMA dan Prognosis IMA dengan faktor risiko Diabetes Melitus di Rumah Sakit Kota Surakarta tahun 2003.

Marka Prognosis IMA	Prognosis					
	Sembuh		Sembuh+Komplikasi		Meninggal	
	Rerata	S.D	Rerata	S.D	Rerata	S.D
Ox- LDL	60,96	18,56	54,78	16,86	52,12	13,60
VCAM-1	653,50	159,74	802,59	179,19	852,33	141,97
Hs- CRP	55,13	34,94	42,21	51,09	104,74	86,57
Hs- IL-6	50,77	40,41	35,81	37,32	437,59	207,93
Fibrinogen	307,93	67,58	157,36	77,55	162,07	51,65

Sample value : nilai rerata sampel
 ox- LDL : 26 – 117 U/L hs- IL-6 : 0,447 – 9,96 pg/ml VCAM-1 : 365 – 714 ng/ml
 Fibrinogen : 146 – 380 mg/dl hs- CRP : < 11 mg / L

Semua kadar marka prognosis IMA pada penderita IMA dengan faktor risiko dislipidemia mengalami peningkatan dibanding dengan nilai rerata sampel. Hubungan kadar Marka Prognosis IMA dan Prognosis IMA pada penderita IMA dengan faktor risiko dislipidemia dapat diamati pada Tabel 5.8.4.

Uji kadar Marka Prognosis IMA penderita IMA dan Kontrol , menunjukkan hasil terdapatnya perbedaan yang bermakna antara kadar Marka Prognosis IMA

penderita IMA dan kontrol untuk hs- CRP($p \leq 0,002$), hs- IL-6 dan Fibrinogen ($p \leq 0,001$). Sedangkan variabel ox-LDL dan VCAM-1 tidak berbeda secara signifikan atau meyakinkan pada penderita IMA dan kontrol (Tabel 5.8.5).

Tabel 5.8.4 Sebaran hubungan kadar Marka Prognosis IMA dan Prognosis IMA dengan faktor risiko dislipidemia di Rumah Sakit Kota Surakarta tahun 2003.

Marka Prognosis IMA	Prognosis					
	Sembuh		Sembuh+Komplikasi		Meninggal	
	Rerata	S.D	Rerata	S.D	Rerata	S.D
Ox- LDL	78, 48	60, 86	69, 65	14, 15	66, 30	2, 18
VCAM-1	679, 56	111, 83	638, 07	168, 61	643, 75	147, 43
Hs- CRP	45, 51	38, 75	20, 06	20, 56	66, 65	85, 35
Hs- IL-6	80, 57	59, 60	35, 50	40, 06	341, 49	430, 04
Fibrinogen	224, 24	112, 98	145, 25	76, 09	198, 15	33, 30

Tabel 5.8.5 Uji Beda kadar Marka prognosis IMA pada penderita IMA dan Kontrol di Rumah Sakit Kota Surakarta Tahun 2003

Marka Prognosis IMA	Penderita IMA		Kontrol		P	NS/S
	Rerata	SD	Rerata	SD		
Ox-LDL	60, 31	38, 07	61, 50	24, 20	0, 886	NS
VCAM-1	719, 43	165, 85	670, 08	146, 73	0, 231	NS
hs-CRP	43, 74	46, 97	2, 83	3, 41	0, 002	S
hs-IL-6	87, 42	140, 39	2, 69	3, 71	0, 001	S
Fibrinogen	199, 77	94, 87	302, 45	49, 23	0, 001	S



Terdapat perbedaan yang signifikan kadar Marka Prognosis IMA penderita IMA dan kontrol dengan faktor risiko merokok untuk Fibrinogen ($p \leq 0,05$). Sedangkan variabel lainnya tidak berbeda secara signifikan atau meyakinkan pada penderita IMA dan Kontrol (Tabel 5.8.6)

Tabel 5.8.6 Uji Beda kadar Marka prognosis IMA antara penderita IMA dan Kontrol dengan faktor risiko merokok di Rumah Sakit Kota Surakarta Tahun 2003

Marka prognosis IMA	Penderita IMA		Kontrol		P	S / NS
	Rerata	SD	Rerata	SD		
Ox-LDL	53,81	17,32	75,12	48,57	0,150	NS
VCAM-1	709,06	170,62	603,83	97,66	0,257	NS
Hs-CRP	42,52	44,32	4,66	3,53	0,112	NS
Hs-IL6	56,30	54,38	2,36	1,16	0,068	NS
Fibrinogen	202,21	100,30	323,68	76,67	0,038	S

Uji beda kadar Marka prognosis IMA pada penderita IMA dan Kontrol dengan faktor risiko hipertensi tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna untuk semua Marka Prognosis IMA. Hal ini dapat dilihat pada tabel 5.8.7.

Uji beda kadar Marka prognosis IMA pada penderita IMA dan Kontrol dengan faktor risiko Diabetes Melitus tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna. Hal ini dapat dilihat pada tabel 5.8.8

Demikian juga uji beda kadar Marka prognosis IMA pada penderita IMA dan Kontrol dengan faktor risiko dislipidemia tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna untuk semua Marka Prognosis IMA. Hal ini dapat dilihat pada tabel 5.8.9.

Tabel 5.8.7 Uji Beda kadar Marka prognosis IMA pada penderita IMA dan Kontrol dengan faktor risiko hipertensi di Rumah Sakit Kota Surakarta Tahun 2003

Marka Prognosis IMA	Penderita IMA		Kontrol		P	S / NS
	Rerata	SD	Rerata	SD		
Ox-LDL	57,70	13,78	58,92	25,18	0,736	NS
VCAM-1	791,13	170,56	794,00	164,12	0,733	NS
Hs-CRP	49,35	48,54	2,11	1,50	0,998	NS
Hs-IL6	119,21	216,23	4,39	6,82	0,681	NS
Fibrinogen	198,35	109,74	299,49	34,72	0,947	NS

Sample value : nilai rerata sampel

ox- LDL : 26 – 117 U/L hs- IL-6 : 0,447 – 9,96 pg/ ml VCAM-1 : 365 – 714 ng/ml Fibrinogen : 146 – 380 mg/ dl hs- CRP : < 11 mg / L

Tabel 5.8.8 Uji Beda kadar Marka prognosis IMA pada penderita IMA dan Kontrol dengan faktor risiko Diabetes Melitus di Rumah Sakit Kota Surakarta Tahun 2003

Marka Prognosis IMA	Penderita IMA		Kontrol		P	S / NS
	Rerata	SD	Rerata	SD		
Ox-LDL	73,39	8,63	50,63	15,40	0,478	NS
VCAM-1	580,67	69,89	697,77	216,91	0,892	NS
Hs-CRP	58,10	53,35	3,19	4,14	0,753	NS
Hs-IL6	77,31	43,74	1,97	0,64	0,868	NS
Fibrinogen	320,20	103,32	293,87	38,62	0,086	NS

Sample value : nilai rerata sampel

ox- LDL : 26 – 117 U/L hs- IL-6 : 0,447 – 9,96 pg/ ml VCAM-1 : 365 – 714 ng/ml Fibrinogen : 146 – 380 mg/ dl hs- CRP : < 11 mg / L

Tabel 5.8.9 Uji Beda kadar Marka prognosis IMA pada penderita IMA dan Kontrol dengan faktor risiko dislipidemia di Rumah Sakit Kota Surakarta Tahun 2003

Marka Prognosis IMA	Penderita IMA		Kontrol		P	S / NS
	Rerata	SD	Rerata	SD		
Ox-LDL	63,52	14,21	64,67	16,87	0,241	NS
VCAM-1	660,70	130,09	666,41	139,73	0,505	NS
Hs-CRP	39,03	39,89	3,38	4,13	0,484	NS
Hs-IL6	95,36	151,25	2,08	1,38	0,970	NS
Fibrinogen	193,29	98,33	299,97	44,56	0,326	NS

Sample value : nilai rerata sampel

ox- LDL : 26 – 117 U/L hs- IL-6 : 0,447 – 9,96 pg/ ml VCAM-1 : 365 – 714 ng/ml
 Fibrinogen : 146 – 380 mg/ dl hs- CRP : < 11 mg/ L

5.9 Korelasi kadar Marka Prognosis IMA dengan prognosis IMA

5.9.1. Korelasi kadar ox- LDL dengan kadar marka Disfungsi Endotel.

Terdapat korelasi positif yang signifikan antara kadar ox- LDL dengan kadar fibrinogen. Berarti bila kadar ox- LDL meningkat maka akan terjadi peningkatan kadar fibrinogen. Tidak terdapat korelasi yang positif dan signifikan antara kadar ox- LDL dengan VCAM-1, hs- CRP serta hs- IL-6. Berarti peningkatan kadar ox- LDL tidak akan menyebabkan peningkatan kadar VCAM-1, hs- CRP dan hs- IL-6 (Lihat Tabel 5.9.1).

Tabel 5.9.1 Korelasi kadar ox-LDL dengan kadar Marka Disfungsi Endotel**Pearson Correlation**

Marka Disfungsi Endotel	ox-LDL		
	Nilai Korelasi	Signifikansi (p)	NS/S
VCAM-1	- 0,406	0,001	S
hs-CRP	- 0,185	0,160	NS
hs-IL-6	-0,068	0,609	NS
Fibrinogen	0,257	0,050	S

5.9.2 Korelasi antara kadar marka Disfungsi Endotel dengan Prognosis IMA

Terdapat korelasi yang positif dan signifikan antara kadar hs- CRP dan kadar hs-IL-6 dengan prognosis IMA. Berarti bila kadar hs- CRP dan kadar hs-IL-6 meningkat, prognosis IMA menjadi kurang baik. Tidak terdapat korelasi yang positif dan signifikan antara kadar VCAM-1 dan fibrinogen dengan prognosis IMA. Berarti bila kadar VCAM-1 dan fibrinogen meningkat belum tentu kalau prognosisnya semakin jelek. Hal ini dapat dilihat pada Tabel 5.9.2.

Tabel 5.9.2. Korelasi antara kadar Marka Disfungsi Endotel dengan Prognosis IMA**Pearson Correlation**

Marka Disfungsi Endotel	Prognosis IMA		
	Nilai Korelasi	Signifikansi (p)	NS/S
VCAM-1	0,192	0,146	NS
hs-CRP	0,423	0,001	S
hs-IL-6	0,614	0,001	S
Fibrinogen	- 0,432	0,001	S

5.10 Pengaruh kadar Marka Prognosis IMA pada Prognosis IMA

5.10.1 Pengaruh 1 macam kadar Marka Prognosis IMA pada Prognosis IMA

Terdapat pengaruh yang signifikan kadar hs-IL-6 pada prognosis IMA, sedang Marka Prognosis IMA yang lain tidak terdapat pengaruh yang signifikan pada Prognosis IMA. Hal ini dapat dilihat pada tabel 5.10.1.

Tabel 5.10.1 Pengaruh 1 macam Marka Prognosis IMA pada Prognosis IMA Analisa : Anova

	Marka Prognosis IMA	F	Signifikansi (p)	NS/S
1.	ox-LDL	1.056	0,313	NS
2.	VCAM-1	870	0,359	NS
S	hs-IL-6	10.041	0,004	S
4.	Fibrinogen	1.225	0,278	NS
5.	Hs-CRP	1.287	0.267	NS

S= $p \leq 0,05$ F : nilai F hitung NS : Tidak Singnifikan S : Signifikan

5.10.2 Pengaruh 2 macam kadar Marka Prognosis IMA pada Prognosis IMA

Terdapat pengaruh yang signifikan kadar ox- LDL + hs- IL-6 , VCAM-1 + hs- IL-6, hs- CRP + hs- IL-6 dan Fibrinogen + IL-6 pada Prognosis IMA.

Pengaruh kombinasi 2 macam Marka prognosis IMA pada prognosis IMA ini membuktikan peranan hs- IL-6 sangat menentukan, yang mana setiap kombinasi dengan hs- IL-6 menunjukkan adanya pengaruh yang signifikan dengan prognosis IMA. Gambaran pengaruh 2 macam kadar Marka Prognosis IMA dengan prognosis IMA dapat dilihat pada Tabel 5.10.2

Tabel 5.10.2 Pengaruh 2 macam Marka Prognosis IMA pada Prognosis IMA.**Analisa : Anova**

	Marka Prognosis IMA	F	Signifikansi (p)	NS/S
1.	ox-LDL + VCAM-1	2.021	0,153	NS
2.	ox-LDL + hs-CRP	1.508	0,240	NS
3.	ox-LDL + hs-IL-6	5.760	0,008	S
4.	ox-LDL + Fibrinogen	1.364	0,273	NS
5.	VCAM-1 + hs-CRP	771	0,473	NS
6.	VCAM-1 + hs-IL-6	4.866	0,016	S
7.	VCAM-1 + Fibrinogen	808	0,457	NS
8.	hs-CRP + hs-IL-6	5.314	0,012	S
9.	hs-CRP + Fibrinogen	1.438	0,256	NS
10.	hs-IL-6 + Fibrinogen	5.384	0,011	S

F = nilai F hitung S = $p \leq 0,05$ NS = tidak signifikan S = signifikan

5.10.3 Pengaruh 3 macam Marka Prognosis IMA pada Prognosis IMA.

Terdapat hubungan yang signifikan antara ox-LDL + VCAM-1 + hs-IL-6, ox-LDL + hs-CRP + hs-IL-6, ox-LDL + fibrinogen + hs-IL-6, VCAM-1 + hs-CRP + hs-IL-6 dan VCAM-1 + fibrinogen + hs-IL-6 dengan prognosis IMA.

Dari data ini terbukti peranan kadar hs-IL-6 sebagai faktor utama dalam kombinasi dengan 2 macam kadar marka prognosis IMA lainnya dalam pengaruhnya pada prognosis IMA. Data ini menunjukkan bahwa kombinasi 3 macam kadar marka prognosis IMA yang tidak disertai kadar hs-IL-6 tidak

menunjukkan pengaruh yang signifikan pada prognosis IMA. Sedang kombinasi 3 macam kadar marka prognosis IMA yang disertai dengan hs-IL-6 menunjukkan pengaruh yang signifikan pada prognosis IMA kecuali pengaruh kombinasi kadar marka hs-CRP, fibrinogen dan hs-IL-6 yang tidak signifikan. Pengaruh kombinasi 3 macam marka prognosis IMA pada prognosis IMA dapat dilihat pada Tabel 5.10.3.

Tabel 5.10.3 Pengaruh 3 macam Marka Prognosis IMA pada Prognosis IMA
Analisa : Anova

	Marka Prognosis IMA	F	Signifikansi (P)	NS/S
1.	ox-LDL + VCAM-1 + hs-CRP	1,598	0,215	NS
2.	ox-LDL + VCAM-1 + hs-IL-6	4,122	0,017	S
3.	ox-LDL + VCAM-1 + Fibrinogen	1,026	0,209	NS
4.	Ox-LDL + hs-CRP + hs-IL-6	3,840	0,022	S
5.	ox-LDL + hs-CRP + Fibrinogen	1,850	0,164	NS
6.	ox-LDL + hs-IL-6 + Fibrinogen	4,268	0,015	S
7.	VCAM-1 + hs-CRP + hs-IL-6	3,510	0,030	S
8.	VCAM-1 + hs-CRP + Fibrinogen	0,927	0,442	NS
9.	VCAM-1 + hs-IL-6 + Fibrinogen	3,452	0,032	S
10.	hs-CRP + hs-IL-6 + Fibrinogen	0,927	0,440	NS

F = nilai F hitung NS : Tidak Singnificant
S = $p \leq 0,05$ S : Singnifikan

5.10.4 Pengaruh 4 macam Marka Prognosis IMA pada Prognosis IMA

Terdapat pengaruh yang signifikan antara ox- LDL + VCAM-1 + hs- CRP + hs-IL-6 dan ox- LDL + VCAM-1+ fibrinogen +hs- IL-6 dengan prognosis IMA. Dari data ini dapat diketahui bahwa kadar hs-IL-6 sangat berperan dalam kombinasi dengan 3 kadar marka prognosis IMA lainnya dalam pengaruhnya pada prognosis IMA. Hal ini dapat dilihat pada Tabel 5.10.4.

Tabel 5.10.4 Pengaruh 4 macam Marka Prognosis IMA dengan Prognosis IMA

Analisa : Anova

	Marka Prognosis IMA	F	Signifikansi (P)	NS/S
1.	ox-LDL + VCAM-1 + hs-CRP+ hs-IL-6	3.172	0,032	S
2.	ox-LDL + VCAM-1 + hs-CRP + Fibrinogen	1.568	0,215	NS
3.	ox-LDL + VCAM-1 + hs-IL-6 + Fibrinogen	3.271	0,028	S
4.	VCAM-1 + hs-CRP + hs-IL-6+ Fibrinogen	2.644	0,058	NS

F = nilai hitung NS : Tidak Singnifikan

S = $p \leq 0,05$ S : Singnifikan

5.10.5 Pengaruh 5 macam Marka Prognosis IMA pada Prognosis IMA

Tidak terdapat hubungan yang signifikan antara ox- LDL + VCAM-1 + hs- CRP + hs-IL-6 + fibrinogen dengan prognosis IMA. Hal ini dapat dilihat pada Tabel 5.10.5.

Tabel 5.10.6 Pengaruh 5 macam Marka Prognosis IMA pada prognosis IMA

Analisa : Anova

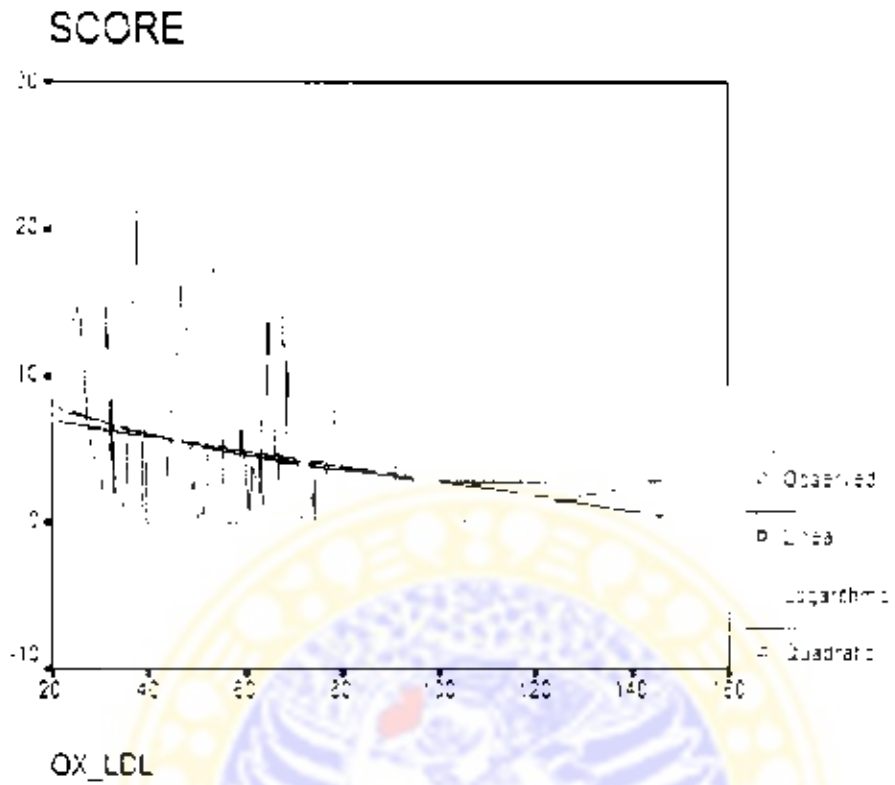
	Marka Prognosis IMA	F	signifikansi (p)	NS/S
1.	ox-LDL + VCAM-1 + hs-CRP+ hs-IL-6 + Fibrinogen	2.573	0,055	NS

F = nilai hitung NS : Tidak Singnifikan S = $P \leq 0,05$ S : Singnifikan

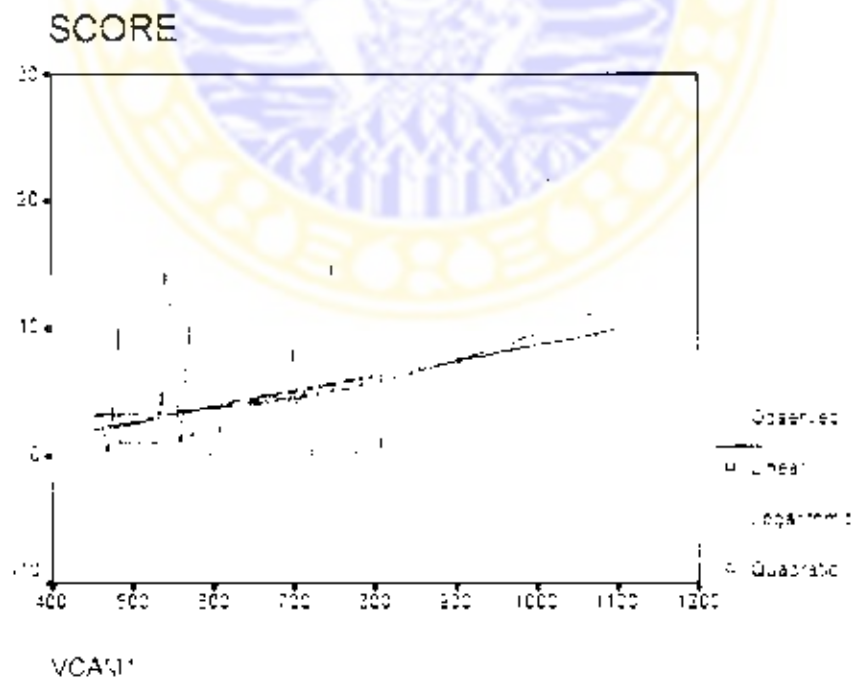
5.11 Pengaruh marka prognosis IMA pada prognosis IMA dengan analisa Regresi.

Pengaruh marka prognosis IMA pada prognosis IMA dapat diketahui dengan Curve Fit yang menggunakan *Analysis of Variance* metoda linear, observed, logarithmic, cubic atau quadratic. Sebagai variabel bebas adalah kadar ox- LDL, VCAM-1, hs- CRP, hs- IL-6 dan fibrinogen, sedang sebagai variabel tergantung adalah prognosis IMA yang dinyatakan dengan nilai SKOR. Hasil dari Curve Fit menunjukkan bahwa pada kadar ox- LDL sebagai variabel bebas, tidak menunjukkan adanya pengaruh yang positif dan bermakna. Dengan VCAM-1 sebagai variabel bebas menunjukkan pengaruh yang positif dan bermakna. Untuk metoda linear, $p \leq 0,05$ untuk $F = 7,69$, metoda logarithmic $p \leq 0,05$ untuk $F = 6,88$ sedang metoda quadratic $p \leq 0,05$ untuk $F = 4,15$. Bila hs- CRP sebagai variabel bebas, dengan metode linear dan logarithmic menunjukkan nilai yang positif dan bermakna. Untuk metoda linear, $p \leq 0,001$ untuk $F = 31,53$, metoda logarithmic $p \leq 0,001$ untuk $F = 45,06$, sedang metoda quadratic $p \leq 0,001$ untuk $F = 16,06$. Pada hs- IL-6 sebagai variabel bebas, tertera nilai positif dan bermakna. Untuk metoda linear $p \leq 0,001$ untuk $F = 25,31$, metoda logarithmic $p \leq 0,001$ untuk nilai $F = 57,44$, sedang pada metoda quadratic $p \leq 0,001$ untuk nilai $F = 16,76$. Bila fibrinogen sebagai variabel bebas tidak ada yang menunjukkan nilai positif dan signifikan. Hasil – hasil tersebut menunjukkan bahwa kadar hs- IL – 6 menunjukkan pengaruh yang paling dominan pada prognosis IMA (lihat diagram 5.11.1, 5.11.2, 5.11.3, 5.11.4 dan 5.11.5).

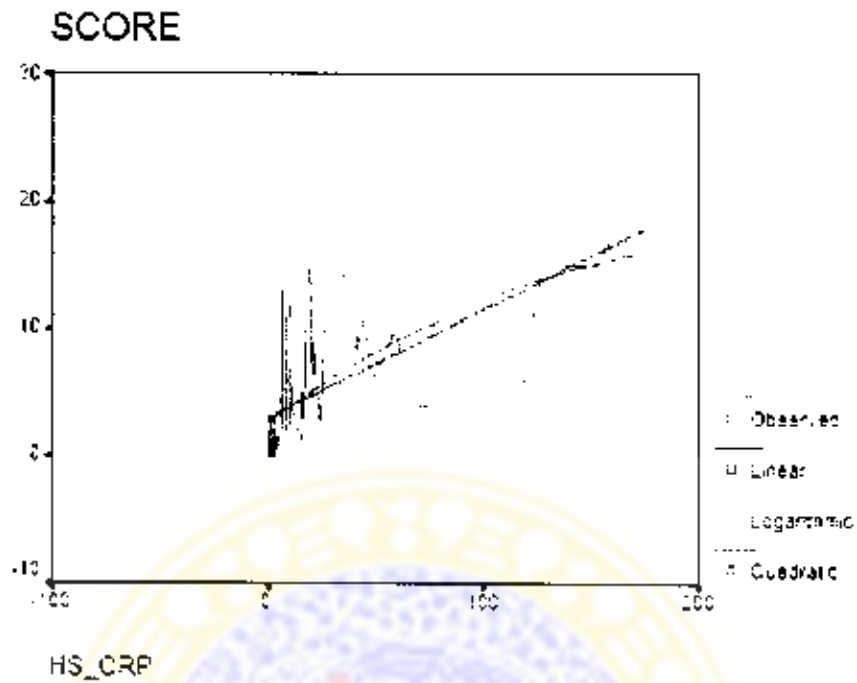
5.11.1 Diagram pengaruh ox- LDL pada prognosis IMA



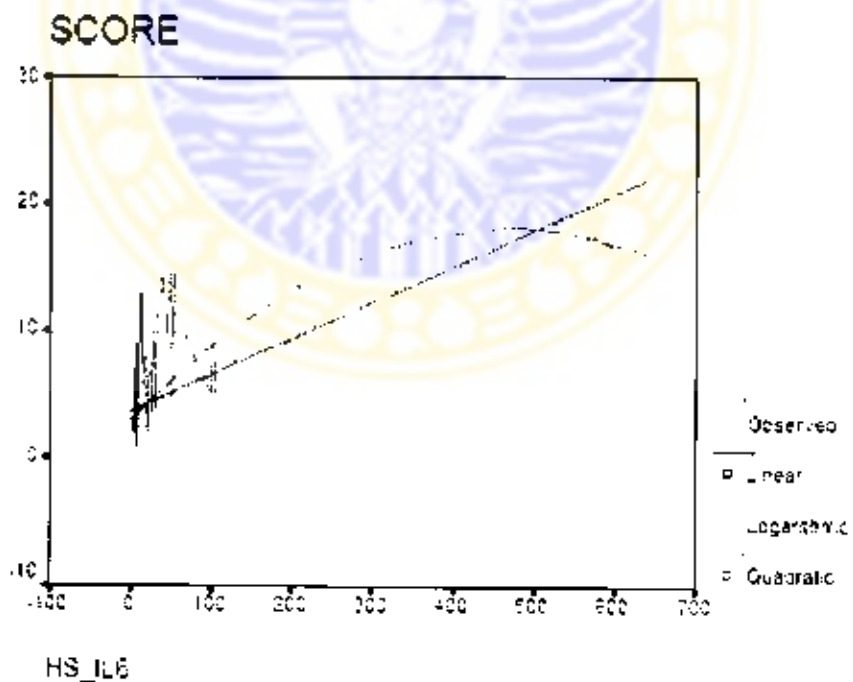
5.11.2 Diagram pengaruh VCAM-1 pada prognosis IMA



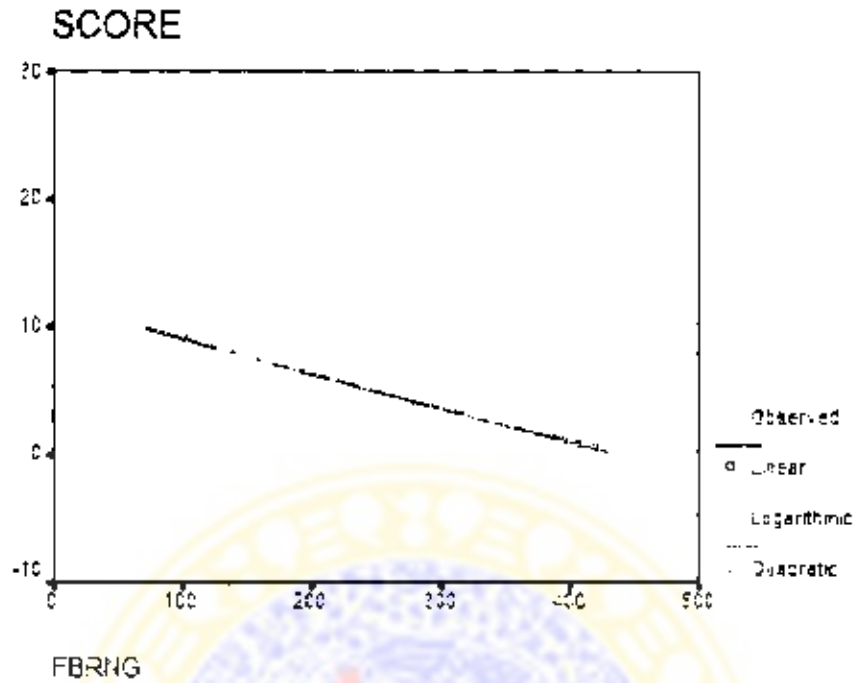
5.11.3 Diagram pengaruh hs-CRP pada prognosis IMA



5.11.4 Diagram pengaruh hs-IL-6 pada prognosis IM



5.11.5 Diagram pengaruh fibrinogen pada prognosis IMA



Bila dilihat dari diagram/ grafik diatas maka marka prognosis IMA yang berpengaruh pada prognosis IMA adalah VCAM-1, hs- CRP dan hs- IL-6. IL-6 paling besar pengaruhnya pada prognosis IMA.

BAB VI

PEMBAHASAN

6.1 Pembahasan

Status kesehatan dan pola penyakit telah berubah dengan perkembangan sosial ekonomi. Industrialisasi telah mengubah pola penyakit dari defisiensi nutrisi dan penyakit infeksi menjadi penyakit degeneratif seperti penyakit kardiovaskular, diabetes ataupun tumor. Perubahan ini dikenal dengan *the epidemiological transition* (perubahan epidemiologis). Perubahan pola penyakit bukan hanya merupakan perubahan dari diare atau penyakit infeksi lainnya menjadi penyakit kronis atau penyakit degeneratif saja, tetapi juga adanya perubahan spesifik seperti penyakit jantung reumatik semakin berkurang, menjadi penyakit jantung koroner atau gagal jantung (Jusuf et al 2001).

Penelitian ini dilakukan sehubungan adanya peningkatan morbiditas dan mortalitas infark miokard akut (IMA) baik di negara maju maupun di negara berkembang. Di Amerika Serikat tiap tahun 1,5 juta penduduk mengalami infark baru atau infark ulangan yang mengakibatkan 500.000 orang meninggal.

Data studi epidemiologis tercantum 25 % mortalitas di India tahun 1990 karena penyakit kardiovaskular, 10 % akibat diare, dan 13 % karena penyakit infeksi. Anggota *Sub-Saharan African Region Study* menunjukkan mortalitas akibat penyakit kardiovaskular sebesar 10 %. Data statistik nasional di Malaysia tertera adanya 3 X peningkatan mortalitas karena penyakit kardiovaskular. Di Jepang morbiditas dan mortalitas akibat

penyakit kardiovaskular menunjukkan peningkatan, yaitu mortalitas akibat penyakit kardiovaskular sebesar 15,8 % pada tahun 1996.

Filipina mencatat peningkatan peringkat kematian akibat penyakit kardiovaskular, yang pada tahun 1970 menduduki peringkat kelima, pada tahun 1990 menduduki peringkat pertama. Hal ini terjadi pula di Thailand (Muangthai) pada tahun 1970 kematian akibat penyakit kardiovaskular menduduki peringkat kelima, tetapi pada tahun 1997 menduduki peringkat pertama.

Data Survey Kesehatan Republik Indonesia tertera terdapatnya peningkatan kematian akibat penyakit kardiovaskular dari 16,4 % (1992) menjadi 24,5 % (1995). Di samping itu kematian akibat penyakit kardiovaskular menduduki peringkat pertama (Shaper 1997, Jusuf et al 2001, Joesoef 2002, Khoo et al 2003)

Penderita IMA yang disertai berbagai komplikasi yang terjadi, menunjukkan penurunan kualitas hidup yang mengakibatkan seseorang akan berkurang kemampuannya untuk bekerja atau menjalankan aktifitas sehari-hari. Dengan berkurangnya kemampuan untuk bekerja mengakibatkan penderita IMA terpaksa harus melakukan pekerjaan lainnya yang lebih ringan atau bahkan memutuskan untuk berhenti bekerja. Hal ini berpengaruh pada keadaan sosial ekonomi keluarga. Apalagi bila penderita harus berobat secara teratur atau diperlukan tindakan lainnya seperti angiografi koroner, tindakan medis seperti pemasangan balon, sten atau mungkin dengan operasi pintas koroner, yang memerlukan biaya yang tidak sedikit. Bila masalah ini tidak segera ditangani dengan seksama baik

penyakit kardiovaskular menunjukkan peningkatan , yaitu mortalitas akibat penyakit kardiovaskular sebesar 15,8 % pada tahun 1996.

Filipina mencatat peningkatan peringkat kematian akibat penyakit kardiovaskular, yang pada tahun 1970 menduduki peringkat kelima, pada tahun 1990 menduduki peringkat pertama. Hal ini terjadi pula di Thailand (Muangthai) pada tahun 1970 kematian akibat penyakit kardiovaskular menduduki peringkat kelima, tetapi pada tahun 1997 menduduki peringkat pertama.

Data Survey Kesehatan Republik Indonesia tertera terdapatnya peningkatan kematian akibat penyakit kardiovaskular dari 16,4 % (1992) menjadi 24,5 %(1995) . Di samping itu kematian akibat penyakit kardiovaskular menduduki peringkat pertama (Shaper 1997, Jusuf et al 2001, Joesoef 2002, Khoo et al 2003)

Penderita IMA yang disertai berbagai komplikasi yang terjadi, menunjukkan penurunan kualitas hidup yang mengakibatkan seseorang akan berkurang kemampuannya untuk bekerja atau menjalankan aktifitas sehari – hari. Dengan berkurangnya kemampuan untuk bekerja mengakibatkan penderita IMA terpaksa harus melakukan pekerjaan lainnya yang lebih ringan atau bahkan memutuskan untuk berhenti bekerja. Hal ini berpengaruh pada keadaan sosial ekonomi keluarga. Apalagi bila penderita harus berobat secara teratur atau diperlukan tindakan lainnya seperti angiografi koroner, tindakan medis seperti pemasangan balon, sten atau mungkin dengan operasi pintas koroner, yang memerlukan biaya yang tidak sedikit. Bila masalah ini tidak segera ditangani dengan seksama baik

pengenalan dini PJK dengan pencegahan, diagnosis serta perawatan dan pengobatannya, hal ini akan berakibat beban yang ditanggung penderita atau keluarganya semakin besar.

Hal tersebut yang mendorong peneliti untuk meneliti IMA, khususnya peran ox- LDL pada IMA. Pertama hubungan atau pengaruh ox- LDL dengan senyawa biokimiawi yang berperan pada disfungsi endotel seperti VCAM-1, CRP dan IL-6. Tiga macam senyawa tersebut dikenal sebagai marka inflamatoris. Selain itu hubungan atau pengaruh ox- LDL atas fibrinogen dalam peranannya sebagai faktor koagulasi pada IMA yang selanjutnya akan mempengaruhi perjalanan klinis IMA atau prognosis IMA. Kadar ox- LDL, VCAM-1, hs- CRP, hs- IL-6 dan fibrinogen oleh peneliti disebut sebagai **marka prognosis IMA**.

Dengan paradigma atau pendekatan Patobiologi Molekular, peneliti mengharapkan masalah peningkatan morbiditas dan mortalitas IMA dapat ditekan, sehingga mengakibatkan peningkatan kualitas hidup penderita IMA dan perlu dilakukan penelitian lebih lanjut baik yang akan dilakukan oleh peneliti lainnya maupun oleh peneliti sendiri.

6.2 Umur dan jenis kelamin

Pada penelitian ini menunjukkan penderita IMA laki- laki (86 %) lebih banyak dari penderita wanita (14%) Pada penelitian ini telah dikeluarkan dari sampel penelitian (kriteria eksklusi) sebanyak 3 orang (2 orang laki – laki karena telah meninggal dunia < 12 jam sehingga belum sempat diperiksa laboratorium untuk marka prognosis IMA dan seorang

fungsi kontraksi ventrikel khususnya fungsi diastolik, *ventricular impedance* (tahanan perifer yang dihadapi ventrikel) yang semakin meningkat sesuai dengan meningkatnya umur, respons neurohumoral seperti Renin- Angiotensin System yang semakin terganggu dengan meningkatnya usia. Penelitian di Bandung penderita IMA laki- laki sebanyak 85 % , umur rerata 58,7 tahun. Sedang penelitian di Bangkok sebanyak 65 % laki- laki, berumur 62 ± 14 tahun . Penelitian di Australia menunjukkan penderita laki-laki (66%) umur terbanyak berkisar antara 61- 70 th. (Rovina et al 2000, Ingsathit et al 2000, Hasdai et al 1995, Dinh 2000).

Data ini menunjukkan bahwa penderita IMA lebih banyak pada laki- laki dibanding wanita (Tabel 5.1.1). Hal ini disebabkan karena pada wanita sebelum menopause terdapat faktor pertahanan hormonal terhadap PJK. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa estrogen mempunyai sifat kardioprotektif pada wanita pre- menopause. Hal ini sesuai dengan perjalanan PJK sampai terjadinya IMA (natural hystory), dimana terjadinya PJK atau IMA pada wanita lebih banyak pada wanita post- menopause. Pada wanita post- menopause, terapi estrogen dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas penyakit kardiovaskular. Pada wanita post- menopause ada kecenderungan terjadinya dislipidemia dimana terjadi peningkatan LDL, meningkatnya Lp (a) serta menurunnya HDL. Disamping itu terjadi peningkatan kadar fibrinogen dan *Plasminogen Activator Inhibitor type I (PAI-1)*, menurunnya aktifitas antitrombin (Soemantri, 2001).

Penelitian ini menunjukkan penderita IMA laki- laki lebih banyak dibanding dengan penderita wanita (25 :4). Frekuensi meningkat dengan meningkatnya umur. Tidak ada perbedaan umur dan jenis kelamin antara IMA dan kontrol (Tabel 5.1.1 dan Tabel 5.1.2).

6.3 Faktor Risiko IMA

Merokok merupakan faktor risiko utama PJK selain dislipidemia, Diabetes Melitus dan hipertensi. Risiko fatal dan non fatal IMA kira- kira 2-3 X lebih tinggi daripada penderita yang tidak merokok. Kematian mendadak akibat pada IMA 10 X lebih tinggi, dan pada mereka yang tetap merokok setelah serangan IMA 2 X kemungkinannya untuk terjadinya serangan IMA yang berulang.

Merokok selain menyebabkan terjadinya disfungsi endotel, juga merupakan *trigger factor* (faktor pemicu) terjadinya *Acute Coronary Syndrome* bila bersamaan dengan terjadinya *plaque disruption* (robeknya plak). Merokok berpotensi untuk menyebabkan:

- a. peningkatan kadar fibrinogen dan agregasi platelet serta peningkatan kadar plasminogen dan pembentukan fibrin.
- b. menghambat terjadinya fibrinolisis endogen dengan menghambat pelepasan *tissue Plasminogen Activator (tPA)*.
- c. mengakibatkan peningkatan produksi radikal bebas ion superoksida ($O_2^{\cdot-}$).
- d. nikotin yang terkandung dalam rokok akan memacu pelepasan katekolamin sehingga memacu terjadinya vasokonstriksi.

- e. disamping itu nikotin juga berpotensi meningkatkan frekwensi denyut nadi dan tekanan darah sehingga akan menyebabkan kebutuhan O_2 meningkat.
- f. menyebabkan terjadinya sintesa NO.
- g. menurunkan kadar HDL, meningkatkan kadar asam lemak bebas dan LDL (Grines 1995, Parodos et al 1999, Newby et al 1999, Hutchison et al 1999).

Dua macam lipoprotein yang berperan dalam aterosklerosis adalah LDL dan HDL. Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa *small dense LDL* (*LDL kecil padat*) berkaitan dengan peningkatan kadar trigliserida dalam plasma, berkaitan dengan masa VLDL dan IDL serta reman kilomikron.

LDL merupakan faktor penting pada PJK, namun LDL belum berpotensi sebagai senyawa aterogenik sebelum dirubah menjadi senyawa ox- LDL karena ox- LDL inilah yang nantinya akan berpotensi dalam pembentukan *foam cells* (sel busa) sebagai awal dari proses aterogenesis. Beberapa efek pro- aterogenik dari ox- LDL :

- a. bersifat kemotaktik terhadap monosit, sel otot polos dan limfosit T serta merangsang aktivasi limfosit T dan diferensiasi monosit menjadi makrofag, menyebabkan *instability plaque* (plak yang rentan terjadinya ruptur)
- b. menghambat motilitas atau gerak perpindahan makrofag sehingga makrofag ini akan dapat tinggal lama dalam arteri.
- c. bersifat sititoksis.

- d. menghambat aktifitas *endothelium-dependent relaxation factor* (*NOS inhibitor*)
- e. menghambat migrasi sel endotel.
- f. merangsang ekspresi atau pematangan molekul adhesi seperti VCAM-1.
- g. merangsang sintesa dan sekresi sitokain seperti IL-1 dan IL-6.
- h. memacu ambilan atau asupan LDL kedalam makrofag.
- i. meningkatkan proliferasi dan migrasi SMC, meningkatkan tonus vasomotor.
- j. merangsang hiperkoagulasi.

(Slyper 1994, Braunwald 1997, Chen et al 2000).

Berbeda dengan LDL, HDL mempunyai sifat protektif proses aterogenesis, disebabkan karena HDL mengandung enzim paraoksonase serta *Platelet Activating Factor Acetyl Hydralase*(PAFAH) yang bersifat anti oksidan, sehingga HDL mempunyai sifat :

- a. menghambat oksidasi LDL, bersifat anti oksidan.
- b. menghambat pematangan molekul adhesi (VCAM-1 dan MCP-1)
- c. mempertahankan integritas sel endotel, mempertahankan stabilitas plak serta mencegah ruptur plak.
- d. berperan pada transportasi atau pengangkutan keluar kolesterol dan fosfolipid dari makrofag menuju hati melalui *ATP Binding Cassete Transporter A-1*(*ABC A-1*).
- e. mencegah pertumbuhan plak baru.
- f. anti fibrinogenesis, anti agregasi platelet.

(Bruce 1998, Tjokroprawiro et al 1998, 2001 (13), 2001 (20), 2001 (21).

Menurut Framingham's Study, insidensi dan mortalitas IMA akan semakin meningkat dengan meningkatnya kadar trigliserida baik pada laki-laki maupun wanita. Risiko PJK pada wanita lebih besar dibanding laki-laki. Faktor risiko lain yang berhubungan dengan peningkatan trigliserida antara lain rendahnya kadar HDL dan Apo- A-1, meningkatnya kadar LDL, apo -B serta *small dense LDL*, intoleransi glukosa dan Diabetes Melitus, obesitas serta hipertensi (Braunwald 1997).

Pada Diabetes Melitus terjadi peningkatan non enzimatik Glycated - LDL, penurunan kepekaan pengambilan kembali oleh reseptor dan katabolisme LDL serta terjadinya peningkatan oksidasi LDL. Selain itu pada Diabetes Melitus akan terjadi transformasi makrofag, migrasi sel otot polos, perubahan sistem koagulasi, termasuk pembentukan trombin. Disamping itu akan berpengaruh pula pada fibrinolisis, adhesi platelet serta fungsi endotel. Hiperglikemia akan menurunkan pertahanan enzim antioksidan misalnya Cu, Zn- Superoksida dismutase (Cu, Zn- SOD). Maka terjadilah *redox- state* atau peningkatan SOR sehingga tidak dapat diimbangi oleh antioksidan endogen (Giugliano 1996).

Hipertensi merupakan faktor risiko yang dapat menyebabkan terjadinya:

- a. peningkatan *shear stress* (tekanan gesek) sehingga terjadi kerusakan endotel dan perubahan permeabilitas sel endotel.

- b. memudahkan terjadinya infiltrasi LDL, migrasi leukosit dan monosit serta proliferasi sel otot polos.
- c. mempengaruhi terjadinya retensi LDL dalam dinding arteri.
- d. meningkatkan produksi superoksida anion serta hidrogen peroksida.
- e. menyebabkan terjadinya gangguan sintesa NO dan menyebabkan terjadinya pengurangan antioksidan
- f. meningkatkan ekspresi (pematangan) matrix serta respon SMC (Newby 1997, Traub et al 1997).

Di Amerika Serikat faktor risiko paling besar adalah merokok (55 %), hipertensi 37 % sedang Diabetes Melitus sebesar 15 %. Mayo Clinic Study mencatat faktor risiko paling banyak adalah hipertensi sebesar 40%, hiperlipidemia 28 % sedang faktor risiko Diabetes Melitus sebesar 21 %. Penelitian di Bandung menunjukkan faktor risiko terbanyak adalah dislipidemia (68 %), merokok (45 %), Hipertensi 42 % sedang Diabetes Mellitus 14 %. (Hasdai et al 2000, Rovina et al 2000, Popovic et al 1997).

Merokok, hipertensi, Diabetes Melitus dan dislipidemia merupakan faktor risiko yang utama. Diantara faktor risiko utama tersebut, dislipidemia menduduki peringkat pertama(59%), disusul merokok dan Diabetes Melitus(55 %) sedang hipertensi sebanyak 31% diantara seluruh penderita IMA. Bila dibandingkan dengan kontrol, faktor risiko penderita IMA yang menunjukkan perbedaan signifikan adalah merokok, Diabetes Melitus dan riwayat keluarga

dengan PJK. Gambaran faktor risiko pada penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 5.3, 5.3.1, 5.3.2, 5.3.3 serta 5.3.4.

Penderita IMA dengan faktor risiko merokok menunjukkan penderita yang sembuh dengan komplikasi sebanyak 5 orang penderita (17%), namun tidak ada yang meninggal tidak ditemukan. Penderita IMA dengan faktor risiko hipertensi menunjukkan penderita yang sembuh dengan komplikasi dan meninggal tertera sebanyak 5 orang penderita (17%). Penderita IMA dengan faktor risiko Diabetes melitus yang sembuh dengan komplikasi dan meninggal tertera sebanyak 10 orang (34%). Penderita IMA dengan faktor risiko dislipidemia yang sembuh dengan komplikasi dan meninggal sebanyak 8 orang (28%). Ini berarti dari 4 faktor risiko utama ini, yang paling banyak menentukan prognosanya adalah Diabetes Mellitus (lihat tabel 5.6.2, 5.6.3, 5.6.4 dan 5.6.5).

6.4 Onset serangan IMA

Penelitian ini pada inklusi kriteria dipakai sebagai batas waktu serangan adalah ≤ 24 jam oleh karena *diagnostic window* (batas awal dan akhir dari pemeriksaan enzim yang memenuhi syarat diagnostik) dari ketiga enzim marka jantung khususnya troponin adalah 24 jam. Sehingga bila serangan sakit dada telah melebihi 24 jam diagnosis diragukan (Gavaghan 1999).

Onset serangan terbanyak penderita IMA pada penelitian ini adalah ≤ 6 jam sebanyak 25 penderita (86%), 7 – 12 jam dan 19 – 24 jam masing-masing sebanyak 2 orang (7%). Ini membuktikan bahwa terdapat kesadaran masyarakat akan pengetahuan dan penanganan penyakit jantung (khususnya IMA) yang meningkat sehingga penderita IMA bila telah merasakan sakit dada yang diduga

karena serangan jantung (IMA) mereka telah dengan sadar cepat –cepat pergi kedokter atau rumah sakit (Tabel 5.4).

Penelitian di Bandung menunjukkan onset serangan rerata 7 jam (Rovina et al 2000).

Pemeriksaan enzim secara kualitatif hampir semuanya menunjukkan hasil positif kecuali 2 orang; seorang dengan hasil negatif pada pemeriksaan semua enzim marka jantung (CK-MB ,Myoglobin dan cTn-1) karena waktu masuk rumah sakit onset serangan < 2 jam dan seorang lagi dengan hasil myoglobin negatif sedang yang lainnya positif karena waktu onset serangan < 6 jam.

6.5 Nilai skor prognosis IMA

Penderita yang datang kerumah sakit pada dasarnya sangat bervariasi. Baik waktu onset serangan, jenis kelamin, umur, faktor risiko, lokasi IMA maupun komplikasi yang terjadi. Penderita yang datang dalam keadaan gawat dengan terjadinya syok kardiogenik yang menunjukkan tekanan darah yang tak terukur, nadi cepat dan lemah, keringat dingin, sianosis serta gelisah gelisah. Sebaliknya ada pula penderita IMA yang dalam waktu relatif singkat telah menunjukkan tanda perbaikan, dengan tanda hemodinamis yang tetap stabil, sehingga penderita bisa pulang dari Rumah Sakit tetap menunjukkan tanda kesegaran jasmani dan rohani.

Dengan adanya variasi inilah Peel dan kawan- kawan mencoba membuat *scoring system* atau sistem penilaian dengan angka tentang berat ringannya IMA yang diderita yang disebut *A coronary Prognostic Index for Grading the*

Severity of Infarction . Sistem penilaian ini dibuat dengan melihat beberapa faktor seperti umur dan jenis kelamin, riwayat penyakit sebelumnya, gambaran Elektro Kardiogram serta komplikasi yang terjadi seperti *Left Heart Failure* (gagal jantung kiri), serta syok (Peel et al 1962) . Melihat belum adanya penilaian terhadap komplikasi lainnya peneliti menambah penilaian ini dengan menambahkan nilai 2 untuk komplikasi lainnya yang belum tercantum dalam penilaian Peel seperti adanya *Regurgitasi Mitral, Ventrikel Septal Defect (VSD)* dan lainnya.

Data ini menunjukkan bahwa nilai skor prognosis IMA yang terbanyak adalah 1-7 (48,3 %) , disusul 8-14 sebanyak 41,3% , yang mempunyai nilai skor 15-21 sebanyak 7,0 % serta nilai 22 –28 adalah 3,4 % . Data nilai skor penderita yang menunjukkan nilai antara 1-7 lebih besar kemungkinannya untuk sembuh (79%),sembuh dengan komplikasi 21 % . Tidak ada penderita yang meninggal. Nilai 8 – 14 menunjukkan penderita yang sembuh tanpa komplikasi dan penderita yang sembuh dengan komplikasi mempunyai kemungkinan yang besarnya sama (42 %).Penderita yang meninggal sebanyak 16 % . Nilai skor 15-21 penderita yang sembuh dengan komplikasi serta penderita yang meninggal masing- masing tertera sebanyak 1 orang (50%). Nilai 22- 28 hanya terdapat pada penderita yang meninggal dunia (100%).

Maka dengan demikian data ini menunjukkan bahwa sebagian besar prognosis IMA sesuai dengan penilaian skor menurut Peel yang dimodifikasi. Nilai skor penderita IMA ini bisa mencerminkan baik tidaknya keadaan penderita (Tabel 5.5).

6.6 Lokasi Infark Miokard Akut (IMA)

Lokasi serta luasnya IMA sangat mempengaruhi prognosis IMA. Hal ini tergantung pada jumlah serta letak arteri koronaria yang mengalami oklusi atau penyumbatan. Disamping itu arteri yang mengalami oklusi akan mempengaruhi macam komplikasi yang mungkin terjadi. Misalnya oklusi pada *right coronary artery* akan memungkinkan terjadinya gangguan konduksi, oklusi pada *a. coronaria left main artery* atau *left anterior descending artery* akan menyebabkan fungsi dinding ventrikel kiri terganggu dan menyebabkan terjadinya *left heart failure* (gagal jantung kiri) sampai terjadinya *cardiogenic shock* (syok kardiogenik). Selain itu gangguan aritmia juga sangat tergantung pada lokasi IMA yang akhirnya dapat menimbulkan komplikasi *AV block* sampai terjadinya takhikardi ventrikel serta fibrilasi ventrikel yang dapat berakibat terjadinya *sudden death* (kematian mendadak).

Peneliti di Amerika menunjukkan IMA anterior terdapat pada 30 – 45 % (Chandra et al 1998 %), sedang peneliti lain juga di Amerika Serikat menunjukkan lokasi IMA terbanyak adalah inferior (52,2 %), anterior 42,2 % sedang lainnya 5,2 % (Gore et al 1995). Penelitian yang menunjukkan hubungan lokasi IMA dengan mortalitas yang terjadi antara 30 hari sampai 1 tahun, IMA anterior menunjukkan mortalitas yang paling besar yaitu 50 % (Calliff et al 2000).

Pada penelitian ini lokasi terbanyak IMA adalah anterior tertera 15 orang penderita (52 %) disusul inferior 10 orang (34,5 %), IMA antero-inferior tertera 3 orang penderita (10 %) sedang penderita re-infark (serangan pertama dengan infark lama inferior dan IMA kedua dengan lokasi anterior yang terjadi pada 1 orang penderita (3,5 %). Penderita IMA yang sembuh tanpa komplikasi

menunjukkan penderita IMA anterior dan IMA inferior masing-masing 8 orang penderita (27,6 %) dari seluruh penderita. Penderita yang sembuh dengan komplikasi tertera IMA anterior sebanyak 6 orang penderita (20,7 %), IMA inferior tertera 2 orang (7 %) dan IMA antero-inferior sebanyak 1 orang penderita (3,5 %) dari seluruh penderita. Penderita IMA yang meninggal terbanyak tertera IMA antero - inferior sebanyak 2 orang (7 %) dari seluruh penderita IMA sehingga bila IMA mengenai dinding anterior dan inferior bersama-sama pada hakekatnya mempunyai prognosis yang jelek. Sedang pada penderita IMA anterior dan reinfark yang meninggal masing-masing 1 orang (3,5 %) dari seluruh penderita. Penderita IMA inferior tidak ada yang meninggal. Ini berarti mortalitas IMA ditentukan oleh lokasi IMA (lihat tabel 5.6.1).

Lokasi IMA terbanyak pada penderita dengan faktor risiko merokok adalah anterior yang tertera sebanyak 10 orang (34 %) sedang lokasi inferior tertera 5 orang (17 %) dan antero-inferior sebanyak 1 orang (3,5 %) dari seluruh penderita. Dari sejumlah 16 orang penderita dengan faktor risiko merokok ini, 11 orang penderita (69 %) sembuh tanpa komplikasi dan 5 orang (31 %) sembuh dengan komplikasi. Ini berarti faktor risiko merokok kurang menentukan dalam prognosis IMA (lihat tabel 5.6.2).

Lokasi IMA terbanyak pada IMA dengan faktor risiko hipertensi adalah anterior, tertera 5 orang (17 %). Penderita yang sembuh tanpa komplikasi pada IMA dengan faktor risiko hipertensi yang terjadi pada 4 orang penderita (44 %). Penderita IMA dengan komplikasi beserta penderita yang meninggal terjadi pada 5 orang (56 %) berarti faktor risiko hipertensi merupakan faktor risiko yang cukup menentukan pada prognosis IMA (lihat tabel 5.6.3)

Penderita IMA dengan faktor risiko Diabetes Melitus yang sembuh dengan komplikasi dan meninggal sebanyak 10 orang penderita (63 %) dibanding yang sembuh tanpa komplikasi sebanyak 6 orang (37 %), berarti penderita IMA dengan faktor risiko Diabetes Melitus mempunyai prognosa yang paling jelek . Lokasi terbanyak penderita IMA dengan faktor risiko Diabetes Melitus adalah anterior yang terdapat pada 9 orang (30 %) dari seluruh penderita . (Lihat tabel 5.6.4).

Penderita IMA dengan faktor risiko dislipidemia menunjukkan lokasi terbanyak anterior tertera 11 orang penderita (31 %), selanjutnya diikuti lokasi inferior sebanyak 4 orang penderita (13 %) dan antero inferior tertera 2 orang (7 %). Dari 17 orang penderita IMA dengan faktor risiko hiperlipidemia ini, 9 orang (30 %) penderita sembuh tanpa komplikasi, 6 orang (21 %) sembuh dengan komplikasi dan sisanya 2 orang (7 %) meninggal . Secara total penderita yang sembuh tanpa komplikasi sebanyak 9 orang (53%), sedang penderita yang sembuh dengan komplikasi serta meninggal sebanyak 8 orang (47 %). Berarti dislipidemia cukup menentukan prognosis IMA(lihat tabel 5.6.5).

6.7 Komplikasi IMA.

Komplikasi IMA sangat bervariasi, bergantung pada onset serangan, lokasi infark, faktor risiko, tingkat umur, jenis kelamin dan faktor lainnya. Mortalitas di rumah sakit terutama terjadi karena gangguan sirkulasi atau gangguan mekanik IMA, misalnya terjadinya *Mitral regurgitasi* akibat disfungsi otot papilaris atau ruptur chorda tendinea, VSD (*Ventricel Septal Defect*) atau ruptur dinding miokard yang dapat menyebabkan tamponade jantung. Gangguan

fungsional dapat menyebabkan terjadinya *left heart failure* (gagal jantung kiri) atau *cardiogenic shock* (syok kardiogenik).

Peneliti di Amerika menunjukkan komplikasi syok kardiogenik sebesar 7 % dengan mortalitas 80 %, VSD 2 %, ruptur dinding ventrikel sebesar 10 %. Mortalitas penderita IMA pada serangan pertama 18 %, sedangkan pada serangan kedua sebesar 22,5 – 30 % (Reeder 1995). Peneliti di Bandung menunjukkan komplikasi terbanyak adalah aritmia kordis (31 %), gagal jantung kiri 25 % sedang syok kardiogenik sebesar 19 %.

Pada penelitian ini ditemukan komplikasi terbanyak adalah *left heart failure* (gagal jantung kiri) sebesar 33,59 %, CVD (penyakit cerebro vaskular) sebanyak 10,35 %, sedangkan komplikasi lainnya (syok kardiogenik, takikardia ventrikel, fibrilasi ventrikel dan asistole masing – masing 3,5 %). *Left heart failure* paling banyak terjadi pada IMA Anterior (41,16%), syok kardiogenik terjadi pada penderita Reinfark (5,88 %), takikardia ventrikel /fibrilasi Ventrikel pada IMA Anterior (5,88 %), asistole pada IMA Antero- inferior (5,88 %), CVD terbanyak pada IMA Antero- inferior (11,77 %), sedangkan regurgitasi mitral terjadi pada 1 orang dengan IMA Antero- inferior (5,88 %).

Maka dengan demikian komplikasi yang terbanyak adalah gagal jantung kiri (41,16 %) terjadi pada IMA Anterior. syok kardiogenik terjadi pada penderita reinfark, asistole pada IMA Antero- inferior, CVD terbanyak pada IMA Antero- inferior, sedangkan regurgitasi katub mitral terjadi pada IMA Antero-inferior.

6.8 Marka Prognosis IMA

Disini peneliti ingin mengetengahkan ox- LDL sebagai marka prognosis IMA mengingat ox- LDL sangat berperan pada saat awal terjadinya proses aterogenesis sebagai hasil oksidasi akhir LDL. Penelitian ini saya maksudkan sejauh mana peranan ox- LDL terhadap prognosis IMA. Peneliti ingin mengetahui lebih lanjut sehingga dalam menangani penderita IMA, peneliti bisa menetapkan langkah penanganan selanjutnya.

Selanjutnya peneliti ingin mengkaitkan ox- LDL sebagai marka biokimiawi ini dengan marka yang menunjukkan tanda inflamasi atau tanda disfungsi endotel yaitu VCAM-1, hs- CRP dan hs- IL-6 dan faktor yang sangat besar pengaruhnya pada koagulasi sehingga terjadi trombus yang berakibat terjadinya IMA yaitu fibrinogen.

Ox- LDL merupakan senyawa kemotaktik yang mempengaruhi pemajanan VCAM-1 sehingga terjadi peningkatan *acute phase reactant* seperti hs-CRP dan hs- IL-6. VCAM-1 lebih berperan dalam fase awal aterogenesis tetapi kurang berperan dalam fase *advance and complex lesion* (fase aterogenesis yang telah lanjut). Bila VCAM-1 dan IL-6 lebih banyak berperan pada fase awal pembentukan plak, maka hs- CRP lebih banyak berperan pada *instability plaques*(ketidak stabilan plak) serta *plaque rupture*(robeknya atau koyaknya plak). Selain hs-CRP ikut berperan pula Serum Amyloid A (SAA) yang merupakan *nonspecific acute reactant*. Karena sifatnya yang non spesifik dan karena terbatasnya dana penelitian, peneliti tidak menggunakan SAA sebagai marka prognosis IMA dalam penelitian .

Fibrinogen berperan dalam proses koagulasi yang menyebabkan terjadinya trombus dan akhirnya terjadi IMA. Sesungguhnya Lipoprotein A (Lp (a) yang erat pula perannya dalam homeostatis ini mempunyai efek protrombotik, dimana Lp(a) bersifat *competitive inhibition* terhadap protein fibrinolytic plasminogen. Namun karena terbatasnya dana penelitian, peneliti hanya memilih kadar fibrinogen saja. (Peter et al et al 1996, Rifai et al 1999, Sary et al 1995,2000)

Pada penelitian ini terlihat adanya peningkatan marka prognosis IMA dibanding dengan nilai rerata sampel (Tabel 5.8). Pada uji beda marka prognosis IMA antara penderita IMA dengan Kontrol, terdapat perbedaan yang signifikan antara penderita IMA dan kontrol pada kadar hs- CRP, hs- IL-6 dan fibrinogen ($p \leq 0,001$). Lihat Tabel 5.8.5. Terdapat perbedaan yang signifikan antara penderita IMA dan kontrol untuk marka prognosis IMA pada kadar hs-CRP ($p \leq 0,005$), hs-IL-6 ($p \leq 0,001$) dan fibrinogen ($p \leq 0,01$). Terdapat korelasi positif dan signifikan antara kadar ox- LDL dengan Fibrinogen ($p \leq 0,05$). Terdapat korelasi yang positif dan signifikan antara kadar hs- CRP dan kadar hs- IL-6 dengan prognosis IMA masing masing dengan $p \leq 0,001$.

Tidak adanya hubungan yang signifikan dari fibrinogen dengan prognosis IMA kemungkinan karena pada proses terjadinya koagulasi setelah terjadinya IMA, banyak fibrinogen yang telah berubah menjadi fibrin, sehingga kadar fibrinogen menurun.

Bila Marka Prognosis IMA ditinjau dari masing- masing faktor risiko, ternyata tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara penderita IMA dan kontrol, kecuali untuk kadar Fibrinogen dengan faktor risiko merokok (Tabel 5.8.6, 5.8.7, 5.8.8 dan Tabel 5.8.9).

Terdapat pengaruh positif yang signifikan kadar hs-IL-6 pada prognosis IMA ($p \leq 0,005$). Sedang pengaruh 2 macam marka prognosis IMA pada prognosis IMA terdapat pengaruh positif dan signifikan kadar hs-IL-6 dan kadar kadar VCAM-1 pada prognosis IMA juga mempunyai hubungan positif yang signifikan ($p \leq 0,05$). Pengaruh kadar hs-CRP dan hs-IL-6 pada prognosis IMA mempunyai hubungan positif yang signifikan ($p \leq 0,05$). Pengaruh kadar fibrinogen dan hs-IL-6 pada prognosis IMA mempunyai hubungan positif yang signifikan ($p \leq 0,05$). Pada kombinasi 3, 4 dan 5 macam marka prognosis IMA pengaruhnya pada prognosis IMA, hasilnya menunjukkan bahwa kombinasi dengan kadar hs-IL-6 pada dasarnya pengaruh yang signifikan dalam pengaruhnya pada prognosis IMA.

Tidak adanya hubungan yang signifikan dari fibrinogen dengan prognosis IMA kemungkinan karena pada proses terjadinya koagulasi setelah terjadinya IMA, banyak fibrinogen yang telah berubah menjadi fibrin, sehingga kadar fibrinogen menurun. Pengaruh kombinasi 2,3 serta 4 macam marka prognosis IMA dengan prognosis IMA yang disertai kadar hs-IL-6 hampir semuanya menunjukkan pengaruh yang signifikan ($p \leq 0,05$). Sedang pada kombinasi 5 macam marka prognosis IMA dengan prognosis IMA tidak menunjukkan pengaruh yang signifikan.

Pada analisis Varian, Curve Fit dengan variabel tergantung skor yang menunjukkan prognosis IMA serta variabel bebas adalah marka prognosis IMA (kadar ox-LDL, VCAM-1, hs-CRP, hs-IL-6 dan fibrinogen) nampak adanya pengaruh yang positif dan signifikan.

Dengan VCAM-1 sebagai bebas menunjukkan pengaruh yang positif dan bermakna. Untuk metoda linear, $p \leq 0,05$ untuk $F= 7, 69$, metoda logarithmic $p \leq 0,05$ untuk $F= 6,88$ sedang metoda quadratic $p \leq 0,05$ untuk $F= 4,15$. Bila hs- CRP sebagai variabel bebas, dengan metoda linear dan logarithmic menunjukkan nilai yang positif dan bermakna. Untuk metoda linear $p \leq 0,001$ untuk $F= 31,53$, metoda logarithmic menunjukkan $p \leq 0,001$ untuk $F= 45,06$, sedang untuk metoda quadratic $p \leq 0,001$ untuk $F= 16,06$. Pada hs- IL-6 sebagai variabel bebas, tertera nilai positif dan bermakna. Untuk metoda linear $p \leq 0,001$ untuk $F= 25, 31$, metoda logarithmic $p \leq 0,001$ untuk $F= 57,44$, sedang dengan metoda quadratic $p \leq 0,001$ untuk $F= 16,76$. Bila fibrinogen sebagai variabel bebas, tidak ada nilai yang menunjukkan nilai positif dan signifikan. Hasil- hasil tersebut menunjukkan bahwa kadar hs- IL-6 mempunyai pengaruh yang paling dominan pada prognosis IMA (lihat diagram 5.11.1, 5.11.2, 5.11.3, 5.11.4 dan 5.11.5).

6.9 Temuan Baru

Didasari penelitian ini diperoleh temuan baru :

1. Kadar ox- LDL berperan dalam terjadinya IMA namun kurang berperan dalam prognosis IMA .
2. Diantara seluruh marka prognosis IMA (kadar ox- LDL, VCAM-1, hs- CRP, hs- IL-6 dan Fibrinogen), ternyata kadar hs- IL-6 yang paling dominan korelasi maupun pengaruhnya pada prognosis IMA.

BAB VII

SIMPULAN DAN SARAN

7.1. Simpulan

Dari penelitian ini dapat diambil beberapa kesimpulan :

1. Terdapat korelasi positif dan signifikan antara kadar ox- LDL dengan fibrinogen ($p \leq 0,05$). Artinya bila kadar ox- LDL meningkat maka terjadi peningkatan kadar fibrinogen. Tidak terdapat korelasi yang positif dan signifikan antara ox- LDL dengan VCAM-1, hs- CRP dan hs- IL-6.
2. Terdapat korelasi yang positif dan signifikan antara kadar hs- CRP dan kadar hs- IL-6 dengan prognosis IMA masing masing dengan $p \leq 0,001$. Dengan melihat nilai Pearson Correlation hs- CRP menunjukkan nilai 0,423 sedang hs- IL-6 nilai Pearson Correlation tertera nilai 0,614.
3. Diantara marka prognosis IMA tersebut diatas, hs- IL-6 menunjukkan korelasi paling dominan dengan prognosis IMA (nilai korelasi 0,614 dengan $p \leq 0,001$)
4. Pengaruh marka prognosis IMA pada prognosis IMA menunjukkan adanya pengaruh yang signifikan pada kadar hs- IL-6 ($p \leq 0,005$), kadar VCAM-1 dan hs- CRP masing- masing dengan $p < 0,05$ sedang pengaruh kombinasi 2,3 serta 4 macam marka prognosis IMA dengan prognosis IMA yang disertai kadar hs-IL-6 hampir semuanya menunjukkan pengaruh yang signifikan ($p \leq 0,05$). Sedang pada kombinasi 5 macam marka prognosis IMA dengan prognosis IMA tidak menunjukkan pengaruh yang signifikan.

5. Dengan melihat Curve Fit yang menggunakan analisa of variance, pengaruh marka prognosis IMA pada prognosis IMA menunjukkan hasil yang positif dan bermakna. Untuk kadar VCAM-1 ($p < 0,05$), hs- CRP ($p \leq 0,01$) dan hs- IL - 6 ($p \leq 0,01$)
6. Diantara marka- marka prognosis IMA tersebut diatas, dengan melihat nilai F dan probabilitasnya, maka kadar hs- IL-6 menunjukkan faktor yang paling dominan pengaruhnya pada prognosis IMA.

7.2 Saran

1. Mengingat hs- IL-6 merupakan marka prognosis IMA yang sangat penting, peneliti menyarankan supaya pada general check up (uji pemeriksaan badan) hs- IL-6 dapat digunakan sebagai penyerta pemeriksaan laboratorium, khususnya bagi mereka yang berumur 40 tahun ke atas atau yang mempunyai faktor risiko penyakit jantung koroner.
2. Peneliti menyarankan agar mulai difikirkan dan dikembangkan penggunaan farmako terapi dengan menggunakan anti IL-6 atau *IL-6 receptor antagonist* (penyekat reseptor IL-6).
3. Pemeriksaan hs-IL-6 dapat digunakan sebagai pemeriksaan awal atau prasarat tindakan medis seperti kateterisasi jantung(angiografi koroner).

DAFTAR PUSTAKA

1. **Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS (1994).** Functions of Cytokines. Cellular and Molecular Immunology, WB Saunders Co, 2nd edition, 241 – 250.
2. **Abrams J (1995).** The Role of Nitrates in Coronary Heart Disease, Arch Intern Med. 155, 357 – 364.
3. **Ambrose JA, Weinrauch M (1996).** Thrombosis in Ischemic Heart Disease, Arch Intern Med. 156, 1382-1394.
4. **Anzai T, Yoshikawa T, Shiraki H et al (1997).** C-Reactive Protein as a Predictor of Infarct Expansion and Cardiac Rupture After a First Q-Wave Acute Myocardial Infarction. Circulation 96, 778 – 784
5. **Austin, MA (1994).** Characterization of Low-density lipoprotein Subclasses : methodologic approaches and clinical relevance, Current Opinion in Lipidology 5 , 395-403.
6. **Austin M A, Edwards K (1996).** Small, Dense low density lipoproteins, the insulin resistance syndrome and non-insulin-dependent diabetes. Current Opinion in Lipidology 7, 167-171.
7. **Aviram M (1995).** Oxidative Modification of Low Density Lipoprotein and its Relation to Atherosclerosis. Israel Journal of Medical Sciences 31 , 241 – 249.
8. **Benedetty F D, Pignatti P, Vivarelli et al (2001).** In Vivo Neutralization of Human IL-6 (hIL-6) Achieved by Immunization of hIL-6- Transgenic Mice with a hIL-6 Receptor Antagonist. The Journal of Immunology 166 , 4334-4340.
9. **Berliner, J A, Navab M, Fogelman A M et al (1995).** Atherosclerosis : Basic Mechanisms Oxidation, Inflammation and Genetics. Circulation 91, 2488 – 2495.
10. **Bennett M R, Littlewood T D, Schwartz et al (1997).** Increase sensitivity of Human Vascular Smooth Muscle Cells From Atherosclerosis Plaques to p53 Mediated Apoptosis. Circ. Res. 81, 591 – 599.
11. **Bloomgarden Z (1997).** Antioxidants and Diabetes. Diabetes care 20, 4, 670 – 673.
12. **Brousseau M E , Kauffman R D, Herderick E E et al (2000).** LCAT Modulates Atherogenic Plasma Lipoproteins and the Extent of Atherosclerosis Only in the Presence of normal LDL Receptors in Transgenic Rabbits. Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology 20, 450 – 458.

13. **Brown MS, Goldstein JL (1984).** How LDL Receptors influence Cholesterol and atherosclerosis. *Scientific American* 251, 58 -66.
14. **Bruce C, Chouinard R A, Tall A R (1998).** Plasma Lipid Transfer Proteins, High-Density Lipoproteins and reverse Cholesterol Transport. *Annual Reviews* 18, 297 – 330.
15. **Camejo EH, Oisson U, Wiklund O et al (1997).** Cellular Consequences of the Association of Apo B Lipoproteins with Proteoglycans. Potential Contribution to Atherogenesis. *Arteriosclerosis Thromb Vasc Biol.* 17, 1011 – 1017.
16. **Capell W H, Zambon , Austin M et al (1996).** Compositional Differences of LDL Particles in Normal Subjects With LDL Subclass Phenotype A and LDL Subclass Phenotype B. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 16, 1040 -1046.
17. **Capewell S, Kendrick S, Boyd J et al (1996).** Measuring outcomes : one month survival after acute myocardial infarction in Scotland . *Heart* 76, 70 – 75.
18. **Caterina R.D, Basta G, Lazzerini G et al (1997).** Soluble Vascular Cell Adhesion Molecules as Biohumoral Correlate of atherosclerosis. *Atherosclerosis, Thrombosis and Vasc. Biol.* 17, 2646 – 2654.
19. **Chait A, Brazg RL, Tribble D L et al (1993).** Susceptibility of Small, Dense, Low Density Lipoproteins to oxidative Modification in Subjects with atherogenic Lipoprotein Phenotype, Pattern B. *The American Journal of Medicine* 94, 356 –364.
20. **Chen CH MD PhD, Jiang W MD, Via DP et al (2000).** Oxidized Low Density Lipoproteins Inhibits Endothelial Cell Proliferation by Suppressing Basic Fibroblast Growth Factor Expressions. *Circulation* 101, 171 – 177.
21. **Chinetti G, Gbauidi F G, Grigilio S et al (2000).** CLA- I /SR-BI is Expressed in Atherosclerosis Lesion Macrophages and Regulated by Activators of Peroxisome Proliferator- Activated Receptors. *Circulation* 101, 2411 – 2417.
22. **Chisolm III GM and Penn MS (1996).** Oxidized Lipoprotein and Atherosclerosis. *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease.* Lippincott- Raven Pub. Philadelphia, 129-149.
23. **Cooke J P (1998).** Is Atherosclerosis an Arginine Deficiency Disease?. *J Investig. Med.* 46, 377 – 380.
24. **Coufinhal T, Duplaa C, Moreau C et al (1994).** Regulation Cell Adhesion Molecule-1 in Human Vascular Smooth Muscle Cell. *Circ Res* 74, 225-234.
25. **Chung B H, Franklin F, Cho B H S et al (1998).** Potencies of Lipoproteins in Fasting and Postprandial Plasma to Accept Additional Cholesterol Molecules Released From Cell Membranes. *Arteriosclerosis, Thrombosis and vascular Biology* 18, 1217 – 1230.

26. **Davies G J (1997).** Pathophysiology of Acute Coronary Syndromes. The Medicine Publishing Company Ltd, 30 – 37.
27. **Davies M J (1996).** Stability and Instability : Two Faces of Coronary Atherosclerosis, *Circulation* 94 2013 –2020.
28. **Defronso RA, Ferrannini E (1991).** Insulin Resistance. A Multifaceted Syndrome Responsible for NIDDM, Obesity, Hypertension, Dyslipidemia, and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Diabetes Care* 14 , 173-193.
29. **De Silvey D L (1998).** Management of Acute Ischemic Coronary Syndromes : The Present and Future. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 6, 183 – 187.
30. **Doering L V (1999).** Pathophysiology of Acute Coronary Syndrome Leading to Acute Myocardial Infarction. *J Cardiovasc Nurs* 13, 1 – 20.
30. **Dusting G J (1995).** Nitric Oxide in Cardiovascular Disorders. *J Vasc Res* 32, 143 – 147.
31. **Dzau V J (1994).** Phobiology of Atherosclerosis and Plaque Complication. *American Heart Journal* 128, 1300-1304.
32. **Epstein FH, Ross R (1999).** Atherosclerosis – An Inflammatory Disease. *The New England Journal of Medicine* 340, 115- 126.
33. **Folcik V A, Aamir R, Cathcart M K (1997).** Cytokine Modulation of LDL Oxidation by Activated Human Monocytes *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 17, 1954-1961.
34. **Fox K A A (1997).** Management of Patients Following Myocardial Infarction. *Medicine*, 25(11), 68-71.
35. **Freedman J E, Ting B, Hankin B, et al (1998).** Impaired Platelet Production of Nitric Oxide Predicts Presence of Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 98, 1481-1486.
36. **Fruergaard P, Launbjerg J, Hesse B et al (1996).** The Diagnosis of patients admitted with acute chest pain but without myocardial infarction. *European Heart Journal* 17, 1028 –1034.
37. **Fuster V (1992).** The Pathogenesis of Coronary Artery Disease and The Acute Coronary Syndromes. *The New England Of Journal Medicine* (part 1) 326, 242-250.
38. **Fuster V (1992).** The Pathogenesis of Coronary Artery Disease and The Acute Coronary Syndromes. *The New England Of Journal Medicine* (part 2) 326, 310-313.

39. **Fuster V (1993).** Mechanisms Leading to Myocardial Infarction : Insights From Studies of Vascular Biology. *Circulation* 90, 2126-2141.
40. **Gardner C D (1996).** Association of Small Low-Density Lipoprotein Particles with The Incidence of Coronary Artwery Disease in Men and Woman. *Jama* 276, 875-881.
41. **Gawaz M, Neumann F J, Ott I et al (1996).** Platelet Function in Acute Myocardial Infarction Treated with Direct Angioplasty. *Circulation* 93 , 229-237.
42. **Gavaghan MRN (1999).** Biochemical Markers in Myocardial Injury. *AORN Journal* 70, 840 – 850
43. **Gershlick A H (1997).** Acute Management of Myocardial Infarction. *Medicine* 25 (11), 62 – 67
44. **Gianturco S H, Ramprasad M P, Song R et al (1998).** Alipoprotein B-48 or Its Apolipoprotein B-100 Equivalent Mediates the Binding of Triglyceride-Rich Lipoproteins to Their Unique Human Monocyte-Macrophage Receptor. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 18, 968-976.
45. **Gilbert D (1994).** Small, dense Cholesterol particles worse for your heart. [Http://www.fhl.gov/Science-Articles/Archive/cholesterol-particles.html](http://www.fhl.gov/Science-Articles/Archive/cholesterol-particles.html). 29 (12/25/97).
46. **Giri S, Waters D D (1996).** Pathophysiology and initial management of acute coronary syndromes. *Current Opinion in Cardiology* 11, 351- 360.
47. **Giugliano D, Ceriello A (1996).** Oxidative Stress and Diabetic Vascular Complications. *Diabetes Care* 19, 3.
48. **Gniwotta C, Morrow J D, Robert II L J et al (1997).** Prostaglandin F₂ - Isoprostanes, Are Present in Increased Amounts in Human Atherosclerotic Lesions. *Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 11, 3236- 3241.
49. **Gossage JR (1994).** Acute Myocardial Infarction, Reperfusion Strategies. *Chest* 106. 1851 - 1856
50. **Gronholdt M_L M, Dalager-Pedersen S, Falk E (1998).** Coronary atherosclerosis : determinants of plaque rupture. *Europe Heart Journal* 19. C24-C29.
51. **Haefeli W E, Linder L, Loscher T F (1997).** Quinaprilat Induces Arterial Vasodilatation Mediated by Nitric Oxide in Humans. *Hypertension* 30, 912 - 917.
52. **Hak AE, Stehouwer CDA, Bots ML et al (1998).** Associations of C- Reactive Protein With Measures of Obesity, Insulin Resistance, and Subclinical Atherosclerosis in Healthy, Middle -Age Women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 19, 1986 – 1991.

53. **Hamilton JA, Myers D, Jessup W et al (1998).** Oxidized LDL Can Induce Macrophage Survival, DNA Synthesis, and Enhanced Proliferative Response to CSF-1 and GM-CSF. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19,98 – 105.
54. **Hathaway W R, Peterson E D, Wagner G S et al (1998).** Prognostic Significance of the Initial Electrocardiogram in Patients With Acute Myocardial Infarction. Duke Clinical Research Institute, Duke University Medical Center, Durham, NC, 279 (5), 387-391.
55. **Haverkate F, Thompson SG, Pyke SDM et al (1997).** Production of C- Reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet* 349, 462- 466.
56. **Heinecke JW (1994).** Cellular Mechanisms for the oxidative modification of lipoprotein : implications for atherogenesis. *Coronary Artery Disease* 5, 205 – 210.
57. **Hillis GS, Zhao N, Dalsey WC et al (1999).** Utility of cardiac troponin I, creatine kinase-MB_{mass}, myosin light chain I, and myoglobin in the early in- hospital triage of "high risk" patients with chest pain. *Heart* 82, 614 – 620.
58. **Huang Y H, Ronnelid J, Frostegård J (1997).** Oxidized LDL Induced Enhanced Antibody Formation and MHC Class II-dependent IFN-gamma Production in Lymphocytes from Healthy Individuals. *Artherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 15, 1577-1583.
59. **Hughes K, Aw T, Kuperan et al (1997).** Central obesity, insulin resistance, syndrome X, lipoprotein (a), and cardiovascular risk in Indians, Malays, and Chinese in Singapore. *JOURNAL OF Epidemiology and Community Health* 51, 394- 399.
60. **Hutchison S J, Sudhir K, Sievers R E, Zhu B-Q et al (1999).** Effects of L-Arginine on Atherogenesis and Endothelial Dysfunction due to Secondhand Smoke. *Hypertension* 34, 44-50.
61. **Hwang S J, Ballantyne C M, Sharrett A et al (1997).** Circulation Adhesion Molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in Carotid Atherosclerosis and incident Coronary Heart Disease Cases : the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 96, 4219-25.
62. **Imamura M, Yokoyama S, Kikuchi K (1997).** Coronary Fibromuscular Dysplasia Presenting as Sudden Infant Death. *Arch. Pathol. Lab. Med* 121, 159-161.
63. **Inaba T, Kawamura M, Gotoda T et al (1995).** Effects of Platelet-Derived Growth Factor on Synthesis of Lipoprotein Lipase in Human Monocyte-Derived Macrophages. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 15, 522-528.
64. **Ingsathit A, Tanomsup S, Thakkinstian (2000).** Prognosis of Patiens With Acute Myocardial Infarction. 13th Asean Congress of Cardiology, Singapore, 141.

65. **Jesse E, Adams III, Miracle VA (1998).** Cardiac Biomarkers : Past, Present, and Future. *American Journal of Critical Care* 7 No.6, 416 – 423.
66. **Jette D U, Downing J (1994).** Health Status of Individuals Entering a Cardiac Rehabilitation Program as Measured by the Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Survey (SF-36). *Physical Therapy* 6, 521-527.
67. **Joesoef Andang (2002).** Pencegahan Primer dan Sekunder Penyakit Arteri Koroner. Tantangan Untuk Milenium Ke- tiga, 12th Wecoc, Jakarta.
68. **John S, Schlaich M, Langenfeld M, Weibpreeth H, Schmitz G, Weidinger G, Schmieder R E (1998).** Increased Bioavailability of Nitric Oxide After Lipid-Lowering Therapy in Hypercholesterolemic Patients: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study. *Circulation* 98, 211-216.
69. **Kawai C (1994).** Pathogenesis of Acute Myocardial Infarction , Novel Regulatory System of Bioactive Substances in the Vessel Wall. *Circulation* 90, 1033-1043.
70. **Keil U, Liese A D, Hense H W et al (1998).** Classical Risk Factors and Their Impact on Incident non-fatal and fatal myocardial ^{infarction} and all-cause mortality in southern Germany. *European Heart Journal* 1197-1207.
71. **Kellner-Weibel G, Jerome W G, Small D M et al (1998).** Effects of Intracellular Free Cholesterol Accumulation on Macrophage Viability. A Model for Foam Cell Death. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 18, 423-431.
72. **Khoon KI, Tan H, Liew YM (2003).** Lipids and Coronary Heart Disease in Asia. *Atherosclerosis* 169, 1 - 10.
73. **Kinlay S, Dobson A J, Heller R F et al (1996).** Risk of Primary and Recurrent Acute Myocardial Infarction From Lipoprotein (a) in Men and Women. *JACC* 28, 870 – 875.
74. **Koenig W, Sund M , Frohlich M, Fischer H G, Lowel H, Doring A, Hutchinson W L, Pepys M B (1999).** C-Reactive Protein, a Sensitive Marker of Inflammation, Predicts Future Risk of Coronary Heart Disease in Initially Healthy Middle-Age Men. *Circulation* 99, 237-242.
75. **Krauss RM (1994).** Heterogeneity of plasma low- density lipoproteins and atherosclerosis risk. *Current Opinion in Lipidology* 5, 339 – 349.
76. **Krauss RM (1998).** Obesity, Impact on Cardiovascular Disease. *Circulation* 98, 1472 – 1476.

77. **Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S et al (1995).** Small, Dense Low- Density Lipoprotein Particles as a Predictor of the Risk of Ischemic Heart Disease in Men. *Circulation* 95, 69 – 75.
78. **Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S et al (1996).** Apolipoprotein A-I and B Levels and the risk of Ischemic Heart Disease During a Five-Year Follow-Up of Men in the Quebec Cardiovascular Study. *Circulation* 94, 273-278.
79. **Langford E J, Wainwright R J Martin J F (1996).** Platelet Activation in Acute Myocardial Infarction and Unstable Angina Is Inhibited by Nitric Oxide Donors. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 16, 51 – 55.
80. **Lavin F, Kane M, Forde A, Gannon F, Daly K (1995).** Comparison of five cardiac markers in the detection of reperfusion after thrombolysis in acute myocardial infarction. *Br Heart J* 73, 422-427.
81. **Liao H, Matsumoto A, Itakura H et al (1999).** Transcriptional Inhibition by Interleukin- 6 of the Class A Macrophage Scavenger Receptor in Macrophage Derived From Human Peripheral Monocytes and the THP-1 Monocytic Cell Line *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 19, 1872 – 1880.
82. **Li D, Mehta J I (2000).** Antisense to LOX-1 Inhibits Oxidized LDL-Mediated Upregulation of Monocyte Chemoattractant Protein-1 and Monocyte Adhesion to Human Coronary Artery Endothelial Cells. *Circulation* 101, 2889-2895.
83. **Liebson P R, Klein L W (1997).** The Non – Q Wave Myocardial Infarction Revisited : 10 Years Later. *Progress in Cardiovascular Diseases* 39, 399 - 444.
84. **Lindahl B, Toss H, Siegbahn A et al (2003).** Markers of Myocardial Damage and Inflammation in Relation to Long- term Mortality in Unstable Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 343, 1139 – 1147.
85. **Marczin N, Antonov A, Papapetropoulos A et al (1996).** Monocyte- Induce Downregulation of Nitric Oxide Synthase in Cultured Aortic Endothelial Cells. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 16, 1095-1103.
86. **Matsunaga A, Sasaki J, Han H, Huang W (1999).** Compound Heterozygosity for an Apolipoprotein AI Gene Promoter Mutation With Apolipoprotein AI Deficiency. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 19, 348-355.
87. **Mayr M, Kiechl S, Willeit J et al (2000).** Infections, Immunity and Atherosclerosis. *Circulation* 102, 833 – 839.
88. **Mercodia A B. Seminariegatan 29, Sweden, Uppsala (2000).** Mercodia Oxidized LDL. Elisa Enzyme immunoassay 1- 1.

89. **Mickley H, Nielsen J R, Berning J et al (1995).** Prognostic significance of transient myocardial ischaemia after first acute myocardial infarction: five years follow up study. *Br Heart Journal* 73, 320-326.
90. **Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke J P et al (1999).** Endogenous Nitric Oxide Synthase Inhibitor. *Circulation* 99, 1141-1146.
91. **Montalescot G, Collet J P, Choussat R et al (1998).** Fibrinogen as a risk factor for coronary heart disease. *Eur Heart Journal* 19, H11-H17.
92. **Murohara T, Scalia R, Lefer A M (1996).** Lysophosphatidylcholine Promotes P-Selection Expression in Platelets and Endothelial Cells. *Circulation* 78, 780-789.
93. **Nakata A, Nakagawa Y, Nishida M, Nozaki S et al (1999).** CD36, a Novel receptor for Oxidized Low-Density Lipoproteins, Is Highly Expressed on Lipid-Laden Macrophages in Human Atherosclerotic Aorta. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 19, 1333-1339.
94. **National Cholesterol Education Program 1994.** Classification, Prevalence, Detection, and Evaluation (1994). *Circulation* 89 No.3, 1344- 1363
95. **Newby A (1997).** Atherosclerosis. *Medicine* 25 (11), 31 – 1415
96. **Niemeier A, Willnow T, Dieplinger H et al (1999).** Identification of Megalin/ gp 330 as a Receptor for Lipoprotein(a) In Vitro. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 19, 552- 561.
97. **Noll G, Loscher T F (1998).** The Endothelium in Acute Coronary Syndromes. *European Heart Journal* 19, 30-38.
98. **Norris R M, Brandt P W T, Caughey D E et al (1969).** A New Coronary Prognostic Index. *The Lancet* 8, 274 – 281.
99. **Norris R M, Brandt P W T, Caughey D E et al (1970).** Coronary Prognostic Index for Predicting Survival after Recovery from Acute Myocardial Infarction. *The Lancet* 5, 485 – 488.
100. **Norris R M, Brandt P W T, Caughey D E et al (1974).** Prognosis after Myocardial Infarction. *Br. Heart Journal* 36, 786 – 790.
101. **O'Brien K.D, Allen M D, McDonald T O et al (1993).** Vascular Cell Adhesion Molecule-1 is Expressed in Human Coronary Atherosclerotic Plaques. *J.Clin.Invest* 92, 945-951.

102. **O'Brien K, Deeb SS, Ferguson M et al (1994).** Apolipoprotein E Localization in Human Coronary Atherosclerotic Plaques by In Situ Hybridization and Immunohistochemistry and Comparison with Lipoprotein Lipase. *American Journal of Pathology* 144 , 538 – 548.
103. **O'Brien R (1994).** Biological Importance of low- density- lipoprotein subfraction. *Journal of Cardiovascular Risk* 1, 207 – 211.
104. **O'Keefe J H, Lavie C J, Mc Callister B D (1995).** Insights Into the pathogenesis and Prevention of Coronary Artery Disease. *Mayo Clin Proc* 70, 69 – 79.
105. **Packard CJ (1997).** Lipoprotein Heterogeneity and Apolipoprotein B Metabolism. *Arterioscl Thromb Vasc Biol.* 17, 3542- 3556.
106. **Patel P, Mendall MA, Carrington D et al (1995).** Association of Helicobacter Pylori and Chlamedia pneumoniae Infections with coronary heart Disease and cardiovascular risk factor. *British Medical Journal* 3, 11 -14.
107. **Pedoe H T, Kuulasmaa K, Amauyel P et al (1994).** Myocardial Infarction and Coronary Deaths in the World Health Organization MONICA Project Registration Procedures, Event Rates and Case- Fatality Rates in 38 Populations From 21 Countries in four Continents. *Circulation* 90, 583-612.
108. **Peel A A F, Semple T, Wang I et al (1962).** A Coronary Prognostic Index for Grading the Severity of Infarction. *The Lancet* 14, 745 - 760.
109. **Peter K, Nawroth P, Conradt C et al (1997).** Circulating Vascular Cell Adhesion Molecule-1 Correlates with the Extent of Human Atherosclerosis in Contrast to ICAM-1, E-selectin, P-selectin and Thrombomodularis. *Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 505-512
110. **Poredos P, Orehek M, Tratnik E (1999).** Smoking is Associated with Dose- Related of Increase of Intima- Media Thickness and Endotelial Dysfunction. *Angiology*, 201 – 207.
111. **Purnomo S (2000).** Oksidan, Antioksidan dan Radikal Bebas. *Kapita Selekta Ilmu Kedokteran Molekuler* 31-47.
112. **Putra SF (1997).** Konsep Patobiologi dan Imun Mukosal. *Imunologi Mukosal Kedokteran*, 27 – 48.
113. **Raitakari O.T, Pitkonen O P, Lehtimaki Tet al (1997),** In Vivo Low Density Lipoprotein Oxidation Relates to Coronary Reactivity in Young Men. *J Am Coll Cardiol* 30, 97-102.

114. **Raitt M H, Maynard C, Wagner GS et al (1996).** Relation Between Symptom Duration Before Thrombolytic Therapy and Final Myocardial Infarct Size. *Circulation* 93, 48-53.
115. **Randall D C, Jones D I. (1997).** Elimination Unnecesary Lactate Dehydrogenase Testing. *Arch Intern Med* 157, 1441-1444.
116. **Rask-Madsen C, Jensen G, Kober et al (1997).** Age-related mortality, clinical heart failure, and ventricular fibrillation in 4259 Danish patients after acute myocardial infarction. *Eur Heart Journal* 18, 1426-1431.
117. **Reeder GS (1995).** Identification and Treatment of Complications of Myocardial Infarction. *Mayo Clinical Proc.* 70, 880 – 884.
118. **Ridker PM (2003).** C- Reactive Protein. A Simple Test to Help Predict Risk of Heart Attack and Stroke. *Circulation* 108, e81- e 85.
119. **Rinninger F, Wang N, Ramakrishnan R et al (1999).** Probucol Enhances Selective Uptake of HDL- Associated Cholesteryl Esters In Vitro by a Scavenger Receptor B-I-Dependent Mechanism. *Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 19, 1325-1332
120. **Rifai N, Ridker P M (2001).** High Sensitivity C-Reactive Protein : A Novel and Promising Marker of Coronary Heart Disease. *Clinical Chemistry* 47, 403-411.
121. **Rifai N, Jourban R, Yu H, Asmi M, Jouma M (1999).** Inflammatory Markers in Men with Angiographically Documented Coronary Heart Disease. *Clinical Chemistry* 45, 1967-1973.
122. **Rosenson R S, Tangney C C (1998).** Antiatherothrombotic Properties of Statins. *JAMA* 279 , 1643-1650,
123. **Ross R (1993).** The pathogenesis of atherosclerosis : a perspective for the 1990 s. *Nature* 362, 801 – 809.
124. **Rovina, Sjukrudin E (2000).** Management of Acute Myocardial Infarction (AMI) in Hasan Sadikin General Hospital and Borromeus Hospital, Bandung- Indonesia. 13th Asean Congress of Cardiology, Singapore, June 2002, 47.
125. **Rustige J (1997).** The 60 Minutes Myocardial Infarction Project, Treatment and clinical outcome of patients with acute myocardial infarction in Germany. *European Heart Journal* 18, 1438 – 1446.
126. **Rutledge J C, Woo M M, Rezai A A et al (1997).** Lipoprotein Lipase Increases Lipoprotein Binding to the Artery Wall and Increases Endothelial Layer Permeability by information of Lipolysis Products. *Circulation* 80, 819-828.

127. **Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH et al (1999).** 1999 Update : ACC/ AHA Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction : Executive Summary and Recommendations. *Circulation* 100, 1016 – 1030.
128. **Schmidt A M, Hori O, Chen J X et al (1995).** Advanced Glycation end Product Interacting with their Endothelial Receptor Induce Expression of Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM_1) in Cultured Human Endothelial Cell and Mice, a Potential Mechanism for Accelerated Vasculopathy of Diabetes. *J Clin. Invest* 96, 1395-403.
129. **Scott L, Kerr A, Haydock D, Merrilees M (1997).** Subendothelial Proteoglycan Synthesis and transforming Growth Factor Beta Distribution Correlate with Susceptibility to Atherosclerosis. *J Vasc Res* 34, 365-377.
130. **Shaper A G (1997).** Epidemiology of Ischaemic Heart Disease. *Medicine* 38 – 43.
131. **Slyper A H (1994).** Low- Density Lipoprotein Density and Atherosclerosis. *JAMA* 272, 305 – 308.
132. **Stry HC, Chair, Chandler B (1994).** A Definition of Initial, Fatty Streak, and Intermediate Lesions of Atherosclerosis. *Circulation* 89, 2462 – 2478.
133. **Stry H C, Chandler A B, Dinsmore R E, Fuster V et al (1995).** A Definition of Advanced Types of Atherosclerotic Lesions and a Histological Classification of Atherosclerosis. *Circulation* 92, 1355 – 1374.
134. **Stry H C (2000).** Natural history and Histological Classification of Atherosclerotic Lesions. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 20, 1177-1178.
135. **Stampler M J, Krauss R M, Ma J et al (1996).** A Prospective Study of Triglyceride Level, Low-Density Lipoprotein Particle Diameter, and Risk of Myocardial Infarction. *JAMA* 276, 882-888.
136. **Subroto G (1994).** Fibrinogen ,Faktor Risiko Kardiovaskular. Boehringer Mannheim Indonesia, 1 – 21.
137. **Sukovich D A, Kausar K, Shirley F D et al (1998).** Expression of Interleukin-6 in Atherosclerotic Lesions of Male ApoE-Knockout Mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 18, 1498-1505.

138. **Swei A, Lacy F, DeLano F A et al (1997).** Oxidative Stress in the Dahl Hypertensive Rat. *Hypertension* 30, 1626-1633.
139. **Taniguchi N, Kaneto H, Asahi M et al (1996).** Involvement of Glycation and Oxidative Stress in Diabetic Macroangiopathy. *Diabetes* 45, 1-10.
140. **Tchernof A, Lamarche B, Prud'Homme D J et al (1996).** The Dense LDL Phenotype. *Diabetes Care* 19, 6.
141. **Thomson S G, Fechtrop C, Squire E et al (1996).** Antithrombin III and Fibrinogen as Predictors of Cardiac Events in Patients With Angina Pectoris. *Arteriosclerosis, thrombosis and Vascular Biology* 16, 357-362.
142. **Tjokroprawiro A (1998 - 02).** HDL-Syndrome in GIGULOCHIPS-SAF3ARIL-PAC3-GEL-TH. Symposium : New Approach in the Prevention of Coronary Heart Disease A Role of New HMG-CoA Reductase Inhibitor, Surabaya, Feb. 1998.
143. **Tjokroprawiro A (2001 -13).** HDL-C and Reducing the Risk of Atherosclerosis (from Basic to Clinical Practice). Symposium : Reducing the Risk of Atherosclerosis. Focus on HDL-C and New Landmark DIAS. Surabaya, May 13
144. **Tjokroprawiro A (2001-20).** LDL-C as The Primary Target of Therapy and The Roles of HDL-C . Symposium : The Roles of HDL in Reducing Cardiovascular Risk. Surabaya, July 2001.
145. **Tjokroprawiro A (2001- 21).** LDL and HDL : "Villain" and "Hero" in Atherogenesis. PAPVI Symposium : Lipid and Fatty Acids in Degenerative Diseases. What's New, July 2001.
146. **Van der Wal A C, Becker A E, van der Loos C M et al (1994).** Site of Intimal Rupture or Erosion of Thrombosed Coronary Atherosclerotic Plaques Is Characterized by an Inflammatory Process Irrespective of the Dominant Plaque Morphology. *Circulation* 89, 36-44.
147. **Weissberg P L, Clesham G J, Bennet M R (1996).** Is Vascular Smooth Muscle Forum Diagnosticum 2, 1-28.
148. **Weissberg PL (2000).** Coronary Disease. Atherogenesis : current understanding of the causis of atheroma. *Heart* 83, 247 – 252.
149. **Wilcox L J, Hugh P, Barret R et al (1999).** ApoB100 Secretion From HepG2 Cells is Decreased by the ACAT Inhibitor CI-1011: An Effect Associated With Enhanced Intracellular Degradation of ApoB. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 19, 939-949.

A CORONARY PROGNOSTIC INDEX

747

TABLE I
SPECIMEN SCORE SHEET FOR CORONARY PROGNOSTIC INDEX

Name Reg. No.
 Age Date of onset Ward
 Date of admission or assessment

	Score		Score	Patient
Sex and age:				
Men, 54 or under	3	Women, 64 or under	2	
55-59	1	65 or over	3	
60-64	2			
65 or over	3			
Previous History:				
Previous cardiac infarct			6	
Other cardiovascular diseases or history of exertional dyspnea			3	
Angina only			1	
No cardiovascular disease			0	
Shock:				
Absent			0	
Mild—transient at onset			1	
Moderate—present on admission but subsiding with rest and sedation			3	
Severe—persisting despite rest and sedation			7	
Failure:				
Absent			0	
Few basal rales only			1	
Any one or more of the following: breathlessness; acute pulmonary oedema; orthopnea or dyspnea; gallop rhythm; liver enlargement; oedema or jug. vein distension			4	
Electrocardiogram:				
Normal QRS. Changes confined to R-T segment or T wave			1	
QR complexes			3	
QS complexes or bundle-branch block			4	
(if no electrocardiogram obtained, mark 4)				
Rhythm:				
Sinus			0	
Any one or more of the following: A.F., flutter, parox. tachycardia, persisting simple tachycardia (110 or more), frequent P.S., nodal rhythm or heart block			4	
TOTAL PATIENT SCORE = PROGNOSTIC INDEX				

RESULT Died within 28 days Angina or signs of failure
 Alive on 28th day Convalescent or symptom free

high score on other grounds. The few exceptions account for the small number of deaths that do occur at the lowest score range. Peel (1955) reported a steadily rising mortality in men with each quinquennium from 40 to 65; the rise being steep between the ages of 55 and 65, and the mortality at 65 or over (34.7%) being double that in the quinquennium 60 to 64 (17.7%) and treble that in the quinquennium 55 to 59 (10.3%). The total number of women was small in relation to the number of men, especially in the younger age groups: women under 65 had a higher mortality than men under 65, but the rise in mortality was less steep so that at ages of 65 or over the rate was approximately the same in the sexes. On the basis of these figures we have adopted an age weighting as follows.

Men up to 54; 0. 55 to 59; 1. 60 to 64; 2. 65 or over; 3.
 Women up to 64; 2. 65 or over; 3.

FORMULIR PERSETUJUAN (INFORMED CONSENT)

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : _____

Umur : _____ tahun. Jenis kelamin : Pria / Wanita (*coret yang tidak perlu*)

Alamat : _____

No Telp. : _____ No HP : _____

dengan ini saya menyatakan bersedia dengan sukarela dan tidak keberatan ikut serta sebagai sampel dalam penelitian disertasi dr. Mochammad Fathoni Sp.Jp., mahasiswa Pasca Sarjana (S2) program studi Ilmu Kedokteran Universitas Airlangga, dengan judul

KADAR ox-LDL dan hs-CRP SEBAGAI MARKER (PETANDA) PROGNOSIS INFARK MIKARD AKUT

Oleh karena itu saya siap mengikuti tata cara penelitian yang dianjurkan peneliti, sesuai dengan latar belakang, tujuan, dan manfaat penelitian dengan memperhatikan segala akibat atau risiko yang terjadi selama pelaksanaan penelitian.

Demikian surat pernyataan ini, saya buat dengan sebenar-benarnya dalam keadaan sadar tanpa adanya tekanan atau unsur paksaan dari orang lain

Solo, _____ 2003

Menyetujui,

Yang membuat pernyataan:

(_____)

(_____)

SURAT REKOMENDASI KOMITE ETIK
NO. 22 / KM. ETIK / 06 / IX / 2005

Bersama ini Komite Etik RSUD, Dr. Moewardi Surakarta memberikan rekomendasi " Kadar ox - LDL dan hs - CRP sebagai marker (pertanda) prognosis Infark Miokard Akut ".

Surakarta, 16/6/05

Ketua : Dr. Zaenal Arifin Adnan, Sp.PD

Sekretaris : Dr. Samuel Ngahu, Sp.B

Anggota : 1. Dr. Tri Budi Wiyanto, Sp. OG

2. Dr. Marthunus Judin, Sp. An

3. Dr. Mardiana Susilohati, Sp. KJ



**Hasil Pemeriksaan Ox-LDL, VCAM-1, HS-IL-6, Fibrinogen dan HS-CRP
Sampel Penelitian Dr. M. Fathoni Sp.P (Solo)**

No.	Nama	Ox-LDL (U/l)	VCAM-1 (ng/ml)	HS-IL-6 (pg/ml)	Fibrinogen (mg/dl)	HS-CRP (mg/L)
1	Bp. Sutopo	78.85	660.5	98.60	206.3	118.00
2	Bp. Lukito	77.88	551.0	27.00	346.4	40.60
3	Bp. Joko Waluyono	63.44	530.5	106.33	407.9	15.70
4	Bp. Prasetya	59.83	533.5	6.87	346.4	6.13
5	Bp. Eddy Suharjo	25.88	903.5	47.39	290.1	151.80
6	Bp. Hadi Sutarno	21.45	571.5	18.80	127.0	43.10
7	Ny. Tuminem	53.67	795.0	229.71	105.3	9.21
8	Bp. Suyitno	58.80	652.5	26.20	239.7	67.00
9	Bp. Slamet Basuki	54.75	748.0	645.57	174.6	127.00
10	Ny. Drg. Christin	58.76	483.8	6.88	283.1	6.57
11	Bp. Darwito	32.56	983.0	46.42	82.0	20.70
12	Bp. Warno W	31.52	745.0	52.54	137.0	34.70
13	Ny. Harsimah	77.35	805.0	65.75	174.6	26.40
14	Ny. Yuniar	53.27	848.0	5.34	74.7	10.70
15	Bp. Fahruri	31.07	536.5	29.44	138.6	6.01
16	Bp. Marjan	27.79	960.5	16.93	293.7	48.50
17	Bp. Siswo S	58.99	566.0	30.55	313.6	41.00
18	Bp. Mariman	55.18	702.5	51.57	112.0	20.70
19	Bp. Daliman	47.30	1,003.0	11.90	223.8	19.40
20	Bp. Walidi	37.73	1,014.0	437.48	206.3	178.00
21	Bp. Sunarno	52.60	903.5	13.35	137.0	16.30
22	Bp. Harto Wyono Sarimin	39.24	697.5	51.57	110.0	34.20
23	Bp. Gunanto	67.84	539.5	37.40	221.7	6.29
24	Bp. Darsono	58.50	457.6	4.07	97.4	11.70
25	Bp. Sumanto	43.49	809.5	167.54	70.9	24.30
26	Bp. Nur Hidayat	35.04	614.0	8.57	235.8	10.60
27	Bp. Yohanes Djiyo	48.53	697.5	101.50	103.1	59.20
28	Bp. H. Adrian S	61.19	838.5	174.30	188.3	104.00
29	Bp. Sunarno	59.18	712.5	16.67	235.8	10.60
30	Bp. Moch Rodhi	38.60	470.7	1.17	270.0	0.45
31	Bp. Zaenal Abidin	56.54	571.5	0.98	252.5	0.52
32	Bp. Wachid Ahmudi	60.93	603.0	1.31	293.7	3.19
33	Bp. Abdul Kharis	84.57	594.5	0.77	252.5	0.33
34	Bp. Fathurrohman	39.50	778.0	1.83	258.1	3.43
35	Bp. Musowaf	51.51	805.0	0.74	255.3	0.84
36	Bp. Ahmad Sukina	33.35	692.0	1.25	249.9	0.40
37	Ibu Ummi Hanik	73.94	451.0	1.19	276.4	1.16
38	Bp. A. Dahlan	67.05	748.0	1.68	322.3	8.58
39	Bp. RH Abdul I	49.47	908.5	3.16	380.8	16.50
40	Bp. H. Sarjianto	48.67	778.0	1.78	285.5	1.55
41	Bp. Mujahid	51.14	577.5	2.13	286.5	1.19
42	Bp. Abdullah	03.73	720.5	2.32	286.5	1.45
43	Bp. Suparman	57.84	603.0	2.06	249.9	0.91
44	Bp. Mahmud Z	40.04	723.0	1.22	305.3	2.39
45	Bp. Jauhari	55.50	483.8	2.19	309.4	7.94
46	Bp. Muh. Ahm Idi	58.52	530.5	2.15	322.3	1.19
47	Bp. Ngabidi	71.51	679.0	2.47	249.9	1.46
48	Bp. Suparman	74.20	557.0	1.00	309.4	2.05
49	Bp. Joko Santoso	49.87	594.5	6.80	313.6	3.78
50	Ny. Sumiyati	62.93	917.5	2.48	322.3	1.22
51	Ny. Hj. Sili Rohmah	30.87	608.5	1.92	407.9	2.38

halaman 1 dari 2

176

LEANDUNG-SOLO-MEDAN-SEMARANG-YOGYAKARTA SURABAYA-MALANG-MAKASSAR-DENPASAR-MANADO-PEKANBARU-BANJARMASIN

**Hasil Pemeriksaan Ox-LDL, VCAM-1, HS-IL-6, Fibrinogen dan HS-CRP
Sampel Penelitian Dr. M. Fathoni, SpJP (Solo)**

No.	Nama	Ox-LDL (U/l)	VCAM-1 (ng/ml)	HS-IL-6 (pg/ml)	Fibrinogen (mg/dl)	HS-CRP (mg/L)
52	Bp. Wakidi Siswo	146.97	605.5	3.98	431.0	7.39
53	Bp. Muh Nazir	34.27	571.5	4.10	326.8	1.59
54	Bp. Sunarwo	76.76	560.0	1.28	270.0	0.36
55	Bp. Muh Jamjuri	36.53	594.5	1.85	244.7	3.31
56	Bp. Kaelani	30.44	778.0	1.54	279.7	0.86
57	Bp. Ahmad Mochlas	74.34	676.0	1.63	283.1	1.39
58	Bp. Djumadi	32.46	1,107.5	21.23	362.8	2.39
59	Bp. Hardiyoko	32.94	814.5	2.52	326.8	5.07

sample Values:

Ox-LDL: 26 - 117 U/l

VCAM-1: 395 - 714 ng/ml

HS-IL-6: 0.447 - 9.96 pg/ml

Fibrinogen: 146 - 380 mg/dl

HS-CRP: < 11 mg/L

Jakarta, 12 September 2003
Penunjang Penelitian


Tammy Heryantho

ADLN - Perpustakaan Universitas Airlangga


Hasil Pemeriksaan Ox-LDL, VCAM-1, HS-IL-6, Fibrinogen dan HS-CRP
Sampel Penelitian Dr. M. Fathoni, SpJP (Solo)

No.	Nama	Ox-LDL (U/l)	VCAM-1 (ng/ml)	HS-IL-6 (pg/ml)	Fibrinogen (mg/dl)	HS-CRP (mg/L)
19	Bp. Suparman	74.20	557.0	1.00	309.4	2.05
20	Bp. Joko Santoso	49.87	594.5	6.80	313.6	3.78
21	Ny. Sumiyati	62.93	917.5	2.48	322.3	1.22
22	Ny. Hj. Siti Rohmah	90.87	608.5	1.92	407.9	2.38
23	Bp. Wakidi Siswo	146.97	605.5	3.98	431.0	7.39
24	Bp. Muh Na'ir	64.27	571.5	4.10	325.8	1.59
25	Bp. Sunarwo	76.76	560.0	1.28	270.0	0.36
26	Bp. Muh Jamjun	66.53	594.5	1.85	244.7	3.31
27	Bp. Kaelani	30.44	778.0	1.54	275.7	0.86
28	Bp. Ahmad Mochlas	74.34	676.0	1.63	283.1	1.39
29	Bp. Djumadi	32.46	1,107.5	21.23	362.8	2.39
30	Bp. Hardiyoko	32.94	814.5	2.52	326.8	5.07

sample Values:

Ox-LDL: 26 - 117 U/l
 VCAM-1: 395 - 714 ng/ml
 HS-IL-6: 0.447 - 9.96 pg/ml
 Fibrinogen: 145 - 380 mg/dl
 HS-CRP: < 11 mg/L

Jakarta, 12 September 2003
 Penunjang Penelitian


 Tommy Heryantho

Hasil Pemeriksaan Ox-LDL, VCAM-1, HS-IL-6, Fibrinogen dan HS-CRP
Sampel Penelitian Dr. M. Fathoni, SpJP (Solo)

No.	Nama	Ox-LDL (J/l)	VCAM-1 (ng/ml)	HS-IL-6 (pg/ml)	Fibrinogen (mg/dl)	HS-CRP (mg/L)
<i>Pasien Infark</i>						
1	Bp. Sutepo	78.86	660.5	98.60	206.3	118.00
2	Bp. Lukito	77.88	551.0	27.00	346.4	40.60
3	Bp. Joko Waluyo	63.44	530.5	106.33	407.9	15.70
4	Bp. Prasetya	59.83	533.5	6.87	348.4	6.13
5	Bp. Eddy Suharjo	25.88	903.5	47.39	290.1	151.80
6	Bp. Hadi Sutarno	21.46	571.5	18.80	127.0	43.10
7	Ny. Tuminem	53.87	795.0	229.71	105.3	9.21
8	Bp. Suyitno	58.80	652.5	26.20	239.7	67.00
9	Bp. Slamet Basuki	64.76	748.0	645.57	174.6	127.00
10	Ny. Drg. Christin	68.76	483.8	6.88	283.1	6.57
11	Bp. Darwito	32.56	983.0	46.42	82.0	20.70
12	Bp. Warno W	31.52	745.0	52.54	137.0	34.70
13	Ny. Harsimah	77.35	805.0	55.75	174.6	26.40
14	Ny. Yuniar	63.27	848.0	5.34	74.7	10.70
15	Bp. Fahruri	91.07	536.5	29.44	138.6	6.01
16	Bp. Marjan	27.79	960.5	15.93	203.7	48.50
17	Bp. Siswo S	58.99	566.0	30.55	313.6	41.00
18	Bp. Mariman	55.18	702.5	51.57	112.0	20.70
19	Bp. Daliman	47.30	1,003.0	11.90	223.8	19.40
20	Bp. Walidi	37.73	1,014.0	437.48	206.3	178.00
21	Bp. Sunarno	52.60	903.5	13.35	137.0	16.30
22	Bp. Harto Wyono Sarimin	39.24	697.5	51.57	110.0	34.20
23	Bp. Gunanto	67.84	539.5	37.40	221.7	6.29
24	Bp. Darsono	68.50	457.6	4.07	97.4	11.70
25	Bp. Sumanto	43.49	809.5	167.54	70.9	24.30
26	Bp. Nur Hidayat	35.04	614.0	8.57	235.8	10.60
27	Bp. Yohanes Djiyo	48.53	697.5	101.50	103.1	59.20
28	Bp. H. Adrian S	61.19	838.5	174.30	188.3	104.00
29	Bp. Sunamo	59.18	712.5	16.67	235.8	10.60
<i>Kontrol N</i>						
1	Bp. Moch Rodhi	38.60	470.7	1.17	270.0	0.45
2	Bp. Zaenal Abidin	56.54	571.5	0.98	252.5	0.52
3	Bp. Wachid Ahmudi	60.93	603.0	1.31	293.7	3.19
4	Bp. Abdul Kharis	84.57	594.5	0.77	252.6	0.33
5	Bp. Fathurrohman	39.50	778.0	1.83	258.1	3.43
6	Bp. Musowaf	51.51	805.0	0.74	255.3	0.84
7	Bp. Ahmad Sukina	33.35	692.0	1.25	249.9	0.40
8	Ibu Ummi Hanik	73.94	451.0	1.19	276.4	1.16
9	Bp. A. Dahtan	67.05	748.0	1.68	322.3	8.58
10	Bp. RH Abdul I	49.47	908.5	3.16	380.8	16.50
11	Bp. H. Sarjianto	48.67	778.0	1.78	286.5	1.55
12	Bp. Mujahid	51.14	577.5	2.13	286.5	1.19
13	Bp. Abdullah	103.73	720.5	2.32	286.5	1.45
14	Bp. Suparman	57.84	603.0	2.06	249.9	0.91
15	Bp. Mahmud Z	40.04	723.0	1.22	305.3	2.39
16	Bp. Jauhari	55.60	433.8	2.19	309.4	7.94
17	Bp. Muh. Ahmadi	58.52	530.5	2.15	322.3	1.19
18	Bp. Ngabidi	71.51	679.0	2.47	249.9	1.46

KRITERIA INKLUSI :

Penderita IMA dengan 2 diantara 3 macam tanda :

1. Sakit/ nyeri dada yang spesifik selama 20 menit atau lebih yang baru berlangsung tidak lebih dari 24 jam saat masuk Rumah Sakit.
2. Gambaran EKG yang spesifik IMA (Minnesota Code)
3. Terdapat peningkatan kadar MB- CPK, Myoglobin dan c Tn-I positif.

KRITERIA EKSKLUSI :

1. Tidak tahan pemberian Streptokinase
2. Tidak dapat diperiksa laboratorium.

PROSEDUR TETAP PENABGANAN IMA

OKSIGEN :

Penderita masuk Rumah Sakit diberi oksigen 2 – 4 l / menit selama 6 jam via mask/ tube/ tabung lewat hidung. Bila berkomplikasi dapat lewat Endo Tracheal Intubation.

MEDIKAMEN (PEMBERIAN OBAT) :

1. ASPIRIN atau Acethyl Salicylic Acid

Hari I : 160 -- 325 mg. dikunyah/ dihisap

Hari II : 80 -- 100 mg oral

Bila terdapat intoleransi dengan aspirin dapat diberikan :

Clopidopril 75 mg 1 X sehari

2. NITRAT .

Isosorbid di.nitrat 5 mg sublingual, bisa diulang tiap 5 menit, maksimal 3 tablet dilanjutkan 3X 2 tablet. Bila intoleran ISDN , dapat diberikan Nitroglyserin 5 mg. 2 X sehari. Tidak dianjurkan pada penderita bradikardia atau hipotensi (BPS < 90 mm Hg).

3. MORPHIN.

Diberikan 2,5 mg – 5 mg IV, bisa diulang tiap 5 – 15 menit, max total 15 – 30 mg. Tidak dianjurkan pada penderita dengan hipotensi (BPS < 90 mm Hg) atau penderita dengan respiratory distress.

4. BETA BLOCKER.

Dapat diberikan Bisoprolol 2,5 – 5 mg/ hari.

Tidak dianjurkan pada penderita dengan :

HR < 60/ menit	AV blok derajat II – III
BPS < 100 mm Hg	PPOM, riwayat asthma
Severe LV failure	Peripheral vasc. Disease
Hipoperfusi perifer	DM type I

TROMBOLITIK

Streptokinase 1,5 juta dalam waktu 1 jam.

Kontra indikasi mutlak : stroke hemorrhagic

Kontra indikasi relatif : Hipertensi (BPS > 180/ 110 mm Hg)

Stroke, trauma baru

Dalam pengobatan Sintrom, Plavix atau Ticlopidin.

Post Streptase/ reinfarction < 2 tahun.

Kehamilan

Ulkus Pepticum

HEPARIN

Diberikan pada penderita dengan high risk AMI atau large anterior AMI, sesudah pemberian Steptokinase 4 – 6 jam, diberikan selama 48 jam. 5 – 20 .000 U atau diberikan Enoxoparen sodium 0,4 – 0,6 ml (40 – 60 mg) diberikan sesudah pemberian Streptokinase 4 – 6

jam dengan dosis 0,4 ml (40 mg) 2 X/ hari (untuk berat badan <50 kg) atau 0,6 ml(60 mg) 2 X/ hari untuk berat badan > 50 kg.

ACE INHIBITOR

Diberikan pada penderita Anterior IMA (anteroseptal s/d extensive AMI), LV Eject. Fract. < 40 %, Heart Failure.

Kontra indikasi : -BPS < 100 mm Hg.

Bila LV normal (inf. AMI, Post AMI, atau RV AMI) tak perlu ACE.

Pemberian ACE dengan ramipril 2,5 – 10 mg/ hari.

CA. ANTAGONIST.

Diberikan pada penderita bila beta blocker merupakan kontra indikasi, CHF, LV disfunction, bradikardia atau AV block,

Nifedipin merupakan kontra indikasi untuk IMA.

PENDERITA HIPERTENSI

Dapat diberikan ACE inhibitor : Ramipril 1,25 - 10 mg.

Beta blocker : Bisoprolol 5 mg – 10 mg.

AIRA II : 8 – 16 mg.

Ca. Antagonist : Amlodipin 5 – 10 mg.

Nifedipin : 30 mg.

Diuretika : furosemide 40 – 120 mg

DECOMPENSATIO CORDIS (HEART FAILURE)

Diberikan ACE inhibitor dan Diuretika

Digitalis dapat diberikan pada penderita yang refrakter terhadap ACE dan Diuretik, SVT atau AF.

CARDIOGENIC SHOCK

Penderita dengan disfungsi LV, Tekanan Darah < 90 MM Hg.

Diberikan Dopamin HCl 5 – 15 U gr/ KG BB.

Bila T. 90 mm Hg, dapat diberikan Dobutamin 2,5 – 10 U Gr/ Kg BB.

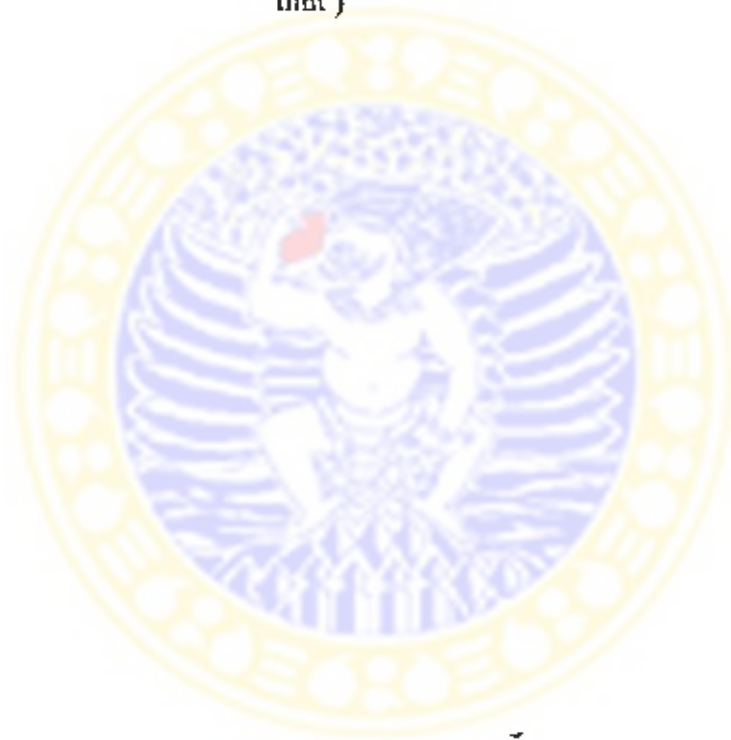
INFARK INFERIOR DAN INFARK KANAN (RV INFARCT).

Diberikan Trombolitik : Streptokinase

Aspirin/ Acethyl salicylic acid

Nitrat (BP > 90 mmHg)

Beta Blocker (BPS > 90 mm Hg dan HR > 100/
mnt)



REAGENT PREPARATION

Bring all reagents to room temperature before use.

Wash Buffer Concentrate – If crystals have formed in the concentrate, warm to room temperature and mix gently until the crystals have completely dissolved. Dilute 20 mL of Wash Buffer Concentrate into deionized or distilled water to prepare 500 mL of Wash Buffer.

Standards – Reconstitute the sVCAM-1 Standards immediately before use with 800 μ L of distilled or deionized water. Allow the standards to sit at room temperature for at least 10 minutes. The contents of the vials should then be mixed by gentle agitation until all the contents are completely dissolved. Vigorous agitation and foaming should be avoided. The Standards are now ready for use in the assay and require no further dilution. The concentrations of the Standards are stated on the vial labels.

sVCAM-1 Control – Reconstitute the Control immediately before use with 500 μ L of distilled or deionized water. Allow the control to sit at room temperature for at least 10 minutes. Mix gently until the contents are completely dissolved. The Control must be diluted 50 fold in Sample Diluent prior to assay. A suggested 50 fold dilution is 10 μ L Control + 490 μ L Sample Diluent.

sVCAM-1 Conjugate Concentrate – Tap the vial of Conjugate Concentrate to dislodge any liquid from the cap. Ensure contents are mixed with a suitable pipette. Transfer 250 μ L of the Conjugate Concentrate into the bottle of Conjugate Diluent. Mix contents by gentle inversion and swirling. Vigorous agitation and foaming should be avoided. The Conjugate is now ready for use in the assay and requires no further dilution.

SAMPLE PREPARATION

All samples require at least a 50-fold dilution into Sample Diluent. A suggested 50-fold dilution is 10 μ L sample + 490 μ L Sample Diluent.

ASSAY PROCEDURE

Bring all reagents and samples to room temperature before use. It is recommended that all samples, Standards and the sVCAM-1 Control be assayed in duplicate.

1. Prepare all reagents, working Standards, samples, and Control as directed in the previous sections
2. Remove excess microplate strips from the frame and store in the resealed foil pouch with the desiccant pack.
3. Add 100 μ L diluted Conjugate to each well.
4. Add 100 μ L Standard, Control*, or sample** to each well with sufficient force to ensure mixing.
5. Cover the plate with a plate sealer provided and incubated at room temperature for 1.5 hours.

6. Aspirate or decant contents from each well and wash by adding 300 μ L of Wash Buffer per well. Repeat the process five times for a total of six washes. After the last wash, aspirate or decant the contents and remove any remaining Wash Buffer by tapping the inverted plate firmly on clean paper toweling.
7. Immediately add 100 μ L Substrate to each well. Cover the plate with a new plate sealer and incubate at room temperature for 20 minutes.
8. Add 100 μ L of Stop Solution to each well. The Stop Solution should be added to the wells in the same order as the Substrate.
9. Determine the optical density of each well within 30 minutes, using a microplate reader set to 450 nm. If wavelength correction is available, set to 620 nm. If wavelength correction is not available, subtract reading at 620 nm from the readings at 450 nm. This subtraction will correct for optical imperfections in the plate. Reading made directly at 450 nm without correction may be higher and less accurate.

* sVCAM-1 Control must be diluted. See Reagent Preparation section.

** Samples require dilution. See Sample Preparation section.

PROCEDURE SUMMARY

1. Prepare reagents, Standards, samples, and Control as instructed
↓
2. Add 100 μ L of diluted sVCAM-1 Conjugate to each well
↓
3. Add 100 μ L Standards, Control * or sample * to each well.
Incubate 1.5 hrs. RT.
↓
4. Aspirate and wash 6 times
↓
5. Add 100 μ L Substrate to each well.
Incubate for 20 min. RT.
↓
6. Add 100 μ L Stop Solution to each well. Read at 450 nm
Within 30 min. □ correction 620 nm.

* sVCAM-1 Control and samples must be diluted

PROCEDUR High Sensitivity CRP

Principle of the Procedure

Immunometric Assay

Incubation Cycles : 1 x 30 minutes

Specimen Collection

Centrifuging serum samples before a complete clot forms may result in the presence of fibrin. To prevent erroneous results due to the presence of fibrin, ensure that complete clot formation has taken place prior to centrifugation of samples. Some samples, particularly those from patients receiving anticoagulant therapy, may require increased clotting time.

Volume Required : 10 μ L serum or plasma (heparinized or EDTA)

Automatic Pre-dilution Factor : 100

Storage : 3 days at 2-8 \square C, or 2 months at -20 \square C.

Assay Procedure

Note that for optimal performance, it is important to perform all routine maintenance procedures as defined in the IMMULITE 2000 Operator's Manual.

See the IMMULITE 2000 Operator's Manual for : preparation, setup, dilutions, adjustment, assay and quality control procedures.

Adjustment Interval : 2 weeks.

Quality Control Samples : Use controls or pools with at least two levels (low and high) of CRP.

Expected Values

Based on its relationship to DPC's IMMULITE High Sensitivity CRP (see Method Comparison), the assay can be expected to have essentially the same reference ranges.

A study performed on 100 apparently healthy laboratory volunteers yielded a median of 0.14 mg/dL and upper 97.5th percentile of 1.1 mg/dL.

Consider these limits as guidelines only. Each laboratory should establish its own reference ranges.

PROCEDURE High Sensitivity IL-6

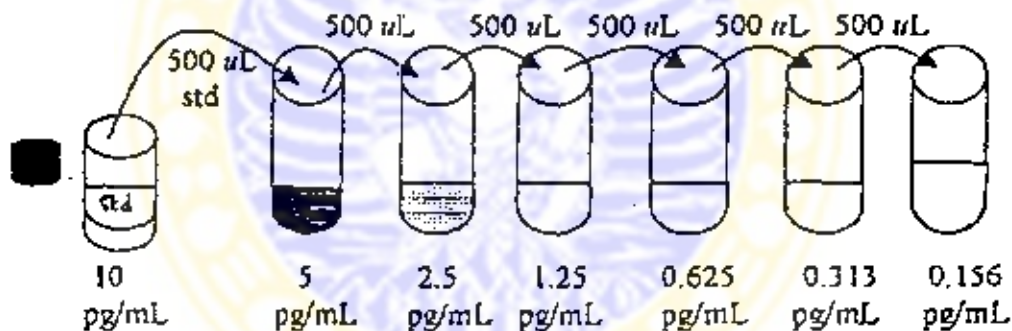
Bring all reagents to room temperature before use.

Wash Buffer – If crystals have formed in the concentrate, warm to room temperature and mix gently until the crystals have completely dissolved. Dilute 100 ml of Wash Buffer Concentrate into deionized or distilled water to prepare 500 mL of Wash Buffer.

Substrate Solution – Reconstitute the lyophilized Amplifier in 6 mL of Amplifier Diluent at least 10 minutes before use. Mix thoroughly. Discard the rubber stopper after reconstitution. Avoid contamination.

IL-6 Standard – Reconstitute the IL-6 Standard with 5 mL of the appropriate Calibrator Diluent (Calibrator Diluent RD6F for serum / plasma samples or Calibrator Diluent RD5B for urine samples). This reconstitution produces a stock solution of 10 pg/mL. Allow the standard to sit for a minimum of 15 minutes with gentle agitation prior to making dilutions.

Pipette 500 μ L of the appropriate Calibrator Diluent into each tube. Use the stock solution to produce a dilution series (below). Mix each tube thoroughly before the next transfer. The undiluted standard serves as the high standard (10 pg/mL). The appropriate Calibrator Diluent serves as the zero standard (0 pg/mL).



ASSAY PROCEDURE Perpustakaan Universitas Airlangga

Bring all reagent and samples to room temperature before use. It is recommended that all samples and standards be assayed in duplicate.

1. Prepare all reagents and working standards as directed in the previous sections.
2. Remove excess microplate strips from the plate frame, return them to the foil pouch containing the desiccant pack, reseal.
3. Add 50 μ L of Assay Diluent RD1D to each well. Assay Diluent RD1D contains a precipitate. Mix well before and during its use.
4. Add 200 μ L of Standard or sample per well. Cover with the adhesive strip provided. Incubate for 14-20 hours at room temperature.
5. Wash

Notes on washing

- Excessive drying of the wells can lead to poor assay performance and imprecision. Subsequents should be added immediately after washing the plate, and the wells not allowed to completely dry. Also avoid prolonged exposure of the wells to vacuum aspiration apparatus.
- After removal of the adhesive strip prior to washing, the strip can be adhered to the underside of the wells to avoid the possibility of wells becoming dislodged during the decanting and rapping operations.
- Inclusion of a 30 second soak between each addition of Wash Buffer and decanting of the plate contents will improve the precision of the assay.

Wash Procedure

- Remove liquid from the wells by inverting the plate and decanting the contents
 - Remove excess liquid by grasping the plate firmly and smartly rapping the plate inverted on a clean paper towel at least 5 times.
 - Fill each well with 400 μ L of Wash Buffer using a squirt bottle, multi-channel pipette, manifold dispenser or autowasher.
 - Remove liquid from the wells by inverting the plate and decanting the contents.
 - Repeat steps b-d three times for a total of 4 washes. After the last wash, smartly rap the inverted plate on a clean paper towel at least 10 times to remove excess Wash Buffer.
6. Add 200 μ L of IL-6 Conjugate to each well. Cover with a new adhesive strip. Incubate for 6 hours at room temperature.
 7. Repeat the wash as in step 5.
 8. Add 50 μ L of Substrate Solution to each well. Cover with a new adhesive strip. Incubate for 60 minutes at room temperature. **Do not wash the plate**
 9. Add 50 μ L of Amplifier Solution to each well. Cover with a new adhesive strip. Incubate for 30 minutes at room temperature.
Note : Addition of Amplifier Solution initiates color development
 10. Add 50 μ L of Stop Solution to each well. Addition of Stop Solution does not affect color in the wells.

- ADLN - Perpustakaan Universitas Airlangga
11. Determine the optical density of each well within 30 minutes using a micplate Reader set to 490 nm. If wavelength correction is available, set to 650 nm or 690 nm. If wavelength correction is not available, subtract readings at 650 nm or 690 nm from the readings at 490 nm. This subtraction will correct for optical imperfections in the plate. Readings made directly at 490 nm without correction may be higher and less accurate.

ASSAY PROCEDURE SUMMARY

1. Prepare all reagents and Standards as instructed



2. Add 50 μ L Assay Diluent RD1D to each well.



3. Add 200 μ L Standard or sample to each well.
Incubate 14-20 hrs. RT.



4. Wash 4 times



5. Add 200 μ L Conjugate to each well.
Incubate for 6 hrs. RT



6. Wash 4 times



7. Add 50 μ L Substrate Solution to each well.
Incubate for 60 min. RT



8. Add 50 μ L Amplifier Solution to each well.
Incubate for 30 min. RT



9. Add 50 μ L Stop Solution to each well.
Read at 490 nm within 30 min.
□ correction 650 or 690 nm

Preliminary comments and precautions

1. Do not pipet any of the materials by mouth. Do not smoke, eat, or drink in areas in which specimens or kit reagents are handled.
2. Use disposable gloves and handle all blood specimens used in the test cautiously as though capable of transmitting infectious agents. Consult a physician immediately in the event that blood materials are ingested or come in contact with open lacerations, lesions, or other breaks in the skin.
3. Immediately clean up any spillage of specimens with a 1:10 dilution of 5% sodium hypochlorite. Dispose of the cleaning material by an acceptable method.
4. Treatment of blood products prior to disposal :
 - Autoclave for 60 minutes at 121°C
 - Incinerate disposable materials
 - Mix liquid waste with 5% sodium hypochlorite solution so that final concentration is approximately 1% sodium hypochlorite. Allow to stand 30 minutes before disposal.

REAGENT PREPARATION

Reconstitute Thrombin Reagent with 1.0 (3.0) ml of purified water and mix gently. Store in the original (tightly-capped) vial at 2-8°C for not more than 3 days. Record the expiration date on the vial.

Reconstitute Fibrinogen Calibration Reagent with 1.0 ml of purified water, allow to stand 30 minutes and then mix gently. Store in the original (tightly-capped) vial at 2-8°C for not more than 24 hours. Record the expiration date on the vial label.

Owren's Veronal Buffer is ready for use. Discard if turbid. Store in the original (tightly-Capped) vial at 2-8°C.

TEST PROCEDURE

1. Label a test tube for each sample to be tested. (Duplicate samples are recommended)
2. Allow Fibriquik Thrombin Reagent to warm to room temperature (20-25°C) before use.
3. Prepare a 1:10 dilution of each patient and control sample to be tested (0.1 ml of the sample + 0.9 ml of Owren's Veronal Buffer).
4. Add 0.2 ml of a sample dilution to an appropriate tube or sample tray and warm to 37°C for at least 2 minutes before testing.
5. Dispense 0.1 ml of Fibriquik Thrombin Reagent into the 0.2 ml of plasma dilution in each tube; simultaneously begin timing for clot detection.
6. Record the time required for clot detection to the nearest 0.1 second.
7. Interpolate fibrinogen concentration (mg/dl) from calibration curve.

	JK	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
OX_LOL	laki-laki	.120	25	.200*	.975	25	.772
	perempuan	.148	4	.	.999	4	.998
VCAM1	laki-laki	.126	25	.200*	.930	25	.085
	perempuan	.394	4	.	.753	4	.041
HS_IL6	laki-laki	.318	25	.000	.567	25	.000
	perempuan	.292	4	.	.803	4	.107
HS_CRP	laki-laki	.225	25	.002	.799	25	.000
	perempuan	.361	4	.	.801	4	.104
FBRNG	laki-laki	.181	25	.095	.945	25	.197
	perempuan	.221	4	.	.934	4	.620
SKOR	laki-laki	.171	25	.058	.924	25	.062
	perempuan	.308	4	.	.899	4	.425

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variance

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
OX_LOL	Based on Mean	2.245	1	27	.146
	Based on Median	1.924	1	27	.177
	Based on Median and with adjusted df	1.924	1	25.325	.177
	Based on trimmed mean	2.297	1	27	.141
VCAM1	Based on Mean	.084	1	27	.774
	Based on Median	.580	1	27	.453
	Based on Median and with adjusted df	.580	1	23.751	.454
	Based on trimmed mean	.122	1	27	.730
HS_IL6	Based on Mean	.042	1	27	.839
	Based on Median	.000	1	27	.999
	Based on Median and with adjusted df	.000	1	25.748	.999
	Based on trimmed mean	.004	1	27	.952
HS_CRP	Based on Mean	3.830	1	27	.061
	Based on Median	2.213	1	27	.148
	Based on Median and with adjusted df	2.213	1	24.236	.150
	Based on trimmed mean	3.009	1	27	.094
FBRNG	Based on Mean	.147	1	27	.704
	Based on Median	.144	1	27	.707
	Based on Median and with adjusted df	.144	1	26.994	.707
	Based on trimmed mean	.152	1	27	.700
SKOR	Based on Mean	.277	1	27	.603
	Based on Median	.505	1	27	.483
	Based on Median and with adjusted df	.505	1	26.524	.484
	Based on trimmed mean	.307	1	27	.584

Descriptives

SEX				Statistic	Std. Error
UMUR	Laki-laki	Mean		55.58	1.296
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	52.98	
			Upper Bound	58.18	
		5% Trimmed Mean		55.84	
		Median		55.50	
		Variance		87.308	
		Std. Deviation		9.344	
		Minimum		35	
		Maximum		70	
		Range		35	
	Interquartile Range		14.75		
	Skewness		-.322	.330	
	Kurtosis		-.837	.850	
	Perempuan	Mean		57.43	3.915
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	47.85	
			Upper Bound	67.01	
		5% Trimmed Mean		57.75	
		Median		63.00	
		Variance		107.286	
		Std. Deviation		10.358	
Minimum		42			
Maximum		67			
Range		25			
Interquartile Range		20.00			
Skewness		-1.099	.794		
Kurtosis		-.881	1.587		

Tests of Normality

	SEX	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
OX_LDL	Laki-laki	.096	52	.200*	.905	52	.001
	Perempuan	.145	7	.200*	.971	7	.906
VCAM1	Laki-laki	.138	52	.015	.939	52	.010
	Perempuan	.265	7	.148	.891	7	.279
HS_IL6	Laki-laki	.346	52	.000	.424	52	.000
	Perempuan	.387	7	.002	.611	7	.000
HS_CRP	Laki-laki	.273	52	.000	.639	52	.000
	Perempuan	.248	7	.200*	.809	7	.050
FBRNG	Laki-laki	.137	52	.016	.953	52	.038
	Perempuan	.206	7	.200*	.950	7	.731
UMUR	Laki-laki	.100	52	.200*	.961	52	.084
	Perempuan	.349	7	.010	.746	7	.012

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Case Processing Summary

SEX		Cases					
		Valid		Missing		Total	
		N	Percent	N	Percent	N	Percent
OX_LDL	Laki-laki	52	100.0%	0	.0%	52	100.0%
	Perempuan	7	100.0%	0	.0%	7	100.0%
VCAM1	Laki-laki	52	100.0%	0	.0%	52	100.0%
	Perempuan	7	100.0%	0	.0%	7	100.0%
HS_ILS	Laki-laki	52	100.0%	0	.0%	52	100.0%
	Perempuan	7	100.0%	0	.0%	7	100.0%
HS_CRP	Laki-laki	52	100.0%	0	.0%	52	100.0%
	Perempuan	7	100.0%	0	.0%	7	100.0%
FBRNG	Laki-laki	52	100.0%	0	.0%	52	100.0%
	Perempuan	7	100.0%	0	.0%	7	100.0%
UMUR	Laki-laki	52	100.0%	0	.0%	52	100.0%
	Perempuan	7	100.0%	0	.0%	7	100.0%

Descriptives

SEX				Statistic	Std. Error	
OX_LDL	Laki-laki	Mean		56.2700	3.03533	
		95% Confidence Interval for Mean		Lower Bound	50.1753	
				Upper Bound	62.3637	
		5% Trimmed Mean		54.6294		
		Median		56.0700		
		Variance		479.088		
		Std. Deviation		21.88809		
		Minimum		21.46		
		Maximum		147.00		
		Range		125.54		
		Interquartile Range		27.8150		
		Skewness		1.467	.330	
		Kurtosis		4.861	.550	

SEX		Statistic	Std. Error		
OX_LDL	Perempuan	Mean	70.1414	4.53020	
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	59.0564	
			Upper Bound	81.2264	
		5% Trimmed Mean	69.8938		
		Median	68.7600		
		Variance	143.659		
		Std. Deviation	11.98579		
		Minimum	53.87		
		Maximum	90.87		
		Range	37.00		
		Interquartile Range	14.4200		
		Skewness	.588	.794	
		Kurtosis	.537	1.587	
		VCAM1	Laki-laki	Mean	693.4077
95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound			650.2835	
	Upper Bound			736.5319	
5% Trimmed Mean	688.2248				
Median	677.5000				
Variance	23993.701				
Std. Deviation	154.89900				
Minimum	457.60				
Maximum	1107.50				
Range	649.90				
Interquartile Range	206.5000				
Skewness	.765			.330	
Kurtosis	-.047			.650	
Perempuan	Mean			701.2571	70.09600
	95% Confidence Interval for Mean		Lower Bound	529.7384	
			Upper Bound	872.7759	
	5% Trimmed Mean		703.1468		
	Median		795.0000		
	Variance		34394.146		
	Std. Deviation		185.45659		
	Minimum		451.00		
	Maximum		917.50		
	Range		466.50		
Interquartile Range	384.2000				
Skewness	-.422	.794			
Kurtosis	-1.820	1.587			

Descriptives

ADLN - Perpustakaan Universitas Airlangga

SEX		Statistic	Std. Error		
HS_IL8	Laki-laki	Mean	44.2942	15.22765	
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	13.7235	
			Upper Bound	74.8650	
		5% Trimmed Mean	23.7943		
		Median	8.4500		
		Variance	12057.826		
		Std. Deviation	109.80813		
		Minimum	.74		
		Maximum	645.57		
		Range	644.83		
		Interquartile Range	33.8950		
		Skewness	4.321	.330	
		Kurtosis	20.367	.650	
	Perempuan	Mean	44.7529	32.05543	
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	-33.6840	
			Upper Bound	123.1897	
		5% Trimmed Mean	36.8978		
		Median	5.3400		
		Variance	7192.854		
		Std. Deviation	84.81069		
Minimum		1.19			
Maximum		229.71			
Range		228.52			
Interquartile Range		63.8300			
Skewness		2.289	.794		
Kurtosis		5.289	1.587		
HS_CRP	Laki-laki	Mean	24.9221	5.84754	
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	13.5842	
			Upper Bound	36.2600	
		5% Trimmed Mean	18.9962		
		Median	6.8400		
		Variance	1658.528		
		Std. Deviation	40.72500		
		Minimum	.33		
		Maximum	178.00		
		Range	177.67		
		Interquartile Range	30.2425		
		Skewness	2.356	.330	
		Kurtosis	5.183	.650	

SEX		Statistic	Std. Error			
HS_CRP	Perempuan	Mean	8.2343	3.35699		
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	.0200		
			Upper Bound	16.4425		
		5% Trimmed Mean	7.6181			
		Median	6.5700			
		Variance	78.886			
		Std. Deviation	8.88175			
		Minimum	1.16			
		Maximum	29.40			
		Range	25.24			
		Interquartile Range	9.4800			
		Skewness	1.700	.794		
		Kurtosis	3.227	1.587		
FBRNG	Laki-laki	Mean	252.5750	11.87902		
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	228.7289		
			Upper Bound	276.4211		
		5% Trimmed Mean	253.3158			
		Median	270.0000			
		Variance	7336.538			
		Std. Deviation	85.65359			
		Minimum	70.90			
		Maximum	431.00			
		Range	360.10			
		Interquartile Range	103.1000			
		Skewness	-.445	.330		
		Kurtosis	-.314	.650		
	Perempuan	Perempuan	Mean	234.9000	45.69817	
			95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	123.0806	
				Upper Bound	346.7194	
			5% Trimmed Mean	234.1889		
			Median	276.4000		
			Variance	14618.257		
			Std. Deviation	120.90598		
			Minimum	74.70		
			Maximum	407.90		
			Range	333.20		
			Interquartile Range	217.0000		
			Skewness	-.063	.794	
Kurtosis	-1.215	1.587				

		OUTCOME	OX LDL	VCAM1	HS IL6
OUTCOME	Pearson Correlation	1	.010	.192	.614**
	Sig. (2-tailed)	.	.942	.146	.000
	N	59	59	59	59
OX_LDL	Pearson Correlation	.010	1	-.406**	-.068
	Sig. (2-tailed)	.942	.	.001	.609
	N	59	59	59	59
VCAM1	Pearson Correlation	.192	-.406**	1	.256
	Sig. (2-tailed)	.146	.001	.	.051
	N	59	59	59	59
HS_IL6	Pearson Correlation	.614**	-.068	.256	1
	Sig. (2-tailed)	.000	.609	.051	.
	N	59	59	59	59
HS_CRP	Pearson Correlation	.423**	-.185	.333**	.692**
	Sig. (2-tailed)	.001	.160	.010	.000
	N	59	59	59	59
FBRNG	Pearson Correlation	-.432**	.257*	-.189	-.314*
	Sig. (2-tailed)	.001	.050	.152	.015
	N	59	59	59	59

Correlations

		HS CRP	FBRNG
OUTCOME	Pearson Correlation	.423**	-.432**
	Sig. (2-tailed)	.001	.001
	N	59	59
OX_LDL	Pearson Correlation	-.185	.257*
	Sig. (2-tailed)	.160	.050
	N	59	59
VCAM1	Pearson Correlation	.333**	-.189
	Sig. (2-tailed)	.010	.152
	N	59	59
HS_IL6	Pearson Correlation	.692**	-.314*
	Sig. (2-tailed)	.000	.015
	N	59	59
HS_CRP	Pearson Correlation	1	-.229
	Sig. (2-tailed)	.	.082
	N	59	59
FBRNG	Pearson Correlation	-.229	1
	Sig. (2-tailed)	.082	.
	N	59	59

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

* . Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Descriptive Statistics

	Mean	Std. Deviation	N
OUTPUT	1.78	.948	59
OX_LDL	57.9153	21.36596	59
VCAM_1	694.337	157.0440	59
HS_IL6	44.3385	106.52498	59
FIBRIN	250.1138	90.45255	59
HS_CRP	22.9388	38.68202	59

Correlations

		OUTPUT	OX_LDL	VCAM_1	HS_IL6	FIBRIN	HS_CRP
Pearson Correlation	OUTPUT	1.000	-.088	.203	.594	-.580	.546
	OX_LDL	-.088	1.000	-.406	-.068	.304	-.185
	VCAM_1	.203	-.406	1.000	.256	-.176	.333
	HS_IL6	.594	-.068	.256	1.000	-.311	.692
	FIBRIN	-.580	.304	-.176	-.311	1.000	-.240
	HS_CRP	.546	-.185	.333	.692	-.240	1.000
	Sig. (1-tailed)	OUTPUT	.	.250	.061	.000	.000
OX_LDL		.250	.	.001	.305	.010	.080
VCAM_1		.061	.001	.	.025	.092	.005
HS_IL6		.000	.305	.025	.	.008	.000
FIBRIN		.000	.010	.092	.008	.	.034
HS_CRP		.000	.080	.005	.000	.034	.
N		OUTPUT	59	59	59	59	59
	OX_LDL	59	59	59	59	59	59
	VCAM_1	59	59	59	59	59	59
	HS_IL6	59	59	59	59	59	59
	FIBRIN	59	59	59	59	59	59
	HS_CRP	59	59	59	59	59	59

Nonparametric Correlations

Correlations

			OUTPUT	OX LDL	HS CRP	VCAM 1	HS IL6	FIBRIN
Spearman's rho	OUTPUT	Correlation Coefficient	1.000	.217	-.116	.170	.126	-.214
		Sig. (1-tailed)	.	.128	.274	.189	.258	.132
		N	29	29	29	29	29	29
	OX LDL	Correlation Coefficient	.217	1.000	-.312*	-.527**	-.043	.166
		Sig. (1-tailed)	.129	.	.049	.002	.413	.184
		N	29	29	29	29	29	29
	HS CRP	Correlation Coefficient	-.116	-.312*	1.000	.418*	.506**	.050
		Sig. (1-tailed)	.274	.049	.	.012	.003	.399
		N	29	29	29	29	29	29
	VCAM_1	Correlation Coefficient	.170	-.527**	.418*	1.000	.282	-.288
		Sig. (1-tailed)	.189	.002	.012	.	.089	.095
		N	29	29	29	29	29	29
	HS_IL6	Correlation Coefficient	.126	-.043	.506**	.282	1.000	-.100
		Sig. (1-tailed)	.258	.413	.003	.089	.	.162
		N	29	29	29	29	29	29
	FIBRIN	Correlation Coefficient	-.214	.166	.050	-.288	-.100	1.000
		Sig. (1-tailed)	.132	.184	.399	.095	.162	.
		N	29	29	29	29	29	29

*. Correlation is significant at the .05 level (1-tailed).

**. Correlation is significant at the .01 level (1-tailed).

Regression 1 Variabel Subyek - Kontrol

Regression ox-LDL

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	.086 ^a	.007	-.010	.953

a. Predictors: (Constant), OX_LDL

ANOVA^b

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	.382	1	.382	.420	.519 ^a
	Residual	51.754	57	.908		
	Total	52.136	58			

a. Predictors: (Constant), OX_LDL

b. Dependent Variable: OUTPUT

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	2.000	.361		5.537	.000
	OX_LDL	-.3797E-03	.006	-.086	-.648	.519

a. Dependent Variable: OUTPUT

Regression VCAM-1

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	.203 ^a	.041	.024	.936

a. Predictors: (Constant), VCAM_1

ANOVA^b

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	2.154	1	2.154	2.456	.123 ^a
	Residual	49.982	57	.877		
	Total	52.136	58			

a. Predictors: (Constant), VCAM_1

b. Dependent Variable: OUTPUT

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	.928	.557		1.665	.101
	VCAM 1	1.227E-03	.001	.203	1.567	.123

a. Dependent Variable: OUTPUT

Regression hs-IL-6

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	.594 ^a	.353	.342	.769

a. Predictors: (Constant), HS_IL6

ANOVA^b

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	18.417	1	18.417	31.134	.000 ^a
	Residual	33.718	57	.592		
	Total	52.136	58			

a. Predictors: (Constant), HS_IL6

b. Dependent Variable: OUTPUT

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	1.545	.109		14.228	.000
	HS_IL6	5.290E-03	.001	.594	5.540	.000

a. Dependent Variable: OUTPUT

Regression Fibrinogen

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	.580 ^a	.336	.325	.779

a. Predictors: (Constant), FIBRIN

Regression 2 Variabel

Variables Entered/Removed^b

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	VCAM1, OX LDL		Enter

- All requested variables entered.
- Dependent Variable: SKOR

Variables Entered/Removed^b

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	HS_IL6, OX LDL		Enter

- All requested variables entered.
- Dependent Variable: SKOR

Variables Entered/Removed^b

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	HS_CRP, OX LDL		Enter

- All requested variables entered.
- Dependent Variable: SKOR

Variables Entered/Removed^b

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	FBRNG, OX LDL		Enter

- All requested variables entered.
- Dependent Variable: SKOR

Variables Entered/Removed^b

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	HS_IL6, VCAM1		Enter

- All requested variables entered.
- Dependent Variable: SKOR

ANOVA^a

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	172.128	2	86.064	3.294	.053 ^a
	Residual	679.320	26	26.128		
	Total	851.448	28			

- a. Predictors: (Constant), HS_CRP, HS_IL6
 b. Dependent Variable: SKOR

ANOVA^b

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	181.842	2	90.921	3.051	.065 ^a
	Residual	669.606	26	25.523		
	Total	851.448	28			

- a. Predictors: (Constant), FBRNG, HS_IL6
 b. Dependent Variable: SKOR

ANOVA^b

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	145.229	2	72.614	2.673	.088 ^a
	Residual	706.220	26	27.162		
	Total	851.448	28			

- a. Predictors: (Constant), FBRNG, HS_CRP
 b. Dependent Variable: SKOR

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	1.231	7.346		.188	.868
	OX_LDL	-2.156E-02	.064	-.069	-.336	.740
	VCAM1	1.223E-02	.007	.368	1.790	.085

- a. Dependent Variable: SKOR

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	11.564	3.080		3.787	.001
	OX_LDL	-7.894E-02	.053	-.252	-1.483	.150
	HS_IL6	1.689E-02	.007	.430	2.525	.018

- a. Dependent Variable: SKOR

Coefficients^a
ADLN - Perpustakaan Universitas Airlangga

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	10.204	3.539		2.884	.008
	OX_LDL	-5.866E-02	.057	-.181	-.994	.329
	HS_CRP	3.853E-02	.021	.337	1.847	.076

a. Dependent Variable: SKOR

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	14.171	3.821		3.709	.001
	OX_LDL	-7.362E-02	.059	-.235	-1.239	.228
	FBRNG	-8.599E-03	.011	-.114	-.598	.555

a. Dependent Variable: SKOR

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	.319	4.143		.077	.939
	VCAM1	1.023E-02	.006	.308	1.768	.089
	HS_IL6	1.351E-02	.007	.344	1.976	.059

a. Dependent Variable: SKOR

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	.301	4.324		.070	.945
	VCAM1	1.007E-02	.006	.303	1.611	.119
	HS_CRP	3.012E-02	.022	.257	1.385	.184

a. Dependent Variable: SKOR

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	-.280	5.632		-.050	.961
	VCAM1	1.311E-02	.006	.354	2.098	.046
	FBRNG	-1.445E-03	.011	-.025	-.132	.896

a. Dependent Variable: SKOR

Coefficients^a
ADLN - Perpustakaan Universitas Airlangga

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	6.263	1.309		5.243	.000
	HS_IL6	1.254E-02	.009	.319	1.432	.164
	HS_CRP	2.064E-02	.025	.176	.789	.437

a. Dependent Variable: SKOR

Coefficients^a

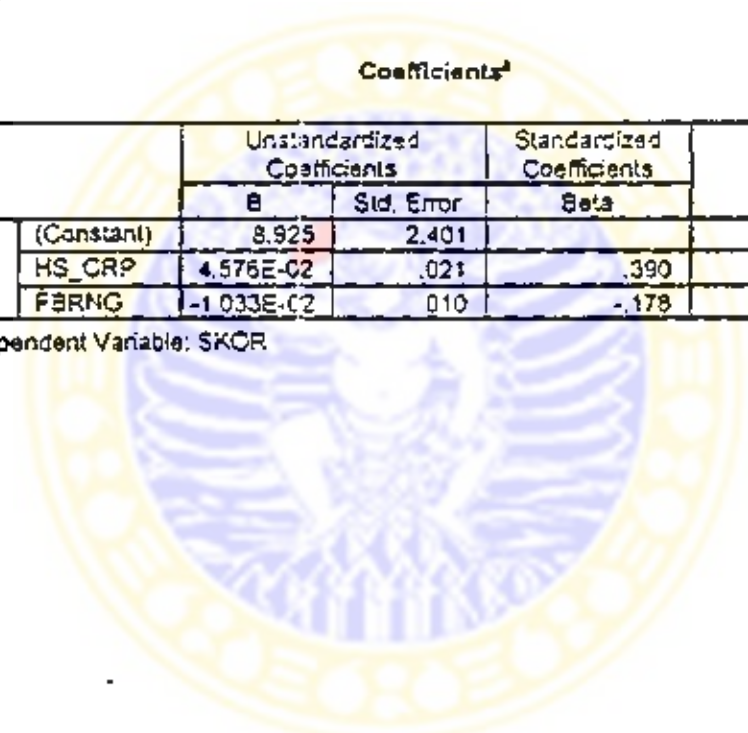
Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	8.415	2.432		3.460	.002
	HS_IL6	1.635E-02	.007	.416	2.337	.027
	FBRNG	-4.916E-03	.010	-.085	-.475	.639

a. Dependent Variable: SKOR

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	8.925	2.401		3.717	.001
	HS_CRP	4.576E-02	.021	.390	2.173	.039
	FBRNG	-1.033E-02	.010	-.178	-.991	.331

a. Dependent Variable: SKOR



Regression 3 Variabel

ADLN - Perpustakaan Universitas Airlangga

Variables Entered/Removed^a

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	HS_IL6, OX_LDL, VCAM1		Enter

a. All requested variables entered.

b. Dependent Variable: SKOR

Variables Entered/Removed^a

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	HS_CRP, OX_LDL, VCAM1		Enter

a. All requested variables entered.

b. Dependent Variable: SKOR

Variables Entered/Removed^a

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	FBRNG, OX_LDL, VCAM1		Enter

a. All requested variables entered.

b. Dependent Variable: SKOR

Variables Entered/Removed^a

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	HS_CRP, OX_LDL, HS_IL6		Enter

a. All requested variables entered.

b. Dependent Variable: SKOR

Model Summary

ADLN - Perpustakaan Universitas Airlangga

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	.441 ^a	.194	.098	5.238

a. Predictors: (Constant), FBRNG, HS_CRP, OX_LDL

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	.523 ^a	.274	.187	4.973

a. Predictors: (Constant), HS_CRP, VCAM1, HS_IL6

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	.520 ^a	.271	.183	4.984

a. Predictors: (Constant), FBRNG, HS_IL6, VCAM1

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	.473 ^a	.224	.131	5.141

a. Predictors: (Constant), FBRNG, HS_CRP, VCAM1

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	.465 ^a	.218	.122	5.167

a. Predictors: (Constant), FBRNG, HS_CRP, HS_IL6

ANOVA^b

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	242.325	3	80.775	3.315	.036 ^a
	Residual	609.122	25	24.365		
	Total	851.448	28			

a. Predictors: (Constant), HS_IL6, OX_LDL, VCAM1

b. Dependent Variable: SKOR

Coefficients^a

ADLN - Perpustakaan Universitas Airlangga

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	2.032	5.763		.353	.727
	VCAM1	8.930E-03	.007	.269	1.312	.201
	HS CRP	3.263E-02	.023	.278	1.415	.169
	FBRNG	-5.113E-03	.011	-.088	-.464	.647

a. Dependent Variable: SKOR

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	8.241	2.447		3.387	.002
	HS_IL6	1.102E-02	.009	.281	1.206	.239
	HS CRP	2.479E-02	.027	.211	.913	.370
	FBRNG	-7.140E-03	.011	-.123	-.669	.510

a. Dependent Variable: SKOR



Regression 4 Variabel

ADLN - Perpustakaan Universitas Airlangga

Variables Entered/Removed^b

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	HS_CRP, OX_LDL, VCAM1, HS_IL6		Enter

a. All requested variables entered.

b. Dependent Variable: SKOR

Variables Entered/Removed^b

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	FBRNG, OX_LDL, HS_IL6, VCAM1		Enter

a. All requested variables entered.

b. Dependent Variable: SKOR

Variables Entered/Removed^b

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	FBRNG, HS_CRP, VCAM1, HS_IL6		Enter

a. All requested variables entered.

b. Dependent Variable: SKOR

Variables Entered/Removed^b

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	FBRNG, HS_CRP, OX_LDL, VCAM1		Enter

a. All requested variables entered.

b. Dependent Variable: SKOR

ANOVA^b

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	243,633	4	60,916	2,405	.078 ^a
	Residual	607,735	24	25,324		
	Total	851,448	28			

a. Predictors: (Constant), HS_CRP, OX_LDL, VCAM1, HS_IL6

b. Dependent Variable: SKOR

ANOVA^b

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	242,359	4	60,590	2,387	.079 ^a
	Residual	609,090	24	25,379		
	Total	851,448	28			

a. Predictors: (Constant), FBRNG, OX_LDL, HS_IL6, VCAM1

b. Dependent Variable: SKOR

ANOVA^b

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	233,650	4	58,413	2,269	.091 ^a
	Residual	617,798	24	25,742		
	Total	851,448	28			

a. Predictors: (Constant), FBRNG, HS_CRP, VCAM1, HS_IL6

b. Dependent Variable: SKOR

ANOVA^b

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	193,680	4	48,420	1,767	.169 ^a
	Residual	657,768	24	27,407		
	Total	851,448	28			

a. Predictors: (Constant), FBRNG, HS_CRP, OX_LDL, VCAM1

b. Dependent Variable: SKOR

ANOVA^b

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	219,904	4	54,978	2,089	.114 ^a
	Residual	631,544	24	26,314		
	Total	851,448	28			

a. Predictors: (Constant), FBRNG, HS_CRP, OX_LDL, HS_IL6

b. Dependent Variable: SKOR

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	4.211	7.239		.585	.563
	OX_LDL	-4.076E-02	.063	-.130	-.643	.526
	VCAM1	7.519E-03	.007	.226	1.066	.297
	HS_IL6	1.313E-02	.009	.334	1.498	.150
	HS_CRP	6.240E-03	.027	.053	.230	.820

a. Dependent Variable: SKOR

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	4.431	8.033		.552	.586
	OX_LDL	-4.286E-02	.063	-.137	-.682	.501
	VCAM1	7.754E-03	.007	.233	1.053	.290
	HS_IL6	1.432E-02	.007	.355	1.899	.057
	FBRNG	-3.781E-04	.011	-.007	-.036	.972

a. Dependent Variable: SKOR

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	1.903	5.743		.175	.863
	VCAM1	8.330E-03	.007	.281	1.388	.176
	HS_IL6	1.159E-02	.009	.205	1.281	.209
	HS_CRP	9.989E-03	.029	.085	.348	.731
	FBRNG	-1.516E-03	.011	-.026	-.135	.894

a. Dependent Variable: SKOR

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	3.995	8.357		.476	.638
	OX_LDL	-2.109E-02	.064	-.067	-.328	.746
	VCAM1	7.823E-03	.008	.235	1.015	.320
	HS_CRP	3.257E-02	.023	.277	1.387	.178
	FBRNG	-5.219E-03	.011	-.090	-.464	.646

a. Dependent Variable: SKOR

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	11.896	3.804		3.084	.005
	OX_LDL	-6.772E-02	.058	-.217	-1.167	.255
	HS_IL8	1.336E-02	.009	.340	1.438	.163
	HS_CRP	1.490E-02	.028	.127	.527	.603
	FBRNG	-4.721E-03	.011	-.081	-.437	.666

a. Dependent Variable: SKOR



Regression 5 Variabel

Variables Entered/Removed^a

Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	FBRNG, HS_CRP, OX_LDL, VCAM1, HS_IL6		Enter

a. All requested variables entered.

b. Dependent Variable: SKOR

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	.535 ^a	.287	.132	5.139

a. Predictors: (Constant), FBRNG, HS_CRP, OX_LDL, VCAM1, HS_IL6

ANOVA^a

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	244.022	5	48.804	1.848	.143 ^a
	Residual	607.427	23	26.410		
	Total	851.448	28			

a. Predictors: (Constant), FBRNG, HS_CRP, OX_LDL, VCAM1, HS_IL6

b. Dependent Variable: SKOR

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	4.667	8.248		.566	.577
	OX_LDL	-4.056E-02	.065	-.130	-.627	.537
	VCAM1	7.244E-03	.008	.218	.958	.349
	HS_IL6	1.287E-02	.009	.328	1.381	.181
	HS_CRP	7.377E-03	.029	.063	.251	.804
	FBRNG	-1.326E-03	.011	-.023	-.117	.908

a. Dependent Variable: SKOR