

**TESIS**

**IL-6 SALIVA DAN PROFIL HEMATOLOGI SEBAGAI  
PREDIKTOR DERAJAT STENOSIS ARTERI KORONER  
PADA PENDERITA PENYAKIT JANTUNG KORONER**

**SALIVARY IL-6 AND HEMATOLOGY PROFILE AS A  
PREDICTOR OF CORONARY ARTERIAL STENOSIS  
SEVERITY IN CORONARY HEART DISEASE PATIENTS**

**ANDI IRHAMNIA SAKINAH  
P062172018**



**PROGRAM MAGISTER ILMU BIOMEDIK  
SEKOLAH PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

# **TESIS**

## **IL-6 SALIVA DAN PROFIL HEMATOLOGI SEBAGAI PREDIKTOR DERAJAT STENOSIS ARTERI KORONER PADA PENDERITA PENYAKIT JANTUNG KORONER**

disusun dan diajukan oleh

**ANDI IRHAMNIA SAKINAH  
P062172018**



**PROGRAM MAGISTER ILMU BIOMEDIK  
SEKOLAH PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

**IL-6 SALIVA DAN PROFIL HEMATOLOGI SEBAGAI  
PREDIKTOR DERAJAT STENOSIS ARTERI KORONER  
PADA PENDERITA PENYAKIT JANTUNG KORONER**

**Tesis**

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi

Ilmu Biomedik/Fisiologi

Disusun dan diajukan oleh

**ANDI IRHAMNIA SAKINAH  
P062172018**

kepada

**PROGRAM MAGISTER ILMU BIOMEDIK  
SEKOLAH PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

IL-6 SALIVA DAN PROFIL HEMATOLOGI SEBAGAI PREDIKTOR DERAJAT  
STENOSIS ARTERI KORONER PADA PENDERITA  
PENYAKIT JANTUNG KORONER

Disusun dan Diajukan Oleh

ANDI IRHAMNIA SAKINAH

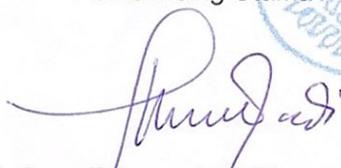
Nomor Pokok : P062172018

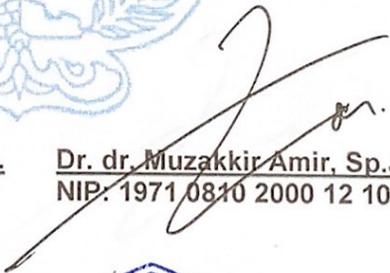
Telah Dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Biomedik  
Sekolah Pasca Sarjana Universitas Hasanuddin  
pada tanggal 10 Desember 2021  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping

  
dr. M. Aryadi Arsyad, M.Biomed., Ph.D.  
NIP: 1976 0820 2002 12 1003

  
Dr. dr. Muzakkir Amir, Sp.JP(K), FIHA  
NIP: 1971 0810 2000 12 1003

Ketua Program Studi

  
Dr. dr. Ika Yustisia, M.Sc.  
NIP: 1977 0121 2003 12 2003

Dekan Sekolah Pascasarjana

  
Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc.  
NIP: 1967 0308 1990 03 1001

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Andi Irhamnia Sakinah

NIM : P062172018

Program Studi : Ilmu Biomedik

Jenjang : S2

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya tulisan saya yang berjudul  
IL-6 Saliva dan Profil Hematologi sebagai Prediktor Derajat Stenosis Arteri  
Koroner pada Penderita Penyakit Jantung Koroner

adalah karya tulis hasil karya saya sendiri dan bukan merupakan  
pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian  
hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa keseluruhan tesis ini merupakan  
hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas  
perbuatan tersebut.

Makassar, 30 Desember 2021

Yang menyatakan,

  
Irhamnia S

Andi Irhamnia Sakinah

## **PERNYATAAN KEASLIAN TESIS**

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Andi Irhamnia Sakinah

NIM : P062172018

Program Studi : Ilmu Biomedik

Jenjang : S2

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya tulisan saya yang berjudul  
IL-6 Saliva dan Profil Hematologi sebagai Prediktor Derajat Stenosis Arteri  
Koroner pada Penderita Penyakit Jantung Koroner

adalah karya tulis hasil karya saya sendiri dan bukan merupakan pengambil  
alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti  
atau dapat dibuktikan bahwa keseluruhan tesis ini merupakan hasil karya  
orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 30 Desember 2021

Yang menyatakan,

Andi Irhamnia Sakinah

## KATA PENGANTAR

*Bismillaaahirrahmaanirrahiim.*

*Alhamdulillahirabbil'aaalamiin*, segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Allah Swt. yang senantiasa melimpahkan rahmat, taufik dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul ” **IL-6 Saliva dan Profil Hematologi sebagai Prediktor Derajat Stenosis Arteri Koroner pada Penderita Penyakit Jantung Koroner**”. Penulisan tesis ini merupakan salah satu persyaratan dalam rangka penyelesaian Program Magister pada Sekolah Pascasarjana Program Studi Ilmu Biomedik Konsentrasi Fisiologi Universitas Hasanuddin Makassar.

*Alhamdulillahirabbil'aaalamiin*, segala puji dan syukur hanya penulis ucapkan bagi Allah Swt. atas nikmat-Nya yang diberikan kepada penulis dalam bentuk dukungan, dorongan, dan bantuan dari berbagai pihak-pihak terkait, baik moril maupun materil secara langsung maupun tidak langsung. Atas kerjasama dan bantuan tersebut, penulis mengucapkan banyak terima kasih dengan rasa hormat kepada:

1. Rektor dan Dekan Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta pendidikan program Pascasarjana Universitas Hasanuddin.
2. Dr. dr. Ika Yustisia, M.Sc selaku Ketua Program Studi Ilmu Biomedik Universitas Hasanuddin senantiasa memantau kelancaran pendidikan penulis.

3. dr. Muh. Aryadi Arsyad, M.Biom.Sc., Ph.D selaku ketua konsentrasi fisiologi sekaligus Pembimbing Utama dan Dr. dr. Muzakkir Amir, Sp.JP(K), FIHA. selaku Pembimbing Pendamping yang sangat sabar dan telah meluangkan waktu, pikiran serta ilmunya untuk memberi bimbingan, arahan, dan nasehat kepada penulis.
4. dr. Andi Ariyandy, Ph.D., dr. Andriany Qanitha Yusuf, M.Sc., Ph.D., dan dr. Muhammad Husni Cangara, Ph.D., Sp.PA., DFM sebagai dewan penguji yang telah memberikan banyak saran dan masukan dalam perancangan dan penyelesaian tesis ini.
5. Dosen-dosen kami selama menimba ilmu di Program Studi Ilmu Biomedik Konsentrasi Fisiologi yang tidak dapat kami sebutkan satu persatu yang telah memberikan banyak pembelajaran serta ilmu dan bimbingan agar menjadikan penulis mempunyai ilmu pengetahuan mengenai biomedik khususnya pada bidang fisiologi menjadi lebih terarah dan dapat berguna bagi bangsa dan tanah air umumnya dan diri sendiri khususnya.
6. Sahabat-sahabat terkasih, dr. Yunialthy Dwia Pertiwi, Ph.D. dan dr. Ilma Khaerina Amaliyah Bakhtiar yang telah mendukung dengan semangat serta memberikan bantuan waktu, pikiran, dan tenaga sejak awal kebersamaan hingga penyelesaian studi penulis.
7. Sahabat-sahabat saya, dr. Desi Dwi Rosalia Ningsih Suparman, M.Biomed., dr. Annisa Trie Anna, dr. Andi Rahmayanti, dan dr. Farah

Ekawati Mulyadi yang telah memberikan dukungan dan semangat bagi penulis selama ini.

8. Teman-teman sejawat, dr. Andi Faradilah, Sp.GK., M.Kes., dr. Nurul Qalby, PhD (Cand), dan dr. Diandra Sabrina, PhD (Cand) yang telah memberikan bantuan waktu, ilmu, dan pengarahan terkait penyusunan *systematic reviews* dalam tesis ini.
9. Kak Uli selaku Laboran Hasanuddin *University Medical Research Centre* (HUMRC) atas bimbingannya selama melakukan penelitian di pada laboratorium non-infeksi.
10. Seluruh rekan sejawat Magister S2 pada Sekolah Pascasarjana Ilmu Biomedik Konsentrasi Fisiologi angkatan 2017(2), 2017(1), dan 2018(1) atas bantuan, kebersamaan, kerjasama, canda dan tawa selama penulis menjalani pendidikan, serta dorongan semangat dan bantuan dari Kak Fikah, Kak Nuni, dan Rezki Handayani dalam penyelesaian studi penulis.

Ucapan terimakasih yang tulus dan penuh rasa hormat penulis sampaikan kepada kedua orang tua tersayang Bapak Ir. Syahir Mahmud, MT dan Mama Dr. Dra. Bidayatul Armynah, MT serta yang penulis sayangi A. Armynsyah Pangera, S.Pi., M.Si., Mega Marindrawati Rochka, SKM., M.Epid., dan A. Muhammad Ayyad Muayyad yang senantiasa mendukung dalam tiap doa, memberikan dorongan, bantuan, dan semangat dalam suka dan duka yang sangat berarti bagi penulis selama mengikuti pendidikan dan penyelesaian studi ini.

Semoga semua hamba-hamba Allah Swt. yang terkait dengan penyelesaian tesis ini diberikan balasan yang lebih baik dan berlipat ganda. Semoga tesis ini bermanfaat bagi pengembangan teknologi dan ilmu pengetahuan. Aamiin yaa Rabbal'alamiin

Makassar, Desember 2021

Andi Irhamnia Sakinah

## ABSTRAK

**ANDI IRHAMNIA SAKINAH.** *IL-6 Saliva dan Profil Hematologi sebagai Prediktor Derajat Stenosis Arteri Koroner pada Penderita Penyakit Jantung Koroner* (dibimbing oleh **M. Aryadi Arsyad** dan **Muzakkir Amir**)

Aterosklerosis sebagai bagian penting dari patogenesis penyakit jantung koroner (PJK) diketahui terjadi akibat proses inflamasi kronik yang melibatkan berbagai sel-sel imun dan sitokin proinflamasi, termasuk IL-6 dan sel-sel darah. Penelitian cross sectional ini menguraikan korelasi kadar IL-6 saliva dan profil hematologi sebagai prediktor derajat stenosis arteri koroner pada 14 penderita PJK yang menjalani angiografi koroner. Review sistematis juga dilakukan untuk menunjang penelitian ini. Kadar IL-6 saliva memiliki median yang lebih tinggi (11.00pg/ml) pada kelompok 3-vessel disease dibanding kelompok pembuluh darah normal (3.73pg/ml) meskipun tidak signifikan secara statistik ( $p>0.05$ ). Profil hematologi terkait rasio sel-sel darah menunjukkan nilai yang berbeda pada stenosis yang lebih berat, dengan NLR ( $p=0.033$ ), MLR ( $p=0.041$ ), dan PLR ( $p=0.001$ ), secara berturut-turut. Semua partisipan dalam review menunjukkan peningkatan kadar IL-6 serum dan peningkatan nilai NLR, MLR, dan PLR dengan kemampuan prediksi yang dapat diterima (0.57-0.76). Terdapat korelasi antara IL-6 dan profil hematologi sebagai prediktor derajat stenosis arteri koroner penderita PJK. Penelitian lanjutan dengan pendekatan kolaboratif multi-pusat diperlukan untuk mendapatkan ukuran sampel yang cukup besar untuk hasil yang bermakna.

**Kata kunci:** *IL-6; profil hematologi; stenosis; penyakit jantung coroner*

 <b>GUGUS PENJAMINAN MUTU (GPM) SEKOLAH PASCASARJANA UNHAS</b>	
Abstrak ini telah diperiksa.	Paraf Ketua / Sekretaris,
Tanggal: <u>24/11/2021</u>	

## ABSTRACT

**ANDI IRHAMNIA SAKINAH.** *Salivary IL-6 and Hematology Profile as A Predictor of Coronary Arterial Stenosis Severity in Coronary Heart Disease Patients* (supervised by **M. Aryadi Arsyad** and Muzakkir Amir)

*Atherosclerosis, an important part of the pathogenesis of coronary heart disease (CHD), is known to occur as a result of a chronic inflammatory process involving various immune cells and proinflammatory cytokines, including IL-6 and blood cells. This cross-sectional study described the correlation of salivary IL-6 levels and hematology profile as a predictor of coronary artery stenosis severity in 14 patients with coronary heart disease who underwent coronary angiography. A systematic review was also conducted to support this research. Salivary IL-6 levels had a higher median (11.00pg/ml) in the 3-vessel disease group than in the normal blood vessel group (3.73pg/ml), although not statistically significant ( $p>0.05$ ). Hematology profiles related to blood cell ratio showed significantly different values in more severe stenosis, with NLR ( $p=0.033$ ), MLR ( $p=0.041$ ), and PLR ( $p=0.001$ ), respectively. All participants in this review showed high IL-6 serum levels and high NLR, MLR, and PLR values with an acceptable predictive ability (0.57-0.76). Thus, there is a correlation between IL-6 and hematological profile as a predictor of coronary artery stenosis severity in coronary heart disease. Further research is needed with a larger sample with a multi-center research design.*

**Keywords:** *IL-6; hematology profile; stenosis; coronary heart*

 <b>GUGUS PENJAMINAN MUTU (GPM) SEKOLAH PASCASARJANA UNHAS</b>	
<b>Abstrak ini telah diperiksa.</b>  Tanggal: <u>24/11/2021</u>	<b>Paraf Ketua / Sekretaris,</b> 

## DAFTAR ISI

SAMPUL .....	i
HALAMAN JUDUL .....	ii
LEMBAR PENGESAHAN .....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS .....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
ABSTRAK .....	ix
ABSTRACT .....	x
DAFTAR ISI .....	xi
DAFTAR GAMBAR .....	xiii
DAFTAR DIAGRAM .....	xiv
DAFTAR TABEL .....	xv
BAB I PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang .....	1
B. Rumusan Masalah .....	7
C. Tujuan Penelitian .....	8
D. Manfaat Penelitian .....	9
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
A. Penyakit Jantung Koroner .....	10
B. Interleukin-6 Saliva .....	32
C. Profil Hematologi .....	35
D. Kerangka Teori .....	40
E. Kerangka Konsep .....	41
F. Hipotesis Penelitian .....	41
G. Definisi Operasional .....	42
BAB III METODE PENELITIAN	
A. Rancangan Penelitian .....	48
B. Lokasi dan Waktu Penelitian .....	48
C. Populasi dan Sampel .....	48
D. Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	49

E. Alur Penelitian .....	57
F. Alat dan Bahan Penelitian .....	59
G. Prosedur Penelitian .....	59
H. Pengolahan dan Analisis Data .....	62
I. Prosedur Etik .....	64
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	
A. Hasil .....	65
B. Pembahasan .....	107
<b>BAB V PENUTUP</b>	
A. Kesimpulan .....	122
B. Saran .....	123
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>124</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>134</b>

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 1.</b> Arteri Koroner dan Saluran Anastomosis atau Kolateral ..	12
<b>Gambar 2.</b> Sekresi Ion dan Protein ke Dalam Saliva .....	32
<b>Gambar 3.</b> Mekanisme Molekul Intravaskular Memasuki Saliva .....	33
<b>Gambar 4.</b> Pembentukan Leukosit .....	37
<b>Gambar 5.</b> Regulasi Produksi Granulosit dan Monosit-Makrofag .....	39
<b>Gambar 6.</b> Grafik <i>Boxplot</i> Distribusi Kadar IL-6 Saliva pada Kelompok <i>Low-Grade</i> dan <i>Borderline Stenosis</i> serta <i>Severe Stenosis</i> .....	74
<b>Gambar 7.</b> Grafik <i>Boxplot</i> Distribusi NLR pada Kelompok <i>Low-Grade</i> dan <i>Borderline Stenosis</i> serta <i>Severe Stenosis</i> .....	75
<b>Gambar 8.</b> Grafik <i>Boxplot</i> Distribusi PLR pada Kelompok <i>Low-Grade</i> , <i>Borderline Stenosis</i> , dan <i>Severe Stenosis</i> .....	76
<b>Gambar 9.</b> Grafik dan Tabel Kesimpulan Penilaian Risiko Bias: Tinjauan penilaian penulis tentang setiap item risiko bias yang disajikan sebagai persentase di semua studi kasus kontrol yang diinklusi .....	81
<b>Gambar 10.</b> Grafik dan Tabel Kesimpulan Penilaian Risiko Bias: Tinjauan penilaian penulis tentang setiap item risiko bias yang disajikan sebagai persentase di semua studi potong lintang yang diinklusi .....	82
<b>Gambar 11.</b> Grafik dan Tabel Kesimpulan Penilaian Risiko Bias: Tinjauan penilaian penulis tentang setiap item risiko bias yang disajikan sebagai persentase di semua studi kohort yang diinklusi .....	83
<b>Gambar 12.</b> <i>Forest Plot</i> untuk <i>Odds Ratio</i> NLR pada Keparahan Derajat Berat .....	105
<b>Gambar 13.</b> <i>Forest Plot</i> untuk <i>Odds Ratio</i> MLR pada Keparahan Derajat Berat .....	113

## DAFTAR DIAGRAM

<b>Diagram 1.</b> Kerangka Teori Penelitian .....	40
<b>Diagram 2.</b> Kerangka Konsep Penelitian .....	41
<b>Diagram 3.</b> Alur Penelitian Observasional Analitik .....	57
<b>Diagram 4.</b> Alur Penelitian <i>Systematic Review</i> ( <i>PRISMA flowchart</i> )...	58
<b>Diagram 5.</b> PRISMA Model Pemilihan Literatur .....	80

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 1.</b> Klasifikasi CAD-RADS .....	31
<b>Tabel 2.</b> Uraian Komponen PICO .....	50
<b>Tabel 3.</b> Karakteristik Subjek Penelitian .....	66
<b>Tabel 4.</b> Analisis Univariat Variabel Independen .....	68
<b>Tabel 5.</b> Karakteristik Stenosis Arteri Koroner .....	70
<b>Tabel 6.</b> Analisis Korelasi Kadar IL-6 Saliva dan Rasio Leukosit dengan Derajat Stenosis Arteri Koroner .....	71
<b>Tabel 7.</b> Analisis Hubungan IL-6 Saliva dan Rasio Leukosit dengan Jumlah Lesi Stenosis Arteri Koroner .....	72
<b>Tabel 8.</b> Analisis Hubungan IL-6 Saliva dan Rasio Leukosit dengan Derajat Reduksi Lumen Stenosis Arteri Koroner .....	75
<b>Tabel 9.</b> Analisis <i>Post Hoc</i> Perbandingan Rerata PLR Antarkelompok	76
<b>Tabel 10.</b> Karakteristik Dasar Penelitian dan Partisipan .....	79
<b>Tabel 11.</b> Derajat Stenosis Arteri Koroner pada Penyakit Jantung Koroner dengan/tanpa Kelompok Kontrol .....	85
<b>Tabel 12.</b> Data Uji Statistik <i>Study Factor</i> IL-6 .....	92
<b>Tabel 13.</b> Data Statistik <i>Study Factor Neutrophil/Lymphocyte Ratio</i> (NLR) .....	85
<b>Tabel 14.</b> Data Statistik <i>Study Factor Monocyte/Lymphocyte Rasio</i> (MLR) .....	99
<b>Tabel 15.</b> Data Statistik <i>Study Factor Platelet/Lymphocyte Rasio</i> (PLR).....	101
<b>Tabel 16.</b> <i>Pooling Odds Ratio</i> pada Derajat Keparahan Lesi Arteri Coronaria antara Stenosis Berat dan Ringan/Sedang .....	104
<b>Tabel 17.</b> Strategi Pencarian Literatur .....	133

<b>Tabel 18.</b> Skrining Eligibilitas Penelitian .....	143
<b>Tabel 19.</b> Penilaian Risiko Bias Studi Kasus Kontrol .....	148
<b>Tabel 20.</b> Penilaian Risiko Bias Studi Potong Lintang dan <i>Cohort</i> .....	148

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang**

Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab kematian pertama di dunia, sekitar 17.9 juta kematian per tahun dan diperkirakan semakin meningkat, dengan tiga perempat kematian tersebut terjadi di negara dengan pendapatan rendah dan menengah, termasuk Indonesia. Penyakit kardiovaskular mencakup gangguan pada jantung dan pembuluh darah, termasuk penyakit jantung koroner (WHO, 2017) dengan lebih 60 persen kejadian penyakit ini terjadi di negara berkembang. Penyakit jantung koroner ini menurun pada negara maju tetapi meningkat pada negara berkembang sebagian besar karena peningkatan usia, urbanisasi, dan perubahan gaya hidup (WHO, 2019b). Negara-negara asia tenggara juga menghadapi epidemi penyakit kronik tidak menular yang bertanggung jawab terhadap 60% kematian di wilayah ini (Dans *et al.*, 2011).

Di Indonesia, prevalensi penyakit jantung menurut diagnosis dokter pada penduduk semua umur sebesar 1.5%, angka yang sama dengan prevalensi penyakit ini di Sulawesi Selatan. Berdasarkan pekerjaan, prevalensi penderita penyakit jantung di Indonesia mayoritas merupakan PNS/TNI/Polri/ BUMN/BUMD sebesar 2.7% (Kemenkes RI, 2018). Di negara berkembang dengan angka kematian tinggi, termasuk Indonesia, faktor risiko kardiovaskular utama mencakup tekanan darah tinggi, merokok

tembakau, kolesterol tinggi, alkoholisme, obesitas, diet, dan juga diabetes (WHO, 2019c, 2019d). Di Indonesia, prevalensi faktor risiko tekanan darah tinggi, merokok, obesitas, dan diabetes juga cukup besar dan mengalami peningkatan dibanding data tahun 2013 yakni sebesar 34.1%, 9.1%, 21.8%, dan 2.0% secara berurutan (Kemenkes RI, 2018). Sementara itu, faktor genetik berperan pada kematian 80-90% penderita penyakit jantung koroner dengan satu atau lebih faktor risiko utama yang dipengaruhi oleh gaya hidup (WHO, 2019a). Penelitian kohort pada tahun 2015 juga menunjukkan adanya hubungan positif antara diabetes mellitus tipe II dengan infark miokard non-fatal (Shah *et al.*, 2015) sebagai salah satu bentuk dari penyakit aterosklerosis kardiovaskular (ASCVD) (American Diabetes Association, 2016).

Penyakit jantung koroner (PJK) adalah penyakit yang disebabkan oleh penimbunan plak, substansi berlemak, di dalam arteri coronaria jantung. Penimbunan ini dapat menyumbat baik secara parsial maupun total lumen pembuluh darah jantung (NIH, 2019). Penimbunan plak di dinding arteri ini disebut sebagai aterosklerosis (American Heart Association, 2019). PJK merupakan proporsi terbesar dari seluruh penyakit kardiovaskular dengan faktor risiko utamanya merupakan enam penyebab dasar kematian utama di dunia (Wong, 2014). Pada seluruh pasien diabetes, faktor risiko kardiovaskular terdiri dari dislipidemia, hipertensi, merokok, riwayat keluarga dengan penyakit koroner prematur, dan adanya albuminuria (American Diabetes Association, 2016).

Penyakit jantung koroner telah dimulai sejak bertahun-tahun

sebelum munculnya keluhan akibat pembentukan plak aterosklerosis. Penimbunan plak berlemak terjadi sebagai reaksi inflamasi derajat rendah pada tunika intima arteri sedang yang dipercepat oleh faktor risiko yang ada. Proses inflamasi yang terjadi kemudian menyebabkan penebalan bertahap pada lapisan dalam arteri coronaria dan semakin lama semakin mengecilkan lumen pembuluh darah dengan derajat yang berbeda-beda (Ambrose and Singh, 2015). Sebagai akibatnya akan terbentuk aterosklerosis sebagai penyakit inflamasi kronik yang dipicu oleh respon inflamasi akibat penimbunan lemak di dinding arteri (Bobryshev *et al.*, 2016). Aterosklerosis ini terbentuk akibat reaksi kompleks antara endotel vaskular dan sel-sel imun dimana perkembangan plak ini dihubungkan dengan inflamasi vaskular yang terjadi (Reiss, Siegart and de Leon, 2017).

Deposit lemak ke dalam arteri merupakan penentu utama dalam inisiasi dan perkembangan penyakit kardiovaskular aterosklerosis (FERENCE *et al.*, 2017). Sebagai respon normal imunitas alamiah, adanya benda asing di arteri akan memicu makrofag jaringan di subendotel tunika intima berdiferensiasi untuk melakukan proses fagositosis (Bobryshev *et al.*, 2016) juga sebagai usaha untuk mencegah adanya kerusakan lanjutan dan menginisiasi perbaikan jaringan (Tabas, 2016). Selain itu, perekrutan leukosit juga terjadi untuk menambah respon inflamasi yang terjadi. Proses fagositosis ini memicu akumulasi sel busa yang berkontribusi terhadap deposit lemak dan pengembangan plak aterosklerosis (Bobryshev *et al.*, 2016). Sel-sel inflamasi tersebut bersama dengan proliferasi sel otot polos dan matriks ekstraseluler memicu pembentukan lesi subendotel atau plak.

Ketika lesi menjadi berkembang progresif dan menyumbat lumen maka akan timbul keluhan seperti *unstable angina pectoris*, infark miokard, kematian jantung tiba-tiba, hingga kematian (Tabas, 2016).

Pada kondisi inflamasi kronik, makrofag yang telah melakukan fagositosis lipoprotein ini mengalami penurunan kemampuan bermigrasi sehingga resolusi inflamasi tidak terjadi dan menyebabkan plak aterosklerosis makin berkembang. Sitokin proinflamasi seperti IL-1, IL-6, IL-8, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  (Tyagi *et al.*, 2018), serta kemokin, dan spesies oksigen reaktif disekresi oleh makrofag tersebut sebagai bentuk respon inflamasi lokal. Pada akhirnya, pembentukan plak disebabkan oleh pembentukan inti nekrosis akibat kematian makrofag dan respon inflamasi lainnya (Bobryshev *et al.*, 2016).

Komponen biologis plak koroner bergantung pada mekanisme terbentuknya plak aterosklerosis dan berhubungan dengan berbagai mediator inflamasi dan efek metabolisme lainnya (Caselli *et al.*, 2015). Interleukin-6 (IL-6) merupakan salah satu mediator inflamasi, sitokin, yang memiliki efek pleiotropic. Efek antiinflamasi dan proinflamasi dapat ditunjukkan oleh IL-6 tergantung dari tipe jejas dan lokasi organ atau sel target kerjanya. (Reiss, Siegart and de Leon, 2017). Efek antiinflamasi IL-6 cenderung bersifat protektif pada respon inflamasi akut, sedangkan pada respon inflamasi kronik dimana sinyal jangka panjang terhadap sitokin ini menyebabkan inflamasi patogenik dan berhubungan dengan fibrosis dan inflamasi kronik (Fontes, Rose and Čiháková, 2015).

IL-6 awalnya dikenal sebagai faktor 2 stimulasi sel B yang

meningkatkan sintesis imunoglobulin melalui aktivasi sel B. IL-6 merupakan sitokin proinflamasi dan sitokin immunoregulator yang berperan dalam pertahanan tubuh terhadap infeksi dan kerusakan jaringan, dimana sintesis IL-6 persisten dapat menyebabkan perkembangan berbagai penyakit. Pada kondisi noninfeksi, IL-6 diproduksi akibat stimulasi pada *Toll Like Receptors* (TLRs) yang mengidentifikasi adanya *damaged associated molecular patterns* (DAMPs) pada sel yang rusak/mati. IL-6 ini dapat diproduksi oleh hampir seluruh sel imun, yakni sel dendritik, sel T dan B, neutrofil, sel mast, fibroblast, sel synovial, keratinosit, endotel, sel stroma, sel mesangial, sel glia, neuron, kondrosit, osteoblast, sel otot polos, adiposit, dan sel lainnya termasuk sel tumor (Kishimoto *et al.*, 2014). IL-6 juga menjadi sitokin yang terlibat dalam proses pembentukan aterosklerosis dan penanda kerusakan endotel vaskular (Dobrucka-głowacka *et al.*, 2018).

Dari beberapa penelitian ditemukan bahwa konsentrasi IL-6 dalam plasma berhubungan dengan derajat keparahan dan perkembangan plak arteri karotis (Kosaka *et al.*, 2014), kejadian PJK dan indikator peningkatan risiko PJK (Gerin *et al.*, 2017), serta risiko independen konvensional PJK dengan pola log linear (*hazard ratio* 1.37) (Kaptoge *et al.*, 2014). Penelitian lain di Swiss juga didapatkan bahwa IL-6 berhubungan dengan derajat PJK secara fungsional melalui angiografi koroner, tetapi dengan penggunaan klinis yang terbatas serta akurasi sedang akibat kurangnya kontrol variabel antara penyakit inflamasi lainnya. Pasien yang diduga dengan PJK fungsional disertai peningkatan konsentrasi IL-6 secara substansial mengalami peningkatan risiko kematian kardiovaskular dan semua

penyebab kematian selama masa *follow-up* jangka panjang (Walter *et al.*, 2018). Penelitian lainnya di Brazil (M. V. Wainstein *et al.*, 2017) juga didapatkan bahwa peningkatan IL-6 >1pg/mL pada populasi risiko kardiovaskular menengah (ASCVD) sangat prediktif terhadap PJK dari hasil angiografi koroner dan berguna menjadi biomarker PJK dengan risiko menengah dan mungkin juga risiko tinggi.

Saat ini, diagnosis dini terhadap penyakit terutama PJK stabil sangat penting dilakukan untuk mencegah komplikasi serangan jantung yang berujung kematian. Selama bertahun-tahun, perubahan genetika yang terjadi dalam tubuh akibat proses penyakit diketahui dapat dideteksi melalui darah, cairan serebrospinal, dan juga urine. Akan tetapi, terdapat beberapa masalah seperti biomarker penyakit tertentu yang masih minim serta metode pengumpulan sampel yang kurang nyaman. Saliva kemudian muncul sebagai salah satu alat diagnostik potensial selama dekade terakhir untuk menganalisis biomolekul yang representatif dari darah (Javaid *et al.*, 2016). Sebagai alat diagnostik, saliva memiliki kelebihan dibandingkan serum karena non-invasif, lebih hemat biaya dalam skrining populasi besar, risiko infeksi minimal selama pengumpulan sampel, dan aplikatif pada pasien-pasien kurang kooperatif dengan pengambilan darah (Pfaffe *et al.*, 2011).

Pada penelitian tahun 2013 didapatkan bahwa biomarker saliva memiliki potensi untuk digunakan sebagai alat skrining dan menjadi marker pada peningkatan inflamasi sistemik (Rathnayake *et al.*, 2013). Suatu studi tentang biomarker saliva juga menunjukkan adanya korelasi antara IL-6

serum dan saliva dengan status fungsional pasien gagal jantung (Dekker *et al.*, 2016).

Sebagaimana diketahui bahwa penyebab dasar penyakit jantung koroner merupakan akibat reaksi inflamasi, hampir semua komponen seluler darah tentunya sangat terlibat dalam proses aterosklerosis yang terjadi (Madjid and Fatemi, 2013). Beberapa studi telah menunjukkan adanya peningkatan rasio neutrofil-limfosit pada kolateralisasi koroner yang buruk (Akın *et al.*, 2015), peningkatan rerata volume platelet (mean platelet volume—MPV) dan lebar distribusi platelet (platelet distribution width—PDV) pada kejadian STEMI (Alvitigala *et al.*, 2018), serta peningkatan seluruh subtipe sel darah putih menjadi predictor pada luaran sindrom koroner akut dan intervensi koroner perkutaneus (Kounis *et al.*, 2015).

Oleh karena itu, diperlukan penelitian lanjutan pada penderita penyakit jantung koroner yang menjalani angiografi koroner untuk melihat korelasi kadar IL-6 dalam salivanya serta rasio leukosit sebagai prediktor derajat stenosis arteri koroner pada penderita penyakit jantung koroner.

## **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang masalah tersebut di atas, maka dirumuskan masalah yakni, “Apakah terdapat korelasi antara kadar IL-6 saliva dan profil hematologi sebagai prediktor derajat stenosis arteri koroner penderita penyakit jantung koroner?”.

## **C. Tujuan Penelitian**

### **1. Tujuan Umum**

Mengetahui adanya korelasi kadar IL-6 saliva dan profil hematologi sebagai prediktor derajat stenosis arteri koroner penderita penyakit jantung koroner.

### **2. Tujuan Khusus**

- a. Mengetahui kadar IL-6 dalam saliva pada penderita penyakit jantung koroner
- b. Mengetahui profil hematologi pada penderita penyakit jantung koroner
- c. Mengetahui derajat dan keparahan stenosis pada penderita penyakit jantung koroner
- d. Mengetahui adanya korelasi kadar IL-6 saliva dan rasio leukosit dengan derajat stenosis arteri koroner penderita penyakit jantung koroner
- e. Mengetahui adanya hubungan kadar IL-6 saliva dan rasio leukosit dengan keparahan stenosis arteri koroner penderita penyakit jantung koroner
- f. Mengetahui adanya hubungan kadar IL-6 saliva dan rasio leukosit dengan jumlah lesi stenosis arteri koroner penderita penyakit jantung koroner
- g. Menyoroti penggunaan IL-6 dan rasio leukosit sebagai prediktor derajat stenosis arteri koroner penderita penyakit jantung koroner.

## **D. Manfaat Penelitian**

### **1. Manfaat Pengembangan Ilmu**

Memberikan gambaran serta menambah pengetahuan dan pemahaman mengenai perubahan kadar IL-6 saliva dan profil hematologi pada penderita penyakit jantung koroner. Penelitian ini juga menjadi pengalaman berharga bagi peneliti dalam memperluas wawasan keilmuan dan menjadi sarana pengembangan diri.

### **2. Manfaat Praktis**

Memberikan bahan kajian tambahan mengenai deteksi biomarker dini noninvasif dan invasif terhadap derajat stenosis koroner pada penderita penyakit jantung koroner.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Penyakit Jantung Koroner**

Penyakit jantung koroner (PJK) adalah istilah umum untuk penimbunan plak pada arteri jantung yang dapat menyebabkan serangan jantung (American Heart Association, 2015). Pada penyakit jantung koroner ditemukan adanya penyempitan atau blokade arteri yang menyuplai oksigen dan nutrisi ke jantung. Penyempitan ini dapat disebabkan oleh aterosklerosis yakni akumulasi zat lemak pada bagian dalam arteri yang menyebabkan keterbatasan aliran darah ke jantung (PAPDI, 2015). Istilah PJK sering digunakan secara bergantian dengan penyakit arteri koroner (CAD – Coronary Artery Disease). Pada dasarnya, penyakit jantung koroner merupakan akibat dari penyakit arteri koroner (American Heart Association, 2015).

Pada CAD, plak awalnya berkembang di dalam dinding arteri koroner hingga aliran darah otot jantung mulai terbatas. Hal ini kemudian akan menyebabkan iskemia. Kondisi ini dapat bersifat kronik dimana semakin lama arteri koroner menjadi menyempit dan mengurangi suplai darah ke jaringan otot. Namun, kondisi ini juga dapat bersifat akut akibat pecahnya plak dan pembentukan trombus atau bekuan darah secara tiba-tiba (American Heart Association, 2015).

Penyakit jantung koroner stabil umumnya dicirikan dengan episode ketidakseimbangan *supply and demand* secara reversibel yang terkait dengan iskemia atau hipoksia jaringan, yang biasanya dipicu oleh latihan, emosi, atau stres lainnya, tetapi dapat terjadi secara spontan. Episode iskemia ini seringnya dihubungkan dengan rasa tidak nyaman di dada—angina pectoris (Romeo *et al.*, 2014).

Angina pektoris digambarkan sebagai nyeri, rasa terbakar, atau rasa tertekan kadang juga digambarkan sebagai rasa tercekik atau terhimpit. Kadang-kadang tidak dirasakan di dada melainkan di leher, rahang bawah, bahu, atau di ulu hati. Angina ini dapat disertai dengan kesulitan bernapas dan gejala-gejala kurang spesifik lainnya seperti mual, gelisah, bahkan pingsan. Serangannya tidak berhubungan dengan perubahan posisi badan atau tarik napas (Kabo, 2010; Romeo *et al.*, 2014).

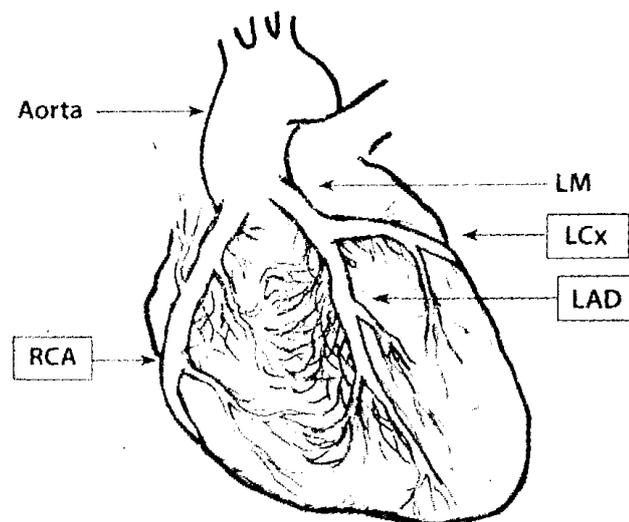
Gejala penyakit jantung koroner ini dapat berbeda antara individu satu dengan yang lainnya meskipun memiliki tipe PJK yang sama. Akan tetapi, banyak penderita PJK bersifat asimtomatik dan tidak menyadarinya sampai mengalami serangan jantung atau henti jantung secara tiba-tiba (NIH, 2019). Variasi keluhan juga bergantung pada derajat aliran dalam arteri koroner. Bila koroner masih mencukupi kebutuhan jaringan, tak akan timbul keluhan atau manifestasi klinis (Kusmana and Hanafi, 2004).

## **1. Anatomi Koroner**

Jantung merupakan organ dengan aktivitas metabolik dan konsumsi oksigen yang tinggi. Kebutuhan oksigen ini dipenuhi oleh arteri coronaria.

Arteri coronaria ini dapat diklasifikasikan menjadi pembuluh darah epikardial dan intramuskular. Pembuluh darah epikardial—dengan lokasi lebih dangkal dan besar—berfungsi sebagai saluran (*conductor*) aliran darah ke jaringan yang dalam—miokardium—yang memiliki vaskular yang lebih kecil. (Rahman and Yugo, 2017; Rehman and Rehman, 2019).

Tiga pembuluh darah koroner utama (Gambar 1) yakni arteri coronaria dextra (RCA) serta arteri coronaria sinistra (*Left Main—LM*) yang bercabang menjadi arteri coronaria sinistra ramus circumflexus (*Left Circumflex—LCx*) dan ramus interventrikularis anterior (*Left Anterior Descending—LAD*) yang kemudian berjalan di epicardium dan menembus miokardium hingga subendokardium sebagai kapiler dan arteriol (Kabo, 2010; Sobotta, 2010). Vaskularisasi ini berperan dalam menunjang metabolisme aerobik miosit untuk berkontraksi dan berelaksasi dengan ekstraksi maksimal oksigen saat basal (Rahman and Yugo, 2017).



**Gambar 1.** Arteri Koroner dan Saluran Anastomosis atau Kolateral (Kabo, 2010)

Aliran koroner dalam keadaan istirahat yakni sekitar 5% dari *cardiac output* ( $\pm 225$ -250ml/menit) dan 60-70% oksigen yang dibawa hemoglobin diekstraksi ke jaringan miokard. Dibandingkan jaringan lain yang mengekstraksi 20% dari oksigen yang dibawa, sirkulasi koroner merupakan ekstraksi jaringan yang terbesar dalam tubuh (Rahman and Yugo, 2017).

Hal yang berbeda dari jaringan lain terjadi pada aliran koroner yakni puncak aliran darah terjadi pada fase diastole. Hal ini disebabkan oleh penekanan koroner oleh otot miokardium selama fase sistol. Ketika terjadi diastole, penekanan ini akan menghilang sehingga aliran darah koroner kembali normal. Oleh karena itu, peningkatan frekuensi jantung akan menurunkan efisiensi perfusi miokard akibat penurunan waktu diastole (Rehman and Rehman, 2019).

Arteri koroner merupakan *end-arteries* fungsional sehingga bila terjadi oklusi total, maka miokard yang disuplai oleh arteri tersebut akan mengalami iskemia/infark akibat hambatan pada aliran darahnya (Faiz and Moffat, 2002). Kontraksi miokard dan fungsi jantung berhubungan langsung dengan keseimbangan antara suplai dan permintaan oksigen miokard. Ketidakseimbangan antara suplai dan permintaan ini akan menyebabkan iskemia jantung. Ketika terjadi obstruksi akut, maka aliran darah ke jantung akan terhenti dan menyebabkan gangguan fungsi sistolik dan diastolik yang berakibat pada penurunan tekanan darah. Penurunan tekanan darah akan semakin memperberat iskemik yang terjadi (Rahman and Yugo, 2017).

## 2. Faktor Risiko

Terdapat banyak faktor risiko tradisional untuk penyakit jantung koroner, seperti kolesterol HDL rendah, kolesterol LDL tinggi, hipertensi, riwayat keluarga, diabetes, merokok, wanita pascamenopaus, dan usia >45 tahun pada laki-laki (American Heart Association, 2015). Faktor risiko tersebut kemudian digolongkan menjadi menjadi faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi dan yang dapat dimodifikasi. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi yakni usia (meningkat dengan usia), ras, riwayat keluarga, riwayat penyakit jantung koroner sebelumnya, dan jenis kelamin (terutama laki-laki). Faktor risiko yang dapat dimodifikasi seperti tekanan darah tinggi, kolesterol darah tinggi, merokok, *overweight* atau obesitas, diabetes mellitus, kurang aktivitas fisik, diet tidak sehat, serta stress (Hajar, 2017).

### a. Hipertensi

Berdasarkan *Framingham Heart Study*, peningkatan tekanan darah ditemukan berhubungan dengan risiko penyakit kardiovaskular termasuk adanya *isolated systolic hypertension* sebagai prediktor yang kuat. Bersama dengan studi yang telah dilakukan lainnya, tekanan darah baik sistol maupun diastole memiliki efek yang berkelanjutan, independent, bertingkat, dan berhubungan positif dengan luaran kardiovaskular. Setiap peningkatan 20mmHg sistol atau 10mmHg diastole pada usia 40-70 dapat melipatgandakan risiko penyakit kardiovaskular. Selain itu, penggunaan obat antihipertensi pada uji klinis ditemukan menurunkan risiko stroke, infark miokard, dan gagal jantung (O'Donnell and Elosua, 2008).

Resistensi arteriol dipercaya berperan dalam patogenesis tekanan darah tinggi. Tekanan darah tinggi dipicu oleh perubahan yang timbul akibat respon peningkatan tekanan intravaskular, baik secara struktural maupun fungsional. Perubahan ini dapat berupa penebalan dan remodeling tunika media akibat proliferasi sel otot polos vaskular, peningkatan jaringan ikat sehingga terjadi penurunan distensibilitas arteriol, pengecilan lumen vaskular disertai dengan peningkatan sensitivitas vaskular terhadap vasokonstriktor. Pelepasan vasozeptida oleh endotel vaskular untuk mengatur tonus vaskular juga akan terganggu sehingga mengganggu vasodilatasi. Kerusakan jaringan vaskular juga berefek pada membran ion transporter sehingga dapat menyebabkan peningkatan kalsium intrasel yang berefek pada vasokonstriksi otot polos vaskular (Soenarta and Widyantoro, 2017).

#### b. Dislipidemia

Pada tahun 1953, hubungan antara kadar kolesterol dengan mortalitas penyakit jantung koroner ditemukan pada berbagai populasi, baik pada manusia maupun hewan. Hubungan ini juga dikonfirmasi oleh studi epidemiologis yang menunjukkan hubungan yang kuat antara kadar total kolesterol dengan risiko kardiovaskular (Hajar, 2017).

Lipid merupakan bahan penting dalam tubuh. Lipid beredar dalam tubuh dalam bentuk sterol yakni fosfolipid, trigliserida yang beredar dalam bentuk lipoprotein. Akumulasi lipid tersebut memainkan peran penting pada penyebab aterosklerosis. Berkurangnya atau hilangnya kemampuan klirens kolesterol LDL plasma oleh reseptor LDL berakibat pada

hiperkolesterolemia. Kolesterol LDL ini kemudian akan menembus tunika intima vaskular dan menumpuk sehingga memicu proses insudasi lemak, inflamasi intima, dan reaksi inflamasi endotel (Santoso, 2017). Proses inflamasi tersebut akan memicu inisiasi aterosklerosis yang ditemukan sebagai penyebab gangguan aliran darah ketika terjadi peningkatan kebutuhan jaringan atau organ (Sunu, 2017).

c. Sindrom Metabolik, Resistensi Insulin, dan Diabetes

Kejadian penyakit koroner pada individu dengan diabetes mellitus tipe 2 telah diketahui cukup tinggi sejak lebih dari seabad yang lalu dan menjadi masalah kesehatan yang paling cepat berkembangannya di negara berkembang dan negara maju (Barengo *et al.*, 2017). Pada penderita penyakit jantung koroner dengan diabetes mellitus, volume atheroma yang terbentuk ditemukan lebih besar dibanding tanpa diabetes mellitus. Beberapa kondisi pada diabetes seperti hiperglikemia, resistensi insulin, serta inflamasi berkontribusi terhadap pembentukan atheroma hingga atherotrombosis (Low Wang *et al.*, 2016).

Obesitas memiliki banyak efek samping bagi kesehatan secara umum maupun pada sistem kardiovaskular. Diketahui dengan jelas bahwa obesitas memperburuk faktor risiko kardiovaskular lainnya seperti gangguan hemodinamik, perubahan struktur jantung, gangguan fungsi jantung, inflamasi sistemik, perubahan seluler di jaringan, serta gangguan neurohormonal (Lavie *et al.*, 2014). Obesitas merupakan faktor risiko independen dalam perkembangan penyakit jantung koroner. Faktor risiko ini dapat menjadi predisposisi terjadinya faktor risiko mayor PJK seperti

diabetes yang pada akhirnya akan meningkatkan progresivitas perkembangan PJK (Ades and Savage, 2017). Akan tetapi, risiko ini juga dapat dikaitkan dengan jenis obesitas yang terjadi yakni risiko kardiovaskular yang lebih rendah pada obesitas tipe *gynoid* (bentuk pir) dibanding obesitas tipe android (bentuk apel) (Ambari, 2017).

#### d. Aktivitas Fisik

Suatu studi menunjukkan bahwa aktivitas fisik yang reguler dan cukup berhubungan dengan kejadian obesitas yang rendah, hipertensi, dyslipidemia, dan diabetes mellitus yang merupakan faktor risiko pada penyakit jantung koroner. Kurangnya aktivitas fisik dapat meningkatkan mortalitas akibat kardiovaskular dan penyakit lainnya melalui risiko di atas (Winzer, Woitek and Linke, 2018).

#### e. Merokok

Sekitar 1 milyar orang dewasa merokok dengan prevalensi yang tinggi pada negara berkembang. Suatu studi menunjukkan bahwa dengan merokok 1 batang per hari cukup memberikan risiko perkembangan penyakit jantung koroner dan stroke setengah kali dibanding perokok dengan 20 batang per hari. Tidak ada tingkat batasan minimal merokok yang aman bagi penyakit kardiovaskular (Hackshaw *et al.*, 2018).

Merokok berkontribusi terhadap terjadinya aterotrombosis dengan meningkatkan oksidasi kolesterol LDL dan merusak vasodilatasi arteri koroner. Selain itu, merokok juga mengganggu sistem hemostatis dan inflamasi melalui peningkatan CRP, ICAM-1, fibrinogen, dan homosistein (Ambari, 2017).

### 3. Patogenesis Aterosklerosis

Aterosklerosis dicirikan sebagai lesi pada tunika intima yang disebut *atheroma* yang perkembangannya menuju ke lumen intravaskular dan dapat ruptur menjadi thrombus. Lesi ini memiliki inti lipid yang lunak (terdiri dari kolesterol, kolesterol ester, sel busa, dan debris nekrotik) yang diselubungi oleh *fibrous cap* (Kumar, Abbas and Aster, 2018). Aterosklerosis adalah kondisi inflamasi kronik yang ditandai dengan aktivitas imunologis yang intens. Pembentukan plak aterosklerosis ditandai dengan adanya akumulasi lipid, inflamasi lokal, proliferasi sel otot polos, apoptosis sel, nekrosis, fibrosis serta melibatkan respon inflamasi kronis yang diinisiasi oleh aktivasi sel inflamasi (Wu *et al.*, 2017).

#### a. Akumulasi Lipid Ekstraseluler

Lipid dimetabolisme melalui jalan eksogen dan endogen. Jalur eksogen dimulai dari sintesis dan sekresi kilomikron melalui usus. Kilomikron terdiri dari apolipoprotein (Apo) B-48, C-II, dan E. Apo C-II penting sebagai kofaktor esensial pengangkutan asam lemak oleh lipoprotein lipase (LPL) menuju jaringan adiposa. Setelah aktivitas LPL, sisa kilomikron relatif meningkat dalam kolesterol akibat hilangnya triasilgliserol, dan kemudian diabsorpsi ke dalam hepar melalui Apo E (Santoso, 2017). Jalur endogen dimulai dengan sintesis partikel VLDL (very low density lipoprotein), yang kaya akan trigliserida dan mengandung Apo-B100, C-II, dan E. Setelah pelepasan trigliserida ke jaringan lemak, sisa VLDL dimetabolisme menjadi LDL yang mengangkut kolesterol ester dan sedikit trigliserida. (Wu *et al.*, 2017).

Endotel vaskular yang terletak pada daerah percabangan dan perlekukan arteri coronaria rentan terhadap penetrasi partikel lipoprotein darah yang berakumulasi ke dalam lapisan subendotel kaya proteoglikan tunika intima arteri (Bobryshev *et al.*, 2016). Retensi dan akumulasi lipoprotein yang mengandung kolesterol apoB dalam tunika intima arteri di lokasi predileksi ini penting dalam inisiasi pembentukan plak. LDL dan lipoprotein terutama yang mengandung apo-B lainnya dengan diameter <70nm [termasuk VLDL, IDL, dan Lp (a)] secara efisien masuk dan keluar dari tunika intima arteri. Partikel LDL berlebih ini kemudian memasuki *barrier* endotel vaskular dan terdeposisi dalam matriks ekstraselular dari spasiun subendotel melalui ikatan Apo B-100 dengan proteoglikan. Retensi LDL dalam dinding pembuluh darah ini dianggap sebagai tahap pertama patogenesis aterosklerosis (Wu *et al.*, 2017).

b. Modifikasi dan Oksidasi *Low Density Lipoprotein* (LDL) terkait Rekrutmen dan Retensi Leukosit

Tahap kedua patogenesis aterosklerosis dimulai dengan oksidasi LDL subendotel oleh sel yang berada di dalam pembuluh darah yang memicu produksi sel vaskular oleh *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1) dan *macrophage colony stimulating factors* (M-CSFs) (Santoso, 2017). Pada kondisi merokok, hipertensi, hiperglikemia, dan hyperlipidemia, produksi *reactive oxygen species* (ROS) meningkat dan melebihi respon antioksidan endogen. Stress oksidatif kemudian meningkatkan oksidasi LDL dan mengganggu fungsi endotel. Pada awalnya, komponen lipid bereaksi dengan ROS yang menghasilkan banyak produk oksidasi lipid.

Produk oksidasi lipid, seperti lisofosfolipid, akan merusak jaringan bersama dengan protein Apo B. Apo B dioksidasi dan menyebabkan perubahan rantai samping asam amino melalui pemutusan ikatan peptida. Setelah modifikasi Apo B, LDL teroksidasi (ox-LDL) menjadi ligan reseptor scavenger. Retensi ox-LDL kemudian dikenali oleh dua reseptor scavenger utama pada makrofag, yakni reseptor scavenger kelas A (SR) AI/II dan kelas B (CD36). SRAI/II mengenali modifikasi protein Apo B pada ox-LDL dan fosfolipid teroksidasi dikenali oleh CD36. Pengenalan ini kemudian memicu respon imun alamiah dimana makrofag diaktifkan dengan memfagositosis ox-LDL dan membentuk *foam cell* (sel busa) (Wu *et al.*, 2017).

Selain itu, ox-LDL juga memicu kondisi proinflamasi melalui *lectin-like oxidized LDL receptor-1* (LOX-1). Adanya aktivitas modifikasi ox-LDL ini menstimulasi peningkatan perekrutan sel-sel proinflamasi termasuk monosit ke daerah subendotel melalui ekspresi *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1) dan *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1) (Wu *et al.*, 2017) termasuk P-selektin yang diekspresikan oleh endotel yang melapisi atheroma yang telah terbentuk (Sunu, 2017). Sel-sel inflamasi tersebut melepaskan MCP-1 untuk mengaktifkan leukosit dan merangsang proliferasi sel otot polos vaskular. Monosit yang masuk ke jaringan subendotel kemudian berdiferensiasi menjadi makrofag dan meningkatkan fungsi fagositosis dengan ekspresi SRAI/II, SRBI, CD36, LOX-1 dan *TLRs* (Toll Like Receptors) yang memicu akumulasi lipid. Makrofag juga turut menginduksi perkembangan inflamasi melalui interleukin (IL)-1 $\beta$ , tumor

necrosis factor (TNF), ROS, dan metalloprotease. Pada akhirnya bahwa retensi ox-LDL akan menyebabkan apoptosis sel busa dan makin berkembangnya inflamasi (Wu *et al.*, 2017).

Ox-LDL juga berperan pada ekspresi faktor pertumbuhan platelet dan sel otot polos melalui *platelet-derived growth factor* dan *fibroblast growth factor*. Proliferasi sel otot polos berkontribusi pada penebalan plak aterosklerosis dan pembentukan inti nekrosis. Aktivasi sitokin inflamasi dan keberadaan ox-LDL ini mempengaruhi remodeling matriks ekstrasel dan menyebabkan penipisan lesi oleh ekspresi *matrix metalloproteinase* (MMP)-1 dan MMP-9 (Wu *et al.*, 2017). Sel otot polos juga dapat menyintesis mediator vasoaktif dan inflamasi termasuk IL-6 dan TNF- $\alpha$  yang memicu proliferasi leukosit dan ekspresi LAM (leukocyte adhesion molecule) endothelial (Lilly, 2011).

Selama oksidasi LDL, reaksi pemotongan rantai  $\beta$  yang dimodulasi oleh ROS akan menyebabkan pembentukan produk akhir aldehyd, yang bersifat toksik dan menyebabkan cedera stress oksidatif pada dinding pembuluh darah. Respon stress ini kemudian menginduksi apoptosis sel otot polos melalui protein kinase p38 teraktivasi mitogen dan c-Jun-N-terminal kinase. Pada akhirnya, ikatan ox-LDL-CD36 juga menginduksi ekspresi selektin-P dan aktivasi integrin  $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$  pada trombosit yang kemudian menyebabkan agregasi trombosit dan aktivasi melalui jalur sinyal Src kinases dan Rho kinase. Aktivasi platelet ini memicu ekspresi LOX-1 untuk memediasi adhesi sel inflamasi ke sel endotel serta mempertahankan ekspresi pelepasan endothelin-1 (ET-1). Fungsi endotel terganggu seiring

dengan penurunan oksida nitrit (NO) dan peningkatan prostaglandin (Wu *et al.*, 2017).

c. Disfungsi Endotel dan Lingkungan Mikro

Endotel berperan penting pada pengaturan tonus, hemostasis, dan proses inflamasi pada jaringan vaskular. Pada kondisi normal, endotel sangat resisten terhadap rekrutmen leukosit. Ketika terjadi disfungsi endotel, leukosit dengan mudah melekat ke endotel dan masuk ke intima melalui *endothelial junction* atau menembus endotel melalui transitisis yang kemudian melanjutkan proses inflamasi lokal dengan fagositosis partikel lipoprotein tersebut (Santoso, 2017).

Disfungsi endotel ini menjadi tahap awal perkembangan aterosklerosis. Stress oksidatif yang terjadi di jaringan dapat menyebabkan kerusakan endotel yang mengaktifkan sitokin dan meningkatkan retensi LDL melalui jalur makrofag dengan reseptor scavenger. Disfungsi endotel kemudian mempercepat pembentukan oksigen reaktif (ROS) dan menginduksi inflamasi lokal (Wu *et al.*, 2017).

d. Peran Regulasi Mediator Imun

Perkembangan penelitian saat ini menunjukkan bahwa patogenesis aterosklerosis sangat erat kaitannya dengan proses inflamasi. Reaksi imunologis merupakan tanda awal proses aterosklerosis yang diawali dengan respon imun alamiah yang berkembang hingga tanpa adanya stimulasi antigen. Sistem imun sudah terbukti sebagai mediator dalam inisiasi awal dan perkembangan plak aterosklerosis (Santoso, 2017).

### 1) Barrier endotel

Imunitas alamiah merupakan tahap awal pertahanan tubuh terhadap patogen atau benda asing, salah satunya endotel (Santoso, 2017). Sel endotel membentuk *barrier* antara lumen dan dinding vaskular dengan aktivitas metaboliknya yang tinggi. Adanya rangsangan proatherogenik seperti diabetes, dyslipidemia, dan stress oksidatif dapat menginisiasi disfungsi endotel dan menyebabkan disfungsi vaskular yang akhirnya memicu perkembangan aterosklerosis. Rangsangan tersebut juga mengurangi stabilisasi taut interseluler antara sel endotel sehingga mengganggu *barrier* dan meningkatkan permeabilitas celah antarsel. Hal ini disebabkan karena rangsangan tersebut merusak fungsi mikrotubulus endotel melalui rekasi modifikasi kimia yang menyebabkan reorganisasi mikrotubulus endotel (Chistiakov, Orekhov and Bobryshev, 2015). Hal ini kemudian memudahkan migrasi transendotel sel imun dan deposisi LDL menuju ke intima yang menyebabkan inflamasi vaskular lokal (Mundi *et al.*, 2018).

### 2) Makrofag

Makrofag berperan penting dan secara aktif pada pembentukan lesi aterosklerosis melalui fagositosis lipoprotein yang berakhir pada peningkatan sejumlah sel busa yang mengandung lipid. Akumulasi sel busa ini kemudian berperan pada pembentukan plak aterosklerosis (Bobryshev *et al.*, 2016).

Respon inflamasi lokal yang terjadi pada jaringan pembuluh darah timbul akibat adanya fungsi fagositosis dari sel fagosit. Peran fagositosis

ini diperankan oleh *pluripotent pericyte-like cells* yang berada di dinding arteri serta hasil rekrutment leukosit (tipe monosit) (Bobryshev *et al.*, 2016). Diferensiasi monosit menjadi makrofag dibantu oleh mediator M-CSF menjadi makrofag M1 dan M2. Makrofag M1 berperan sebagai mediator inflamasi dengan menyekresikan sitokin proinflamasi seperti IL-1, IL-6, IL-12, IL-15, IL-18, MIF, and TNF- $\alpha$ . Di sisi lain, makrofag M2 berperan sebagai mediator antiinflamasi dengan mengatasi inflamasi plak melalui eferositosis dan pelepasan sitokin aktivasi Th2 yakni IL-4, IL-10, dan IL-13. Makrofag kemudian melakukan kerja pertahanan imunnya dengan memfagositosis endotoksin, sisa apoptosis, dan partikel LDL melalui molekul PRRs, termasuk TLRs dan SRs (Wu *et al.*, 2017).

Pada aterosklerosis, gangguan metabolisme lipid yang terganggu tersebut menyebabkan pembentukan sel busa. Apoptosis sel tersebut kemudian diinduksi oleh stress organel yakni retikulum endoplasma akibat bersihannya yang inefektif. Hal ini yang kemudian disebut nekrosis sel sekunder yang membentuk inti nekrotik. Makrofag yang disfungsi ini kemudian menurunkan sintesis kolagen dan mendegradasi matriks ekstraselular di sel otot polos pembuluh darah, terutama MMP-2 dan -9. Akibatnya, lesi di dalam tunika intika akan melemah dan dapat ruptur sehingga bahan trombogenik dapat terpapar ke cairan intravaskular dan memicu proses hemostasis melalui aktivitas trombosit (Wu *et al.*, 2017).

### 3) Sel Dendritik

Sel dendritik merupakan mediator yang menghubungkan imunitas alamiah dan imunitas adaptif. Pada fase awal pembentukan aterosklerosis,

migrasi dan adhesi sel ini meningkat ke jaringan akibat disfungsi endotel (Santoso, 2017). Setelah menjalankan aktivitas fagositiknya, sel menjadi matur dan mempresentasikan antigen kepada sel T baik di daerah infeksi maupun kembali ke jaringan limfoid serta merangsang produksi sitokin proinflamasi yakni IL-6, TNF dan IL-12, IL-23, dan GM-CSF (Wu *et al.*, 2017). Sel busa yang difagositosis oleh makrofag dan sel dendritik dan semakin berkembang ditambah ambilan lemak dan eferositosis akan membentuk sel busa-dendritik. Sel-sel inflamasi ini kemudian bermigrasi dari dinding vaskular untuk membersihkan debris apoptosis sel dan sel busa. Sel dendritik dan IFN turunan sel T menginduksi makrofag inflamasi, sel dendritik, dan sensitisasi sel T CD4+ (Maguire, Pearce and Xiao, 2019). Selain itu, ox-LDL menurunkan ekspresi CCR7 dan kecepatan migrasi sel dendritik. CCL-17 yang juga diproduksi kemudian menghambat regulasi sel-T. Siklus ini kemudian meningkatkan retensi sel busa, apoptosis, dan nekrosis (Wu *et al.*, 2017)

#### 4) Sel T

Mekanisme respon imun selanjutnya pada pembentukan aterosklerosis ini diperankan oleh imunitas adaptif melalui beberapa cara yakni interaksi makrofag/sel dendritik dengan sel T naif, pelepasan sitokin dari sel T, serta sekresi antibodi. Sel T yang terlibat dalam pathogenesis ini tampaknya diperankan oleh sel Thelper 1 dengan memproduksi IFN- $\gamma$  dan MMP yang banyak. Akibatnya, produksi jaringan kolagen menjadi berkurang disertai penipisan *fibrous cap* pada plak sehingga plak menjadi tidak stabil. Aktivitas IFN- $\gamma$  ini kemudian menstimulasi aktivitas APC

menjadi siklus tanpa henti terkait dengan respon sel Th1 (Santoso, 2017). Sel T naif sendiri terekrut ke dalam intima melalui ekspresi kemokin yang dihasilkan dari sel-sel imun yang terlibat pada imunitas alamiah dengan kata lain akibat inflamasi lokal dalam intima (Kumar, Abbas and Aster, 2018).

#### 5) Sel Imun Lainnya

Selain sel tersebut di atas, masih ada beberapa sel imun lain yang cukup berperan penting dalam pathogenesis aterosklerosis. Sel T CD8+ bertugas untuk menginduksi apoptosis sel melalui mekanisme sitotoksiknya. Sel NK mengenali antigen lipid melalui molekul CD1 yang kemudian menyekresi IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , granzyme, dan perforin untuk memicu apoptosis sel. Sel mast juga dapat berinteraksi dengan APC yang memicu produksi TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , dan IL-6. Pada lesi atherosclerosis, sel mast juga melepaskan tryptase, kimase, dan granulosit M-CSF yang menyebabkan destabilisasi plak dan peningkatan respon sel Th1 dan Th2 (Wu *et al.*, 2017).

Sebagai konsekuensi terjadinya kondisi inflamasi yang kronik, leukosit yang telah teraktivasi bersama dinding endotel melepaskan faktor pertumbuhan yang memicu proliferasi sel otot polos di tunika media dan sintesis matriks ekstraseluler. Kedua kejadian ini akan mengubah lesi *fatty streak* pada plak aterosklerosis menjadi semakin berkembang sebagai plak atheroma kompleks. Fatty streak merupakan garis-garis berlemak yang tampak pada lumen vaskular, berwarna kuning, datar, dan tidak menyebabkan gangguan aliran hemodinamik yang signifikan. Lesi ini

timbul sebagai akumulasi minimal dari makrofag yang telah menelan lipid dalam intima (Kumar, Abbas and Aster, 2018).

e. Ruptur Plak dan Aktivasi Platelet

Ketika kekuatan mekanis yang dimiliki *fibrous cap* tidak seimbang dengan gaya yang menyimpannya, maka plak aterosklerosis akan menjadi ruptur. Hal ini dimungkinkan terjadi karena kekuatan kolagen plak cukup lemah akibat proses metabolisme dan katalisis sehingga jumlah kolagen cukup berkurang, Metabolisme kolagen ini terganggu melalui penurunan sintesis kolagen akibat beberapa faktor, salah satunya IFN- $\gamma$  dari limfosit T. Makrofag aktif yang terkumulasi di bahu *cap* juga akan menyekresi MMP dan cathepsin yang memecah jaringan kolagen dan elastin pada plak. Terakhir, sel otot polos dan makrofag yang berapoptosis kemudian melepaskan *tissue factor* yang akan memicu aktivasi jalur hemostasis yang memicu thrombosis (Santoso, 2017).

Lokasi terbentuknya plak aterosklerosis ini dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti faktor genetik, imunitas, gambaran hemodinamik, hiperkolesterolemia, dan stress oksidatif. Lesi ini cenderung terjadi pada daerah dengan tingkat paparan *shear stress* yang rendah dengan pola aliran darah turbulen seperti daerah percabangan arteri carotis communis dan arteri coronaria sinistra. Hal ini disebabkan karena pada daerah dengan aliran darah laminar, endotel masih mampu mengeluarkan NO yang dapat memberikan efek antisklerotik dan antiinflamasi di jaringan lokal endotel (Sunu, 2017).

#### 4. Angiografi Koroner

Penyakit jantung koroner stabil didiagnosis dari evaluasi klinis pasien, termasuk identifikasi faktor risiko seperti dyslipidemia, hiperglikemia, atau faktor risiko biokimia lainnya serta pemeriksaan jantung spesifik seperti *uji stress* dan pencitraan koroner. Pemeriksaan tersebut dilakukan untuk mengonfirmasi adanya iskemia jantung, mengidentifikasi kondisi terkait lainnya, membantu penilaian stratifikasi risiko penyakit, serta mengevaluasi efikasi pengobatan (Romeo *et al.*, 2014).

Angiografi koroner didefinisikan sebagai metode visualisasi koroner dengan memasukkan kontras radiopaque dengan menggunakan kateter intravaskular khusus (Scanlon *et al.*, 2012). Sebagai awal tindakan ini, dilakukan kateterisasi jantung yakni tindakan memasukkan selang kecil (kateter) ke dalam pembuluh darah arteri dan/atau vena dan menelusurinya hingga ke jantung, pembuluh darah lainnya dan/ atau organ lain yang dituju dengan bantuan sinar-X (PERKI, 2018). Pemeriksaan ini dilakukan untuk mengidentifikasi anatomi koroner dan derajat obstruksi lumen arteri coronaria. Selain itu, pemeriksaan ini juga dapat digunakan sebagai bahan pertimbangan tindakan revaskularisasi serta keadaan dimana penyakit arteri koroner tidak dapat ditegakkan dengan pemeriksaan noninvasif lainnya (Scanlon *et al.*, 2012).

Pemeriksaan ini diindikasikan terutama pada penderita dengan kondisi sebagai berikut (Scanlon *et al.*, 2012).

- (1) Penyakit arteri koroner yang telah atau belum diketahui
  - a) Angina stabil (stable angina—SA)

- b) Nyeri dada nonspesifik
- c) Angina pectoris tidak stabil (unstable angina pectoris—UAP)
- d) Iskemia berulang pascarevaskularisasi
- e) Infark miokard akut (acute myocard infarc—AMI)

(2) Penyakit katup jantung

(3) Penyakit jantung bawaan/kongenital

(4) Gagal jantung kongestif (congestive heart failure—CHF)

(5) Kondisi lainnya, seperti kelainan pada aorta atau emboli paru

Dalam menilai anomali arteri koroner terkait derajat stenosisnya, perlu diperhatikan asal, perjalanan, dan posisinya dengan struktur penting di sekitarnya seperti ruang jantung, aorta, arteri pulmonal, dan septum interventrikuler. Kaliber dan kehalusan dinding lumen, variasi densitas bagian mural dan intralumen, serta adanya lesi aterosklerotik perlu diperhatikan dan dicatat posisinya. Untuk derajat stenosis, penilaian ini hanya dinilai pada pembuluh darah dengan diameter lebih dari 1.5mm. Penilaian ini dapat bersifat kualitatif dan kuantitatif. Secara kuantitatif, sistem pelaporan yang telah digunakan yakni CAD-RADS™ (Coronary Artery Disease-Reporting and Data System) yang telah disepakati oleh perhimpunan kardiolog dan radiolog di Amerika Serikat untuk pengklasifikasian hasil pemeriksaan angiografi koroner sebagai stratifikasi risiko terkait anjuran pemeriksaan atau tatalaksana lanjutan pada penyakit arteri koroner stabil dan penyakit jantung iskemik stabil. Berdasarkan koding klasifikasi tersebut, stenosis koroner digambarkan pada tabel 1 (Wicaksono *et al.*, 2017).

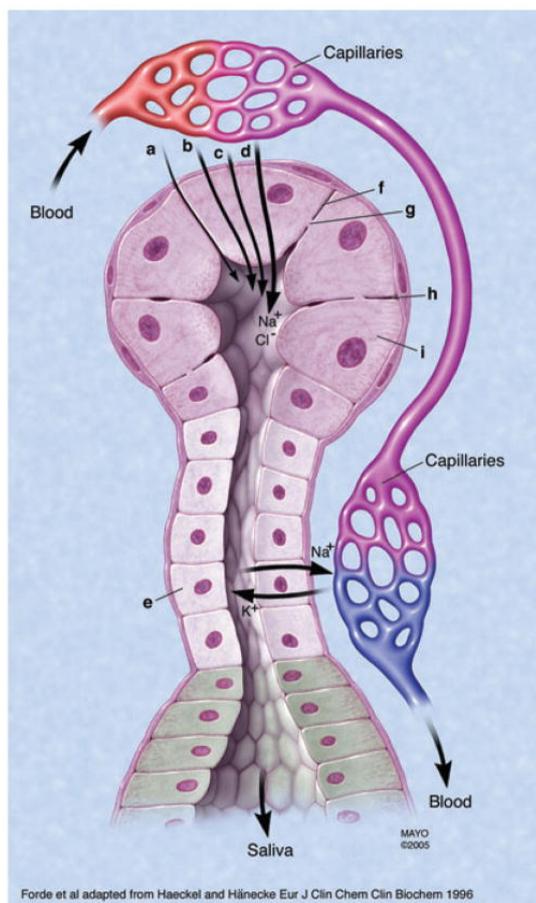
Selain itu, pedoman skoring yang digunakan di RSUP Dr Wahidin Sudirohusodo mengacu kepada Syntax Score, dengan skor koroner visual dengan reprodutifitas yang dapat diterima dengan kaitannya pada luaran 1 tahun setelah tindakan PCI (Serruys *et al.*, 2009). Akan tetapi, penekanan pada penggunaan sistem skoring ini lebih kepada gambaran anatomi vaskularisasi koroner untuk mendapatkan panduan berbasis bukti untuk memilih teknik revaskularisasi yang optimal (Primary Coronary Intervention atau Coronary Artery Bypass Graft). Skoring ini dinilai dengan memperhatikan dominasi koroner, jumlah lesi, keterlibatan segmen per lesi, total oklusi, *trifurcation*, *bifurcation*, *aorto-ostial* lesion, *severe tortuosity*, panjang lesi >20mm, derajat kalsifikasi, thrombus, dan keterlibatan pembuluh darah kecil/bersifat difus (Sianos, Morel and Kappetein, 2005).

Tabel 1. Klasifikasi CAD-RADS

	Stenosis maksimal	Interpretasi	Pemeriksaan lebih lanjut	Penatalaksanaan lebih lanjut
CAD-RADS 0	0% (tidak ada plak dan stenosis)	Terdokumentasi tidak ada PJK, PJK dapat disingkirkan	Tidak ada	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pertimbangkan sumber nyeri dada non-aterosklerosis</li> <li>- Berikan ketenangan pada pasien bahwa risiko untuk serangan jantung sangat kecil</li> </ul>
CAD-RADS 1	1-24% minimal stenosis atau plak tanpa stenosis	PJK non-obstruktif minimal	Tidak ada	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pertimbangkan sumber nyeri dada non-aterosklerosis</li> <li>- Pertimbangkan terapi preventif dan modifikasi faktor risiko</li> </ul>
CAD-RADS 2	25-49% stenosis ringan	PJK non-obstruktif ringan	Tidak ada	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pertimbangkan sumber nyeri dada non-aterosklerosis</li> <li>- Pertimbangkan terapi preventif dan modifikasi faktor risiko</li> </ul>
CAD-RADS 3	50-69% stenosis	Stenosis sedang	Pertimbangkan penilaian fungsional	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pertimbangkan farmakoterapi preventif dan anti-iskemik, sesuai gejala dan panduan</li> <li>- Pertimbangkan Revaskularisasi sesuai gejala dan hasil penilaian fungsional</li> </ul>
CAD-RADS 4	A 70-99% stenosis berat di 1-2 pembuluh Atau	Stenosis berat	Pertimbangkan angiografi koroner invasif atau penilaian fungsional	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pertimbangkan farmakoterapi preventif dan anti-iskemik, sesuai gejala dan panduan</li> <li>- Pertimbangkan revaskularisasi sesuai gejala dan hasil penilaian fungsional</li> </ul>
	B >50% di left main atau >70% stenosis berat di 3 pembuluh		Direkomendasikan angiografi koroner invasif	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pertimbangkan farmakoterapi preventif dan anti-iskemik, sesuai gejala dan panduan</li> <li>- Revaskularisasi sesuai panduan</li> </ul>
CAD-RADS 5	100% oklusi total	Oklusi total koroner	Pertimbangkan angiografi koroner invasif atau penilaian viabilitas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pertimbangkan farmakoterapi preventif dan anti-iskemik, sesuai gejala dan panduan</li> <li>- Pertimbangkan revaskularisasi sesuai gejala dan hasil penilaian viabilitas</li> </ul>
CAD-RADS N	Hasil pemeriksaan non-diagnostik	PJK tidak dapat disingkirkan	Diperlukan pemeriksaan tambahan atau alternatif lainnya	

## B. Interleukin-6 Saliva

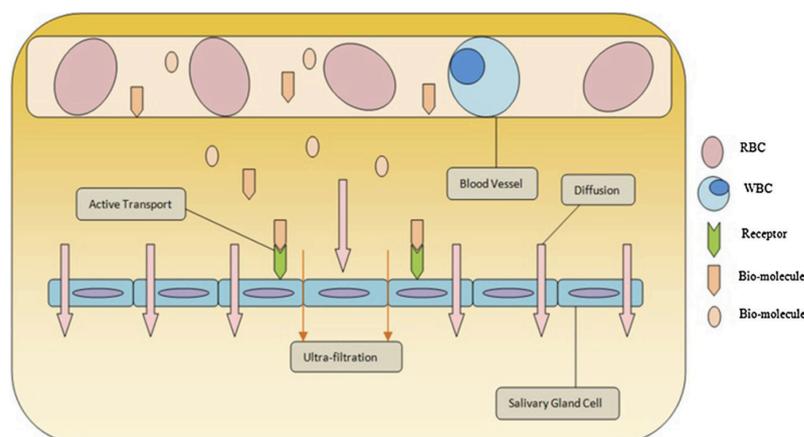
### 1. Saliva



**Gambar 2.** Sekresi ion dan protein ke dalam saliva (Lee, Garon and Wong, 2019).

Saliva adalah cairan yang disekresikan ke dalam cavum oris oleh kelenjar saliva. Sekresi ini berasal dari kelenjar saliva minor (intrinsik) dan terutama dari tiga kelenjar saliva mayor (ekstrinsik) yakni kelenjar parotis, kelenjar submandibular, dan kelenjar (Saladin, Gan and Cushman, 2018). Cairan saliva merupakan hasil sekresi kelenjar eksokrin tersebut, baik kelenjar saliva mayor maupun minor, yang mengandung sekitar 99% air, berbagai elektrolit dan protein (enzim, antibodi, faktor antimikroba lain),

glikoprotein mukosa, albumin, beberapa polipeptida dan oligopeptida, serta glukosa dan produk nitrogen seperti urea dan ammonia (De Almeida *et al.*, 2008).



**Gambar 3.** Mekanisme molekul intravaskular memasuki saliva (Javaid *et al.*, 2016).

Sekresi saliva terdiri dari dua tahap. Pada tahap pertama, saliva primer disekresi oleh sel asinus dalam keadaan isotonik yang mengandung amilase, mukus, dan cairan ekstraseluler. Produksi saliva berawal dari sintesis protein ribosom pada retikulum endoplasma kasar yang kemudian disimpan dalam vesikel yang dibentuk oleh badan golgi. Vesikel berisi protein saliva—disebut granul—ini kemudian dieksositosis ke dalam lumen ductal. Selain itu, perjalanan beberapa zat juga ditambahkan proses transitoris melalui asinus seperti immunoglobulin A. Kondisi isotonik saliva dibentuk akibat penambahan air dari aliran darah (Punj, 2018). Pada tahap kedua, saliva dialirkan ke ductal yang kurang permeabel terhadap air dan mengalami proses sekresi dan absorpsi ion-ion lanjutan yang menghasilkan saliva hipotonik. Selain ion, di dalam ductal juga terjadi penambahan protein

antara lain lisosim, laktoferin, kallikrein, dan *epidermal growth factor* (Alhajj and Babos, 2019).

Secara umum, kandungan saliva ini dapat digolongkan menjadi komponen yang berasal dari plasma (hormon, penanda inflamasi, obat-obatan) dan komponen yang diproduksi langsung oleh sel asinus kelenjar saliva (amilase). Komponen yang berasal dari plasma masuk melalui difusi pasif, transpor aktif, ultrafiltrasi, dan kebocoran jaringan ke dalam kelenjar saliva atau celah gusi (Bosch, 2014). Hal ini dimungkinkan oleh adanya lapisan tipis dari sel epitel yang memisahkan saluran saliva dari sistem sirkulasi, yang dapat membuat zat dipindahkan ke dalam saliva melalui kanal aktif, difusi melalui membran (ultrafiltrasi), atau melalui difusi pasif menggunakan gradien konsentrasi tersebut (Lima *et al.*, 2010).

## 2. Interleukin 6

Interleukin 6 (IL-6) disebut sebagai sitokin multifungsional karena perannya yang penting dan bervariasi pada pertahanan tubuh, dan tentunya kaitannya dengan pembentukan darah. IL-6 memiliki berbagai nama lain disesuaikan dengan fungsinya yakni Interferon- $\beta_2$ , faktor stimulasi sel-B 2, faktor pertumbuhan hybridoma, faktor pertumbuhan plasmositoma, faktor stimulasi hepatosit, faktor hematopoietic, dan faktor diferensiasi sel T sitotoksik (Sterba, 1997).

IL-6 pada manusia merupakan suatu glikoprotein rantai tunggal dengan berat molekular relatif antara 21.000-30.000 (Sterba, 1997). IL-6 merupakan mediator terlarut dengan efek pleiotropic pada inflamasi, respon imun, dan hematopoiesis. Setelah disintesis dari lokasi inflamasi awalnya,

IL-6 akan terlarut dalam darah menuju hepar diikuti peningkatan protein fase akut seperti CRP, SAA, fibrinogen, haptoglobin, dan alfa1-antikimotripsin. Ketika IL-6 tiba di sumsum tulang, IL-6 akan memicu maturasi megakariosit sehingga menyebabkan pelepasan platelet. Perubahan-perubahan protein fase akut dan platelet digunakan untuk evaluasi derajat keparahan inflamasi (Kishimoto *et al.*, 2014).

IL-6 dapat memiliki efek proaterogenik dan antiaterogenik terkait pathogenesis dan perkembangan plak aterosklerosis (Reiss, Siegart and de Leon, 2017). IL-6 secara aktif dapat memicu aterogenesis baik secara langsung dengan menginduksi disfungsi endotel, perekrutan monosit dan makrofag, degradasi matriks ekstraseluler serta memicu stimulus faktor koagulasi. Sekresi IL-6 juga dapat meningkat akibat ekspresi TNF- $\alpha$ , endotelin-1 atau hipotensi dan angiotensin II dalam makrofag dan sel otot polos. IL-6 juga mereduksi aktivitas lipoprotein lipase yang menyebabkan penurunan absorpsi trigliserida pada metabolisme lipid (Dobrucka-głowacka *et al.*, 2018). Di sisi lain, IL-6 dapat menurunkan kadar LDL melalui *upregulation* ekspresi gen reseptor LDL dengan transporter *ATP binding cassette* (ABC) A1 yang memediasi efluks kolesterol dari sel menuju ke apolipoprotein sehingga pembentukan sel busa terhambat (Reiss, Siegart and de Leon, 2017).

### **C. Profil Hematologi**

Pemeriksaan laboratorium digunakan untuk mengidentifikasi kemungkinan penyebab iskemia, untuk memastikan faktor risiko

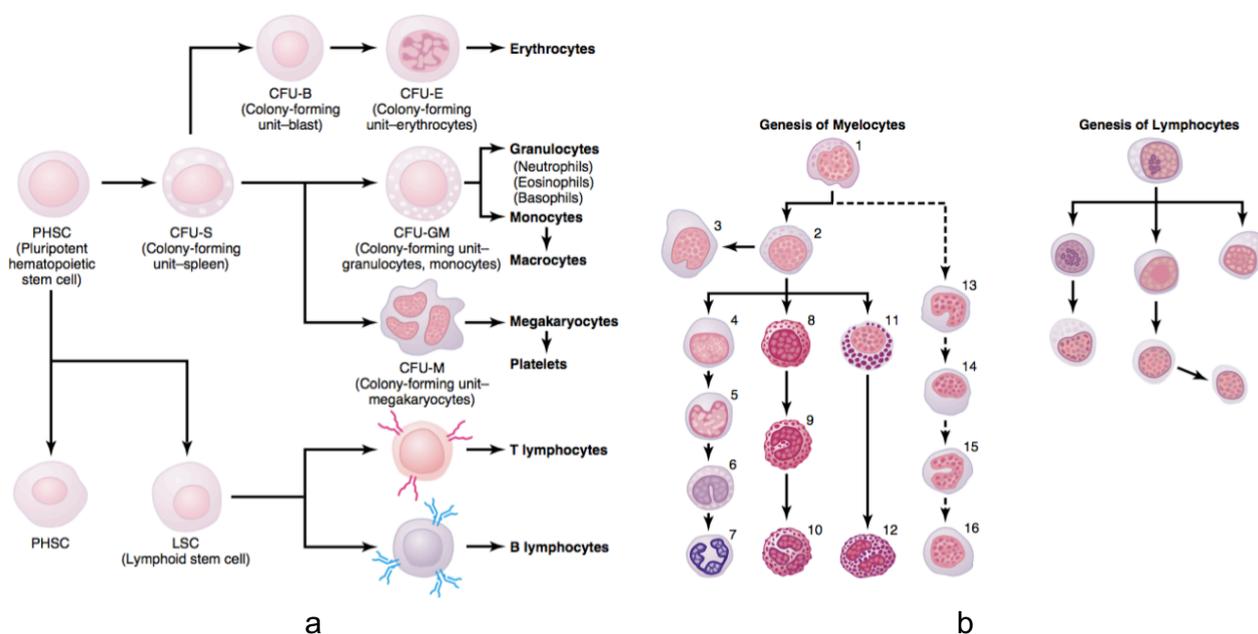
kardiovaskular dan kondisi terkait lainnya, serta menentukan prognosis penyakit. Salah satu pemeriksaan laboratorium yang direkomendasikan pada penderita suspek PJK atau dengan PJK stabil yakni pemeriksaan darah lengkap untuk mengoptimalkan pengobatan. Hemoglobin sebagai salah satu bagian dari pemeriksaan ini dapat memberikan informasi adanya kemungkinan penyebab iskemia. Selain itu, total sel darah putih juga berperan untuk informasi prognosis penyakit. (Romeo *et al.*, 2014).

Inflamasi pada aterosklerosis ditandai dengan peningkatan sel imun dan mediator inflamasi pada plak, dinding arteri, dan jaringan limfoid, termasuk di dalam sirkulasi. Banyak studi telah menunjukkan bahwa kondisi proinflamasi sistemik pada penyakit kardiovaskular berasal dari tahap awal proses hematopoiesis di sel induk hematopoietic dan sel progenitor (HSPCs) yang berdiferensiasi dan memperbaharui garis keturunan sel myeloid, sel limfoid, dan sel eritroid di sumsum tulang (Winther *et al.*, 2019).

### **1. Hematopoiesis**

Proses pembentukan komponen seluler darah dari *hematopoietic stem cell* (HSC) disebut hematopoiesis. Proses berlangsung mulai dari fase *yolk sac*, masa transisi di hepar, dan menetap pada lokasi definitifnya yakni di sumsum tulang dan timus (Jagannathan-Bogdan and Zon, 2013). Istilah hematopoiesis mencakup seluruh proses pembentukan sel darah yakni eritropoiesis, leukopoesis, dan trombopoiesis. Selain itu, leukopoesis juga mencakup limfopoiesis, yakni proses pembentukan sel darah limfosit dan turunan granulosit-makrofag dari myelopoiesis (Kawahara and Shiozawa, 2015).

Diferensiasi dini sel stem hematopoietik pluripoten menjadi berbagai tipe sel stem *committed* diperlihatkan pada Gambar 4a. Sel-sel *committed* ini selain membentuk sel darah merah, juga membentuk dua silsilah utama sel darah putih, turunan mielositik dan limfositik. Pada bagian kiri gambar 4b, tampak silsilah mielositik yang dimulai dengan mieloblas, dan pada bagian kanan tampak silsilah limfositik yang dimulai dengan limfoblas (Guyton and Hall, 2016).



**Gambar 4.** Pembentukan Leukosit (Guyton and Hall, 2016)

Granulosit dan monosit hanya dibentuk di dalam sumsum tulang. Limfosit dan sel plasma terutama diproduksi di berbagai jaringan limfogen—khususnya di kelenjar limfe, limpa, timus, tonsil, dan berbagai kantong jaringan limfoid di mana saja dalam tubuh, seperti sumsum tulang dan plak Peyer di bawah epitel dinding usus (Guyton and Hall, 2016).

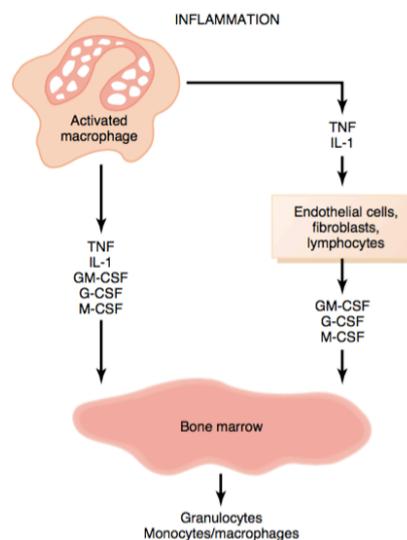
## 2. Hubungan Hematopoiesis dan Aterosklerosis

Aterosklerosis merupakan penyakit inflamasi kronis yang ditandai dengan disfungsi sistem imun dan lipid. Sel imun dan sel nonimun mendorong inflamasi plak melalui interaksi silang mediator inflamasi. Sel-sel tersebut diaktifkan oleh faktor risiko yang ada di dalam sirkulasi maupun dinding vaskular. Perkembangan penyakit kemudian tetap mempertahankan proses inflamasi yang sedang terjadi sehingga inflamasi tetap berlanjut dan berubah menjadi proses kronik (Gregersen and Halvorsen, 2016).

Dari suatu studi melaporkan bahwa terdapat hubungan langsung antara dyslipidemia dengan aktivasi HSPCs dan disimpulkan bahwa kondisi hiperkolesterolemia menyebabkan HSPCs berproliferasi dan menyebabkan leukositosis dan aterosklerosis pada model hewan dan manusia. Bahkan penelitian tersebut juga menunjukkan peran pengaturan dari jalur efluks kolesterol dalam mobilisasi HSPCs dari sumsum tulang (Winther *et al.*, 2019).

Mekanisme molekular dari hubungan tersebut telah ditemukan oleh Gu dan kawan-kawan. Dari model percobaan yang dilakukan pada ikan *zebrafish*, dipostulatkan model serupa pada manusia. *Apolipoprotein A-I binding protein 2* (Aibp2) memfasilitasi pengeluaran kolesterol dari endotel hemogenik di sumsum tulang dengan meningkatkan penerimaan kolesterol oleh HDL. Di sisi lain, retikulum endoplasma yang mendeteksi penurunan kolesterol endotel ini memicu aktivasi faktor transkripsi *sterol regulatory element-binding protein 2* (Srebp2). Aktivasi ini kemudian meregulasi

hematopoiesis melalui aktivasi jalur sinyal Notch (Gu *et al.*, 2019). Jalur sinyal Notch merupakan salah satu sistem regulasi pada *self-renewal* HSPCs. Pada jalur ini, aktivasi sinyal ini dapat meningkatkan jumlah sel yang mengekspresikan CD34 (penanda permukaan sel HSC) lebih dari 100 kali lipat. Studi lain juga menunjukkan adanya pemulihan jumlah sel myeloid melalui studi *ex vivo* pada manusia (Jagannathan-Bogdan and Zon, 2013). Selanjutnya, peningkatan aktivasi jalur sinyal Notch ini akan meningkatkan ekspansi HSPC yang berujung pada peningkatan sel imun dan sel inflamasi lainnya (Gu *et al.*, 2019). Sel-sel tersebut kemudian berkontribusi pada pathogenesis aterosklerosis tahap rekrutmen leukosit dan proses pembentukan sel busa selanjutnya (Santoso, 2017).

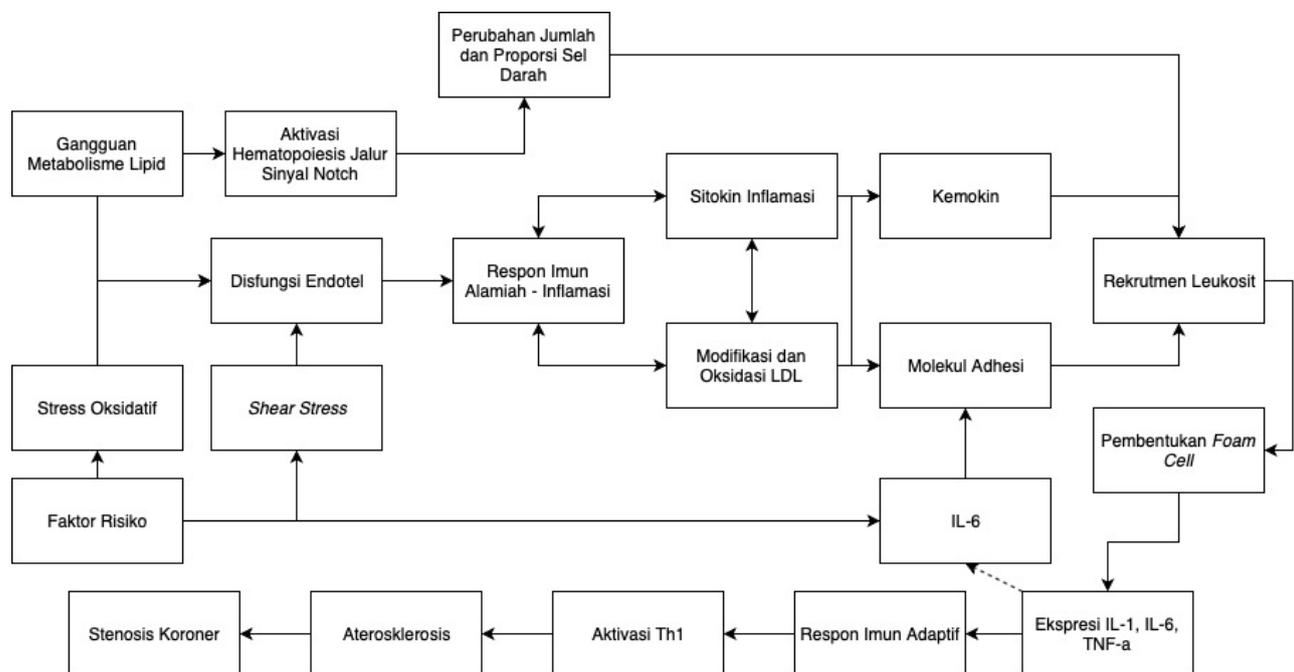


**Gambar 5.** Regulasi Produksi Granulosit dan Monosit-Makrofag (Guyton and Hall, 2016)

Telah dijelaskan sebelumnya bahwa makrofag sebagai salah satu lini pertahanan awal dalam sistem imun memiliki peran penting dalam proses inflamasi yang ditimbulkan pada pathogenesis aterosklerosis terkait

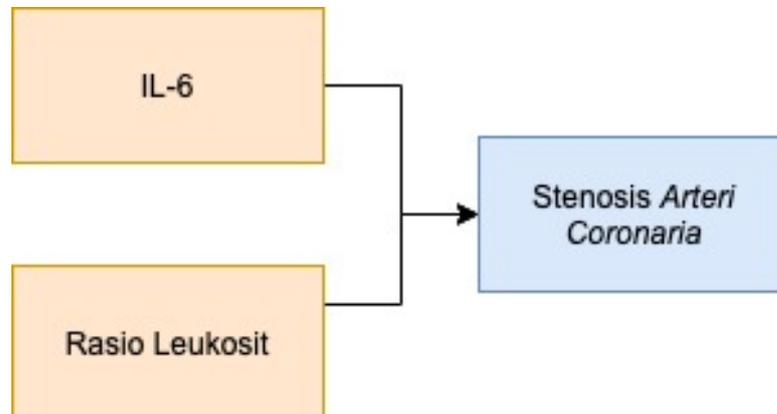
lipid berlebih di jaringan (Santoso, 2017). Terdapat lebih dari dua lusin faktor yang terlibat dalam pengaturan respon makrofag terhadap peradangan, lima di antaranya dipercaya memiliki peran yang dominan, yaitu TNF, IL-1, faktor perangsang-koloni granulosit-monosit (GM-CSF), faktor perangsang-koloni granulosit (G-CSF), dan faktor perangsang-koloni monosit (M-CSF). Faktor-faktor tersebut di atas dibentuk oleh sel makrofag yang teraktivasi di jaringan yang meradang, dan sebagian kecil dibentuk oleh sel-sel jaringan yang meradang. Kombinasi antara faktor perangsang koloni, TNF, dan IL-1 merupakan mekanisme umpan balik yang kuat yang dimulai dengan peradangan jaringan, kemudian berlanjut membentuk sejumlah besar sel darah putih pertahanan yang membantu untuk menghilangkan penyebab inflamasi (Guyton and Hall, 2016).

#### D. Kerangka Teori



**Diagram 1.** Kerangka Teori Penelitian

## A. Kerangka Konsep



### Keterangan:



**Diagram 2.** Kerangka Konsep Penelitian

## B. Hipotesis

### 1. Hipotesis Nol (H0)

- a. Tidak terdapat korelasi antara kadar IL-6 saliva dan rasio leukosit dengan derajat stenosis arteri koroner penderita penyakit jantung koroner.
- b. Tidak terdapat hubungan antara kadar IL-6 saliva dan rasio leukosit dengan jumlah lesi dan derajat reduksi lumen stenosis arteri koroner penderita penyakit jantung koroner.

### 2. Hipotesis Alternatif (HA)

- a. Terdapat korelasi antara kadar IL-6 saliva dan rasio leukosit dengan derajat stenosis arteri koroner penderita

penyakit jantung koroner.

- b. Terdapat hubungan antara kadar IL-6 saliva dan rasio leukosit dengan jumlah lesi dan derajat reduksi lumen stenosis arteri koroner penderita penyakit jantung koroner.

### C. Definisi Operasional

#### 1. Skor Derajat Stenosis Pembuluh Darah

- (1) Definisi Operasional : Persentase stenosis lumen *arteri coronaria* yang tertulis pada hasil rekam medis angiografi koroner pada kateterisasi jantung penderita penyakit jantung koroner. Derajat stenosis dilihat pada ketiga pembuluh darah koroner yakni LCX, LAD, dan RCA. Stenosis koroner diperhitungkan bila memiliki stenosis  $\geq 50\%$  lumen pembuluh darah tersebut (Teo *et al.*, 2014).
- (2) Alat Ukur : Rekam medis pasien (Observasi)
- (3) Skala : Numerik
- (4) Kriteria Objektif : 0. Tidak ada
1. RCA
  2. LCX (tanpa *proximal* LCX)
  3. *Proximal* LCX
  4. LAD (tanpa *proximal* LAD)

5. *Proximal* LAD
6. LCX (tanpa *proximal* LCX) + RCA
7. *Proximal* LCX + RCA
8. LAD (tanpa *proximal* LAD) + RCA
9. *Proximal* LAD + RCA
10. LAD (tanpa *proximal* LAD) + LCX  
(tanpa *proximal* LCX)
11. *Proximal* LAD + LCX (tanpa  
*proximal* LCX)
12. LAD (tanpa *proximal* LAD) +  
*proximal* LCX
13. *Proximal* LAD + *proximal* LCX
14. LAD (tanpa *proximal* LAD) + LCX  
(tanpa *proximal* LCX) + RCA
15. LAD (tanpa *proximal* LAD) +  
*proximal* LCX + RCA
16. *Proximal* LAD + LCX (tanpa  
*proximal* LCX) + RCA
17. *Proximal* LAD + *proximal* LCX +  
RCA

## 2. Jumlah Lesi Stenosis Pembuluh Darah

- (1) Definisi Operasional : Jumlah lesi stenosis pada arteri koroner yang tertulis pada hasil rekam medis

angiografi koroner pada kateterisasi jantung penderita penyakit jantung koroner. Stenosis secara klinis dianggap bermakna bila memiliki stenosis  $\geq 70\%$  pada *right coronary artery—RCA*, *left circumflex artery—LCA*, atau *left anterior descending—LAD* (Levine *et al.*, 2011).

- (2) Alat Ukur : Rekam medis pasien
- (3) Skala : Kategorik
- (4) Kriteria Objektif :
  - a. Normal
  - b. 1-Vessel Disease
  - c. 2-Vessel Disease
  - d. 3-Vessel Disease

### 3. Derajat Reduksi Lumen Stenosis Pembuluh Darah

- (1) Definisi Operasional : Persentase stenosis lumen minimal yang ditemukan pada cabang arteri coronaria berkaitan dengan dampak fungsional penyempitan lumen (Thiriet, Delfour and Garon, 2015).
- (2) Alat Ukur : Rekam medis pasien (Observasi)
- (3) Skala : Kategorik
- (4) Kriteria Objektif :
  - a. *Low-Grade* (<50%)

Dampak hemodinamik dan klinis tingkat rendah.

b. *Borderline* (50-70%)

Dampak hemodinamik dan dampak klinis tingkat rendah. Aliran darah mulai berkurang. Kemungkinan gangguan hiperemia.

c. *Severe* (>70%)

Stenosis berat dengan dampak hemodinamik. Aliran darah sangat berkurang. Hiperemia yang tidak adekuat.

#### 4. Kadar IL-6 Saliva

(1) Definisi Operasional : Jumlah kadar IL-6 dalam saliva yang didapatkan dengan menggunakan metode ELISA.

(2) Alat Ukur : Spektrofotometer 450nm, *Curve expert*

(3) Skala : Numerik

#### 5. Rasio Leukosit – NLR (Neutrophil/Lymphocyte Ratio)

(1) Definisi Operasional : Perbandingan nilai absolut sel neutrofil terhadap limfosit berdasarkan data yang tercantum dalam hasil rekam medis

pemeriksaan laboratorium darah sampel.

(2) Alat Ukur : Kalkulator

(3) Skala : Numerik

#### 6. Rasio Leukosit – MLR (Monocyte/Lymphocyte Ratio)

(1) Definisi Operasional : Perbandingan nilai absolut sel monosit terhadap limfosit berdasarkan data yang tercantum dalam hasil rekam medis pemeriksaan laboratorium darah sampel.

(2) Alat Ukur : Kalkulator

(3) Skala : Numerik

#### 7. Rasio Leukosit – ELR (Eosinophil/Leukocyte Ratio)

(1) Definisi Operasional : Perbandingan nilai absolut sel terhadap leukosit berdasarkan data yang tercantum dalam hasil rekam medis pemeriksaan laboratorium darah sampel.

(2) Alat Ukur : Kalkulator

(3) Skala : Numerik

#### 8. Rasio Leukosit – PLR (Platelet/LymphocyteRatio)

(1) Definisi Operasional : Perbandingan nilai absolut sel platelet terhadap limfosit berdasarkan data yang

tercantum dalam hasil rekam medis  
pemeriksaan laboratorium darah  
sampel.

- (2) Alat Ukur : Kalkulator
- (3) Skala : Numerik