

**KORELASI ANTARA INFLAMASI DENGAN  
AKTIVASI TROMBOSIT DAN FIBRINOLISIS  
PADA SUBYEK HIPERTENSI OBES SENTRAL**

*Kajian terhadap C-Reactive Protein, P-Selectin, CD40 Ligand,  
Plasminogen Activator Inhibitor-1 dan  
Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor*

**CORRELATION BETWEEN INFLAMMATION WITH  
PLATELET ACTIVATION AND FIBRINOLYSIS  
IN HYPERTENSIVE CENTRAL OBESE SUBJECTS**

*A Study on C-Reactive Protein, P-Selectin, CD40 Ligand,  
Plasminogen Activator Inhibitor-1 and  
Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor*

**YATI SUMIYATI  
P0200307060**



**PROGRAM PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2012**

**KORELASI ANTARA INFLAMASI DENGAN  
AKTIVASI TROMBOSIT DAN FIBRINOLISIS  
PADA SUBYEK HIPERTENSI OBES SENTRAL**

**Kajian terhadap *C-Reactive Protein, P-Selectin, CD40 Ligand,*  
*Plasminogen Activator Inhibitor-1* dan  
*Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor***

Disertasi

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Doktor

Program Studi

Biomedik

Disusun dan diajukan oleh

**YATI SUMIYATI**

**Nomor Pokok: P0200307060**

Kepada

**PROGRAM PASCA SARJANA**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2012**

**DISERTASI**

**KORELASI ANTARA INFLAMASI DENGAN  
AKTIVASI TROMBOSIT DAN FIBRINOLISIS  
PADA SUBYEK HIPERTENSI OBES SENTRAL**

*Kajian terhadap C-Reactive Protein, P-Selectin, CD40 Ligand,  
Plasminogen Activator Inhibitor-1 dan  
Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor*

Disusun dan diajukan oleh  
**YATI SUMIYATI**  
Nomor Pokok: P0200307060

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Disertasi  
pada tanggal 12 Desember 2012  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

**Menyetujui  
Komisi Penasihat,**

**Prof. Dr. dr. Syakib Bakri,**  
Promotor

**dr. Mansyur Arif, PhD**  
Ko-promotor

Ketua Program Studi S3  
Ilmu Kedokteran

Dekan Fakultas Kedokteran

**Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, MSc**

**Prof. dr. Irawan Yusuf, PhD**

Direktur Program Pascasarjana  
Universitas Hasanuddin

**Prof. Dr. Ir. Mursalim, MSc**

## **TIM PENGUJI**

1. Prof. Dr. dr. Syakib Bakri (Ketua/Promotor)
2. dr. Mansyur Arif, Ph.D (Anggota/Ko-promotor)
3. Drs. Andi Wijaya, Ph.D (Anggota/Penguji)
4. Dr. dr. Anwar Santoso (Anggota/Penguji)
5. Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.Sc (Anggota/Penguji)
6. Prof. dr. Syarifuddin Wahid, Ph.D (Anggota/Penguji)
7. Dr. dr. Fachruddin Benyamin (Anggota/Penguji)
8. Dr. dr. Ilhamjaya Patelongi, MS (Anggota/Penguji)

## **PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI**

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Yati Sumiyati  
Nomor mahasiswa : P0200307060  
Program Studi : S3 – Ilmu Kedokteran

Menyatakan bahwa disertasi yang saya tulis ini benar benar merupakan hasil karya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila kelak terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan disertasi ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 12 Desember 2012

Yang menyatakan

---

**Yati Sumiyati**

## **PRAKATA**

Syukur Alhamdulillah penulis panjatkan kepada Allah SWT atas segala rahmat dan hidayah-NYA yang telah memberikan keimanan, kesehatan dan kekuatan kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan disertasi ini.

Penelitian ini dilatarbelakangi oleh semakin meningkatnya prevalensi hipertensi yang memiliki risiko komplikasi terhadap berbagai organ target, antara lain mempercepat proses aterosklerosis dan aterotrombosis. Obesitas merupakan kondisi yang sering menyertai hipertensi. Obesitas dan hipertensi diketahui dapat melibatkan mekanisme inflamasi, aktivasi trombosit dan fibrinolisis. Penulis berharap hasil penelitian ini dapat meningkatkan pemahaman mengenai korelasi antara inflamasi dengan aktivasi trombosit dan fibrinolisis sehingga memungkinkan dapat dilakukan upaya pencegahan terhadap risiko aterotrombosis terutama pada individu hipertensi dan obes.

Banyak tantangan dan pengalaman berharga yang dihadapi dalam penyusunan disertasi ini. Berkat bantuan dari berbagai pihak, penelitian dan penulisan disertasi ini dapat diselesaikan. Pada kesempatan ini, penulis dengan tulus dan rasa hormat ingin menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

**Prof. Dr. dr. Syakib Bakri** sebagai Promotor yang selalu membimbing, memberikan arahan, membuka wawasan dan memberikan solusi mulai dari ide dan pelaksanaan penelitian, pengolahan data hingga penyusunan disertasi. Telah banyak waktu, tenaga dan fikiran yang diberikan kepada penulis ditengah kesibukan beliau. Semoga Allah SWT senantiasa memberikan rahmat serta membalas kebaikan Prof. Syakib dan keluarga.

**dr. Mansyur Arif, Ph.D** sebagai Ko-Promotor atas bantuan, bimbingan dan diskusi yang mempertajam disertasi ini. Terima kasih banyak untuk waktu berharga yang diberikan kepada penulis.

**Drs. Andi Wijaya, Ph.D**, selaku komisaris utama PT. Prodia Widyahusada yang telah memberi kesempatan kepada penulis untuk mengikuti jenjang pendidikan tertinggi di Universitas Hasanuddin. Terima kasih Bapak untuk masukan, *update* mengenai ilmu dan pustaka baru. Jasa dan teladan Bapak tidak akan pernah terlupakan dan akan selalu menjadi pemberi semangat penulis untuk terus belajar.

**Prof. dr. Syarifuddin Wahid, Ph.D; Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.Sc; Dr. dr. Fachruddin Benyamin; Dr. dr. Ilhamjaya Patelongi, M.S** dan **Dr. dr. Anwar Santoso** sebagai anggota tim penguji atas masukan dan pemikiran yang kritis untuk kesempurnaan disertasi ini.

**Prof. Dr. dr. Idrus Paturusi** selaku Rektor Universitas Hasanuddin, **Prof. Dr. Ir. Mursalim, M.Sc** selaku Direktur Pascasarjana Universitas

Hasanuddin, **Prof. dr. Irawan Yusuf, Ph.D** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan kepada kami untuk mengikuti pendidikan pada Program Pascasarjana.

Komisaris PT. Prodia Widyahusada, *President Group* PT. Prodia Widyahusada, kepada **Ibu Dr. Dewi Muliaty, M.Si** dan jajaran direksi PT. Prodia Widyahusada, kepada **Ibu Dra. Sri Hadiati, Ibu Dr. Cynthia RS, M.Si** dan **Ibu Dr. Indriyanti RS, M.Si** atas kesempatan dan dukungan selama menjalankan pendidikan.

**Bapak Dr. Agus Sulaeman, M.Si, Ibu Indri Wulandari** beserta seluruh staf Laboratorium Klinik Prodia Makassar yang telah membantu kelancaran penelitian dan penulisan disertasi. Kepada **Ibu Dra. Wiwik Rositawati, M.Si, Bapak Dr. Miswar Fattah, M.Si, Ibu Endang Sayekti** beserta staf yang telah membantu kelancaran penelitian.

Teman seperjuangan, **Ibu Dra. Maria Evi Novianti, M.Si** atas kebersamaan dan pengalaman yang berharga dalam melalui berbagai 'ujian', menyelesaikan penelitian dan penulisan disertasi; kepada Tim Central Lab, **Mbak Nur, Erni dan Ismy** untuk dukungan, kesabaran dan kemandirian teman-teman; kepada tim Prodia Pusat Rujukan Nasional atas dukungan dan kerja samanya; kepada **Sdr. Dr. Johnson, M.Kes** atas kerja samanya dalam pengumpulan sampel dan diskusi ilmiah selama penulisan disertasi; kepada teman-teman angkatan kedua untuk kebersamaan dan bantuannya selama masa studi. Ucapan terima kasih

penulis sampaikan kepada mereka yang namanya tidak tercantum namun telah banyak membantu dan mendukung penulis dalam menyelesaikan disertasi ini.

Ungkapan syukur yang tak terhingga kepada suami tercinta **Dedi Mulyana** dan buah hati tersayang **Ananda Rasyad Arya Kumula** atas doa restu, dukungan yang tak hentiya, pengertian dan perhatian yang tak habisnya, kesabaran yang tak berujung dan kerelaan membagi waktu; kepada **Mamah M. Aminah** dan **Bapak (alm) Badri**, atas kasih sayang dan dorongan kepada penulis untuk terus menggali ilmu. Disertasi ini penulis persembahkan untuk kalian seiring ucapan terima kasih atas nasehat, bimbingan, perjuangan dan doa yang selalu menyertai.

Semoga Allah SWT membalas semua kebaikan kepada semua pihak yang telah membantu selesainya tesis ini dan semoga penyusunan tesis ini dapat memberikan manfaat terhadap perkembangan ilmu pengetahuan.

Makassar, 12 Desember 2012

Yati Sumiyati

*Ya Allah, hayakanlah hamba dengan ilmu, biarkanlah diriku dengan ketenangan jiwa, muliakanlah diriku dengan takwa dan elakkanlah diriku dengan ajiat*

## ABSTRAK

YATI SUMIYATI. *Korelasi antara inflamasi dengan aktivasi trombosit dan fibrinolisis pada subyek hipertensi obes sentral: kajian terhadap C-Reactive Protein, P-Selectin, CD40 Ligand, Plasminogen Activator Inhibitor-1 dan Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor* (dibimbing oleh Syakib Bakri dan Mansyur Arif).

Hipertensi dan obesitas merupakan faktor risiko independen terhadap penyakit kardiovaskular. Penelitian epidemiologi menunjukkan bahwa hipertensi dan obesitas sering terjadi secara bersamaan dan akan semakin meningkatkan risiko kardiovaskular. Inflamasi merupakan salah satu patomekanisme yang mendasari komplikasi kardiovaskular pada hipertensi maupun obesitas. Inflamasi vaskular berhubungan dengan aktivasi trombosit di mana keterlibatan jalur koagulasi pada status inflamasi yang tinggi dapat meningkatkan risiko kejadian aterosklerosis.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui korelasi antara inflamasi yang dinilai dengan kadar *high sensitivity C-Reactive Protein* (hs-CRP) dengan peningkatan aktivasi trombosit (kadar *P-Selectin* dan CD40L) dan fibrinolisis [kadar *Plasminogen Activator Inhibitor* (PAI-1) dan *Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor* (TAFI)] pada subyek hipertensi (tekanan darah sistolik  $\geq 140$  mmHg, tekanan darah diastolik  $\geq 90$  mmHg) obes sentral [lingkar perut (LP)  $\geq 90$  cm untuk pria,  $\geq 80$  cm untuk wanita] dan hipertensi non-obes sentral (LP  $< 90$  cm untuk pria dan  $< 80$  cm untuk wanita).

Penelitian menggunakan metode potong lintang, dilakukan mulai Oktober 2009 – Juni 2010 pada 53 subyek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi yaitu pria atau wanita berusia 30-65 tahun, tidak menderita diabetes (glukosa darah puasa  $< 126$  mg/dL dan tes toleransi glukosa oral  $< 200$  mg/dL, tidak menderita penyakit ginjal kronis (estimasi laju filtrasi glomerulus  $\geq 60$  mL/menit), tidak mengalami inflamasi akut atau infeksi (hsCRP  $\leq 10$  mg/L), tidak mengonsumsi obat anti-hipertensi atau anti-inflamasi.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa rerata konsentrasi hs-CRP (2.636 vs 1.024 mg/L,  $p=0.007$ ), CD40L (6,460 vs 4,871 pg/mL,  $p=0.243$ ), PAI-1 (43.58 vs 28.43 ng/mL,  $p=0.089$ ) dan TAFI (12.73 vs 12.19 ng/mL,  $p=0.479$ ) lebih tinggi pada subyek hipertensi obes sentral dibandingkan subyek hipertensi non-obes sentral. Kadar *P-Selectin* tidak berbeda pada kedua kelompok ( $p=0.990$ ). Pada subyek hipertensi obes sentral didapatkan hubungan positif yang bermakna antara hs-CRP dengan PAI-1 ( $r=0.491$ ,  $p=0.001$ ) dan TAFI ( $r=0.312$ ,  $p=0.039$ ) serta *P-Selectin* dengan CD40L ( $r=0.550$ ,  $p=0.000$ ). Pada subyek hipertensi non-obes sentral hanya ditemukan hubungan yang bermakna antara hs-CRP dengan TAFI ( $r=0.929$ ,  $p=0.003$ ). Korelasi yang tidak bermakna ( $p < 0.05$ ) antara hs-CRP dengan *P-Selectin* dan CD40L didapatkan pada kedua kelompok subyek penelitian.

Dari hasil penelitian ini disimpulkan bahwa obesitas pada subyek hipertensi akan lebih meningkatkan status pro-inflamasi yang berkorelasi dengan peningkatan penghambatan fibrinolisis.

Kata kunci: hipertensi, obesitas, hs-CRP, P-Selektin, CD40L, PAI-1, TAFI

## ABSTRACT

YATI SUMIYATI. *Correlation between inflammation with platelet activation and fibrinolysis in hypertensive central obese subjects: A study on C-Reactive Protein, P-Selectin, CD40 Ligand, Plasminogen Activator Inhibitor-1 and Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor* (supervised by Syakib Bakri and Mansyur Arif).

Hypertension and central obesity are independent risk factors for cardiovascular disease. Epidemiology studies showed that these two conditions are closely linked and often occur simultaneously, increasing risk of cardiovascular event. Inflammation is an underlying cardiovascular complication pathomechanism in hypertension and obesity. Vascular inflammation related to platelet activation whereby the involvement of coagulation pathway on high level of inflammation increase the risk of atherothrombosis event.

The aimed of this study was to investigate the correlation between inflammation which assessed by high sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP) with platelet activation (P-Selectin and CD40L) and fibrinolysis [*Plasminogen Activator Inhibitor* (PAI-1) and *Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor* (TAFI)] in hypertensive (systolic blood pressure  $\geq 140$  mmHg, diastolic blood pressure  $\geq 90$  mmHg central) obese subjects [waist circumference (WC)  $\geq 90$  cm for male and  $\geq 80$  cm for female) compare to hypertensive non-central obese subjects (WC  $< 90$  cm for male and  $< 80$  cm for female).

This was a cross sectional study conducted on October 2009 – June 2010 involved 53 eligible subjects as follow, men or women aged 30-65 and had neither diabetes (FPG  $< 126$  mg/dL and or OGTT  $< 200$  mg/dL) nor CKD (eGFR  $\geq 60$  mL/minutes). All subjects not in an acute inflammation state or having unspecific infection (hsCRP  $\leq 10$  mg/L) and taking anti-inflammation or anti-hypertensive medication.

This study showed hs-CRP (2.636 vs 1.024 mg/L,  $p=0.007$ ), CD40L (6,460 vs 4,871 pg/mL,  $p=0.243$ ), PAI-1 (43.58 vs 28.43 ng/mL,  $p=0.089$ ) and TAFI (12.73 vs 12.19 ng/mL,  $p=0.479$ ) level were higher in hypertensive central obese subjects compare to hypertensive non-central obese subjects. There's no difference on P-Selectin level ( $p=0.990$ ) for both groups. In hypertensive central obese subjects, there were significant positive correlation between hs-CRP with PAI-1 ( $r=0.491$ ,  $p=0.001$ ) and TAFI ( $r=0.312$ ,  $p=0.039$ ); P-Selectin with CD40L ( $r=0.550$ ,  $p=0.000$ ). In hypertensive non-obese Subjects there was significant correlation between hs-CRP with TAFI ( $r=0.929$ ,  $p=0.003$ ). There were no correlation ( $p<0.05$ ) between hs-CRP with P-Selectin and CD40L for both subject groups.

This study concluded that obesity in hypertensive subjects will augment pro-inflammatory status which increased inhibition of fibrinolysis.

Keywords: hypertension, obesity, hs-CRP, P-Selectin, CD40L, PAI-1, TAFI

## DAFTAR ISI

|                           | halaman |
|---------------------------|---------|
| HALAMAN JUDUL             | i       |
| LEMBAR PENGESAHAN         | ii      |
| TIM PENGUJI               | iii     |
| PRAKATA                   | iv      |
| ABSTRAK                   | viii    |
| ABSTRACT                  | ix      |
| DAFTAR ISI                | x       |
| DAFTAR TABEL              | xiv     |
| DAFTAR GAMBAR             | xv      |
| DAFTAR LAMPIRAN           | xvi     |
| DAFTAR SINGKATAN          | xvii    |
| I. PENDAHULUAN            | 1       |
| A. Latar Belakang Masalah | 1       |
| B. Rumusan Masalah        | 7       |
| C. Tujuan                 | 8       |
| 1. Tujuan Umum            | 8       |
| 2. Tujuan Khusus          | 8       |

|  |    |
|--|----|
| D. Manfaat Penelitian  | 9  |
| 1. Untuk Pengembangan Ilmu                                       | 9  |
| 2. Untuk Layanan Medik   | 9  |
| II. TINJAUAN PUSTAKA   | 10 |
| A. Hipertensi  | 10 |
| B. Obesitas  | 13 |
| C. Patomekanisme Inflamasi pada Hipertensi dan Obesitas          | 14 |
| D. Inflamasi dan Aktivasi Trombosit                              | 19 |
| E. Inflamasi dan Status Koagulasi                                | 24 |
| F. Kerangka Teori  | 29 |
| G. Kerangka Konsep   | 31 |
| H. Hipotesis Penelitian  | 32 |
| III. METODE PENELITIAN   | 33 |
| A. Rancangan Penelitian  | 33 |
| B. Lokasi dan Waktu Penelitian                                   | 33 |
| C. Bahan dan Alat  | 28 |
| D. Populasi dan Sampel   | 34 |
| 1. Kriteria Inklusi  | 34 |
| 2. Kriteria Eksklusi   | 34 |
| 3. Perhitungan Besar Sampel                                      | 35 |
| E. Teknik Pengumpulan Data                                       | 35 |
| F. Definisi Operasional, Kriteria Obyektif dan Metode Pengukuran | 36 |

|   |           |
|---|-----------|
| G. Persetujuan Etika Penelitian dan Tindakan Medik  | 40        |
| H. Teknik Analisis  | 40        |
| I. Alur Penelitian  | 42        |
| <b>IV. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN</b>  | <b>43</b> |
| A. Hasil Penelitian   | 43        |
| 1. Gambaran umum subyek penelitian  | 39        |
| 2. Karakteristik subyek penelitian  | 45        |
| 3. Analisis perbedaan rerata kadar parameter uji antara subyek hipertensi obes sentral dengan hipertensi non-obes sentral                           | 46        |
| 4. Analisis korelasi antara penanda inflamasi dengan penanda aktivasi trombosit pada subyek hipertensi obes sentral dan hipertensi non-obes sentral | 51        |
| 5. Analisis korelasi antara penanda inflamasi dengan penanda fibrinolisis pada subyek hipertensi obes sentral dan hipertensi non-obes sentral       | 52        |
| 6. Analisis korelasi antara P-Selektin dengan CD40L pada subyek hipertensi obes sentral dan hipertensi non-obes sentral                             | 54        |
| B. Pembahasan   | 55        |
| 1. Analisis perbedaan rerata kadar parameter uji antara subyek hipertensi obes sentral dengan hipertensi non-obes sentral                           | 55        |
| 2. Analisis korelasi antara penanda inflamasi dengan penanda aktivasi trombosit pada subyek hipertensi obes sentral dan hipertensi non-obes sentral | 59        |

|     |  |    |
|-----|--|----|
| 3.  | Analisis korelasi antara penanda inflamasi dengan penanda fibrinolisis pada subyek hipertensi obes sentral dan hipertensi non-obes sentral | 61 |
| 4.  | Analisis korelasi antara <i>P-Selectin</i> dengan CD40L pada subyek hipertensi obes sentral dan hipertensi non-obes sentral                | 65 |
| V.  | PENUTUP  | 65 |
| A.  | Ringkasan  | 66 |
| B.  | Kesimpulan   | 67 |
| C.  | Saran  | 67 |
| VI. | DAFTAR PUSTAKA   | 68 |

## DAFTAR TABEL

| nomor  | halaman |
|--|---------|
| 1. Karakteristik klinis dan biokimia subyek penelitian   | 45      |
| 2. Uji beda 2 kelompok untuk variabel klinis terhadap status hipertensi dan obesitas sentral   | 47      |
| 3. Uji beda 2 kelompok untuk variabel penelitian terhadap status hipertensi dan obesitas sentral                                     | 48      |
| 4. Uji beda 2 kelompok untuk variabel penelitian antara Umur <50 tahun dengan ≥50 tahun  | 49      |
| 5. Uji beda 2 kelompok untuk profil lipid terhadap status hipertensi dan obesitas sentral  | 50      |
| 6. Uji beda 2 kelompok untuk variabel penelitian terhadap kelompok profil lipid  | 50      |
| 7. Uji korelasi antara hs-CRP dengan <i>P-Selectin</i> dan CD40L pada subyek hipertensi obes sentral dan hipertensi non-obes sentral | 52      |
| 8. Uji korelasi antara hs-CRP dengan PAI-1 dan TAFI pada subyek hipertensi obes sentral dan hipertensi non-obes sentral              | 53      |
| 9. Uji korelasi antara <i>P-Selectin</i> dengan CD40L pada subyek hipertensi obes sentral dan hipertensi non-obes sentral            | 53      |

## DAFTAR GAMBAR

| <b>Nomor</b>  | <b>halaman</b> |
|---|----------------|
| 1. Naskah Penjelasan untuk Responden (Subyek)   | 73             |
| 2. Formulir Persetujuan Mengikuti Penelitian setelah Mendapatkan Penjelasan                       | 76             |
| 3. Form Kuesioner Penelitian  | 77             |
| 4. Formulir Permintaan Pemeriksaan Laboratorium - Kriteria Inklusi                                | 79             |
| 5. Formulir Permintaan Pemeriksaan Laboratorium - Pemeriksaan Aktivasi Trombosit dan Fibrinolisis | 80             |
| 6. Laporan Kasus Penelitian   | 81             |
| 7. <i>Adverse Event Report Form</i>   | 83             |

## DAFTAR LAMPIRAN

| <b>Nomor</b>  | <b>halaman</b> |
|---|----------------|
| 1. Sistem <i>renin-angiotensin</i>                      | 11             |
| 2. Obesitas dan hipertensi                              | 16             |
| 3. Aktivasi trombosit – peranan <i>P-Selectin</i>       | 21             |
| 4. Peranan sinyal CD40-CD40L pada proses aterotrombosis | 24             |
| 5. Hubungan antara inflamasi dan aterotrombosis         | 26             |
| 6. Kerangka teori                                       | 30             |
| 7. Kerangka konsep                                      | 31             |

## DAFTAR SINGKATAN

| <b>Singkatan</b> | <b>Arti dan keterangan</b>                              |
|------------------|---|
| CI               | <i>confidence interval</i>                              |
| ELISA            | <i>enzyme - linked immuosorbent assay</i>               |
| FPG              | fasting plasma glucose                                  |
| GDP              | glukosa darah puasa                                     |
| HDL              | <i>high density lipoprotein</i>                         |
| hs-CRP           | <i>high sensitivity c-reactive protein</i>              |
| IMT              | indeks massa tubuh                                      |
| IL               | <i>interleukin</i>                                      |
| JNC              | <i>joint national committee</i>                         |
| LFG              | laju filtrasi glomerulus                                |
| LP               | lingkar perut   |
| LDL              | <i>low density lipoprotein</i>                          |
| NHANES           | <i>national health and nutrition examination survey</i> |
| NO               | <i>nitrite oxide</i>                                    |
| OGTT             | <i>oral glucose tolerance test</i>                      |
| PAI-1            | <i>plasminogen activator inhibitor-1</i>                |
| PERKENI          | perkumpulan endokrinologi indonesia                     |
| PKV              | penyakit kardiovaskular                                 |
| PSGL             | <i>P-selectin glicoprotein ligand</i>                   |
| SB               | simpangan baku  |

|      |  |
|------|--|
| SGOT | <i>serum glutamic oxaloacetic transferase</i>      |
| SGPT | <i>serum glutamic piruvic transferase</i>          |
| TAFI | <i>thrombin activatable fibrinolysis inhibitor</i> |
| TF   | <i>tissue factor</i>                               |
| TM   | <i>thrombomodulin</i>                              |
| TDD  | tekanan darah diastolik                            |
| TDS  | tekanan darah sistolik                             |
| TNF  | <i>tumor necrosis factor</i>                       |
| tPA  | <i>tissue-plasminogen activator</i>                |
| TTGO | tes toleransi glukosa oral                         |
| uPA  | <i>urokinase-plasminogen activator</i>             |

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### A. Latar Belakang Masalah

Hipertensi adalah suatu level tekanan darah di mana risiko kejadian kardiovaskular meningkat atau level tekanan darah dimana pengobatan secara bermakna akan menurunkan morbiditas dan mortalitas kardiovaskular dibandingkan bila tidak diobati. Diagnosis hipertensi ditegakkan apabila didapatkan peningkatan yang persisten dari tekanan darah sistolik (TDS)  $\geq 140$  mmHg atau tekanan darah diastolik (TDD)  $\geq 90$  mmHg. Hipertensi didapatkan pada 20-30% populasi dewasa dan diprediksi akan meningkat menjadi 60% pada tahun 2025. *Joint National Committee 7* (JNC-7) memperkirakan sekitar 50 juta individu di Amerika Serikat dan satu milyar individu di dunia mengalami hipertensi (Chobanian dkk, 2003; Org dkk, 2011).

Hipertensi merupakan faktor risiko utama aterosklerosis yang bermanifestasi sebagai penyakit kardio-reno-serebrovaskular. Peranan hipertensi dalam inisiasi dan perlangsungan aterosklerosis telah terlihat pada level tekanan darah 115/75 mmHg dimana risikonya akan meningkat 2 kali lipat setiap kenaikan tekanan darah 20/10 mmHg. Hubungan antara tekanan darah dengan risiko penyakit kardiovaskular (PKV) bersifat kontinyu, konsisten dan independen terhadap faktor risiko lainnya (Chobanian dkk, 2003).

*The Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry* yang melibatkan 67888 subyek berusia  $\geq 45$  tahun dengan penyakit vaskular atau memiliki  $\geq 3$  faktor risiko aterosklerosis di 44 negara termasuk Indonesia, mendapatkan bahwa 50% subyek telah menderita hipertensi di awal penelitian. Pada pengamatan selama 21 bulan, subyek yang normotensi pada awal penelitian mengalami peningkatan tekanan darah sebesar 27.6%, sedangkan subyek hipertensi mengalami peningkatan tekanan darah sebesar 54.9% ( $p < 0.01$ ) (Bhatt dkk, 2006).

Terdapat keterkaitan timbal-balik antara inflamasi vaskular dengan hipertensi. Dari penelitian longitudinal dibuktikan bahwa subyek dengan kadar *high sensitivity C-Reactive Protein (hsCRP)* yang tinggi sebagai penanda inflamasi derajat rendah, memiliki risiko lebih besar untuk menderita hipertensi dibanding dengan subyek dengan kadar hsCRP lebih rendah. Di lain pihak, pada subyek hipertensi dibuktikan kadar hsCRP lebih tinggi dibandingkan subyek normotensi (Bautista dkk, 2001; Pedrinelli, 2004).

Obesitas adalah kondisi yang ditandai adanya akumulasi lemak dalam jaringan adiposa secara berlebihan yang menimbulkan konsekuensi seperti hiperinsulinemia, diabetes dan hipertensi (Grundy, 2006). Dari survei Kesehatan Rumah Tangga didapatkan prevalensi obesitas di Indonesia adalah 19% dan diperkirakan angka ini akan meningkat pada survei berikutnya (Litbang Depkes, 2004). *REACH*

*registry* dari penelitian di 44 negara mendapatkan prevalensi *overweight* sebesar 37.1% dan obesitas 42.3% (Bhatt, 2006). Meta-analisis yang dilakukan oleh Carr dan Brunzell (2004) menunjukkan bahwa distribusi dan akumulasi lemak abdominal merupakan faktor risiko utama terjadinya PKV, dislipidemia, hipertensi, strok dan diabetes tipe-2.

Obesitas merupakan kondisi inflamasi derajat rendah yang ditandai dengan adanya peningkatan sitokin pro-inflamasi dan protein fasa akut. Pada kondisi normal, sel adiposa berfungsi menyimpan lipid dan mengatur homeostasis metabolik serta fungsi makrofag dalam merespon inflamasi. Pada obesitas, sel adiposa mengalami inflamasi akibat infiltrasi makrofag dan memproduksi sitokin pro-inflamasi yang berlebihan (*sick fat cell*). Mekanisme ini menjadikan *sick fat cell* bersifat pro-aterosklerosis (Grundy, 2006; Wellen dan Hostamisligil, 2005).

Penelitian epidemiologi menunjukkan bahwa hipertensi dan obesitas sering terjadi bersamaan. Subyek hipertensi lebih banyak yang obes dibandingkan non-obes, demikian juga subyek obes lebih banyak yang mengalami hipertensi dibandingkan normotensi. Data *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) III pada 13,000 responden mendapatkan bahwa hipertensi meningkat seiring dengan peningkatan indeks massa tubuh (IMT). Dilaporkan sekitar 41.9% pria dan 37.8% wanita obes mengalami hipertensi dibandingkan 14.2% pria dan 15.9% wanita non-obes yang mengalami hipertensi. Penelitian *Continuing Survey of Food Intakes* pada 10164 subyek di Amerika Serikat

melaporkan bahwa risiko subyek obes untuk mendapatkan hipertensi sebesar 4.1 kali (CI: 3.4-5.0) dibandingkan subyek non-obes (Brown, 2000).

Pada setiap level tekanan darah, penambahan faktor risiko kardiovaskular akan meningkatkan risiko kejadian kardiovaskular sehingga subyek hipertensi obes memiliki risiko kardiovaskular yang lebih tinggi dari subyek hipertensi non-obes. Kejadian kardiovaskular, -dalam hal ini aterotrombosis-, dikaitkan dengan peningkatan status inflamasi derajat rendah. Dipostulasikan bahwa subyek hipertensi obes akan mempunyai penanda inflamasi derajat rendah yang lebih besar, yang akan mempengaruhi proses aterotrombosis, dibanding hipertensi non-obesitas (Mancia dkk, 2007)

Aterotrombosis merupakan kondisi dimana koyaknya plak aterosklerosis diiringi dengan kejadian trombosis dan dapat menyebabkan penyumbatan pembuluh darah. Proses ini melibatkan berbagai mekanisme seperti deposisi lipid, inflamasi dan pembentukan trombus. Berbagai substansi biokimia terlibat dalam aktivitas inflamasi dan peranan penting inflamasi berkaitan dengan pergeseran mekanisme hemostatis ke arah trombosis (Esmon, 2004; Tedgui, 2005).

Aterotrombosis ditandai dengan adanya peningkatan status pro-inflamasi, aktivasi trombosit dan hiperkoagulasi. Peningkatan ekspresi mediator inflamasi seperti IL-6, CRP, *P-Selectin* dan CD40 *ligand* (CD40L) berkorelasi dengan peningkatan risiko kejadian aterotrombosis. Dari

berbagai penelitian telah dibuktikan bahwa hsCRP merupakan reaktan fasa akut yang paling sensitif di mana kadarnya akan meningkat dengan cepat sebagai respon terhadap inflamasi. *American Heart Association* dan *Centers for Disease Control and Prevention* merekomendasikan penggunaan penanda ini untuk menilai risiko kardiovaskular. Secara teknis, pemeriksaan hsCRP sangat mudah dilakukan dengan stabilitas analit yang sangat panjang (Pearson, 2003).

Pada saat terjadi inflamasi, sel endotel berespons dengan mensekresikan *P-Selectin* yang berperan pada *firm adhesion* trombosit ke sel endotel. Inflamasi yang terus menerus menyebabkan trombosit berespon dengan mensekresikan *P-Selectin* dan CD40L yang akan menarik trombosit, monosit dan neutrofil serta menginisiasi jalur koagulasi untuk membentuk trombus. *Soluble P-Selectin (sP-Selectin)* merupakan bentuk *P-Selectin* yang bersirkulasi sehingga dapat digunakan sebagai penanda adanya aktivasi trombosit. Pengukuran kadar *soluble* CD40L (sCD40L) telah digunakan dalam beberapa penelitian ilmiah untuk mengetahui peranan CD40L terhadap progresivitas aterotrombosis (Gawaz, 2005; Wagner, 2005).

*Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)* merupakan glikoprotein yang disintesis oleh sel endotel, hepatosit, sel adiposa dan dilepaskan oleh trombosit yang teraktivasi. PAI-1 berfungsi sebagai regulator sistem fibrinolisis di mana peningkatan produksi PAI-1 oleh sel adiposa maupun akibat kadar CRP yang tinggi berhubungan dengan peningkatan

fibrinogen serta penurunan kapasitas fibrinolitik. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat korelasi antara kadar PAI-1 dengan beberapa faktor risiko aterosklerosis seperti obesitas, hiperinsulinemia dan hipertrigliseridemia (Grant dan Ajjan, 2006). Pemeriksaan PAI-1 membutuhkan penanganan khusus untuk meminimalisasi terjadinya aktivasi trombosit sekaligus dapat memisahkan trombosit secara optimum yaitu dengan melakukan sentrifugasi sampel darah pada suhu 4<sup>0</sup>C (*Stago Diagnostic*, 1999). Secara teknis hal ini sulit untuk dilakukan.

*Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor* (TAFI) diketahui merupakan protein yang dapat menyebabkan *down-regulation* fibrinolisis. Sebagaimana diketahui bahwa kejadian aterotrombosis dapat dipengaruhi oleh proses fibrinolisis (Bouma dan Meijers, 2003). Saat ini, penelitian yang menggunakan TAFI sebagai penanda inhibitor fibrinolisis masih terbatas. Secara teknis pemeriksaan ini mudah dan dapat diotomasasi sehingga penggunaan TAFI sebagai penanda untuk menilai proses fibrinolisis penting untuk dilakukan.

Obesitas sebagai faktor risiko kardiovaskular lebih nyata pada subyek dengan obesitas sentral dibandingkan dengan obesitas perifer. Mekanisme yang menghubungkan inflamasi, aktivasi trombosit dan fibrinolisis pada subyek hipertensi obes sentral belum banyak dibuktikan dan beberapa penelitian masih kontroversial. Schneider dkk (2009) membuktikan hubungan peningkatan IMT dengan reaktivitas trombosit sementara penelitian Marquard dkk (2002) pada subyek stroke iskemik

menunjukkan tidak ada korelasi antara penanda inflamasi (leukosit, CRP dan fibrinogen) dengan aktivasi trombosit (*P-Selectin*). Samocha-Bonet dkk (2008) tidak menemukan perbedaan penanda aktivasi trombosit (*P-Selectin*, PAC-1 dan *Annexin-V binding*) antara subyek obes dengan non-obes (Samocha-Bonet dkk, 2008).

Penelitian ini bertujuan untuk menilai hubungan antara inflamasi dengan aktivasi trombotik dan fibrinolisis pada subyek hipertensi obes sentral dibandingkan hipertensi non-obes sentral. hs-CRP digunakan sebagai penanda inflamasi, *P-Selectin* dan CD40L sebagai penanda aktivasi trombosit serta PAI-1 dan TAFI sebagai penanda fibrinolisis.

## **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang di atas, rumusan masalah yang diajukan, yaitu:

- a. Adakah perbedaan kadar hs-CRP, *P-Selectin*, CD40L, PAI-1 dan TAFI antara subyek hipertensi obes sentral dengan hipertensi non-obes sentral?
- b. Apakah korelasi antara kadar hs-CRP dengan kadar *P-Selectin* dan CD40L lebih kuat pada subyek hipertensi obes sentral dibandingkan hipertensi non-obes sentral?
- c. Apakah korelasi antara kadar hs-CRP dengan kadar PAI-1 dan TAFI lebih kuat pada subyek hipertensi obes sentral dibandingkan hipertensi non-obes sentral?

- d. Apakah korelasi antara kadar *P-Selectin* dengan kadar CD40L lebih kuat pada subyek hipertensi obes sentral dibandingkan hipertensi non-obes sentral?

### **C. Tujuan Penelitian**

#### **1. Tujuan Umum**

Mengetahui korelasi antara inflamasi dengan risiko aterotrombosis yang ditandai oleh adanya peningkatan aktivasi trombosit dan hipofibrinolisis pada subyek hipertensi obes sentral dan hipertensi non-obes sentral.

#### **2. Tujuan Khusus**

- a. Menilai perbedaan kadar hs-CRP, *P-Selectin*, CD40L, PAI-1 dan TAFI antara subyek hipertensi obes sentral dan hipertensi non-obes sentral.
- b. Menilai korelasi antara kadar hs-CRP dengan kadar *P-Selectin* dan CD40L pada subyek hipertensi obes sentral dan hipertensi non-obes sentral.
- c. Menilai korelasi antara kadar hs-CRP dengan kadar PAI-1 dan TAFI pada subyek hipertensi obes sentral dan hipertensi non-obes sentral.
- d. Menilai korelasi antara kadar *P-Selectin* dengan kadar CD40L pada subyek hipertensi obes sentral dan hipertensi non-obes sentral.

## **D. Manfaat Penelitian**

### **1. Untuk Pengembangan Ilmu**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan tambahan informasi mengenai korelasi antara inflamasi dengan risiko kejadian aterotrombosis yang ditandai oleh adanya peningkatan aktivasi trombosit dan hipofibrinolisis terutama pada subyek hipertensi obes sentral.

### **2. Untuk Layanan Medik**

Pemahaman mengenai korelasi antara inflamasi, aktivasi trombosit dan fibrinolisis memungkinkan dilakukan upaya pencegahan yang tepat terhadap risiko aterotrombosis di mana salah satunya bisa dilakukan dengan pengelolaan status inflamasi.

## BAB II

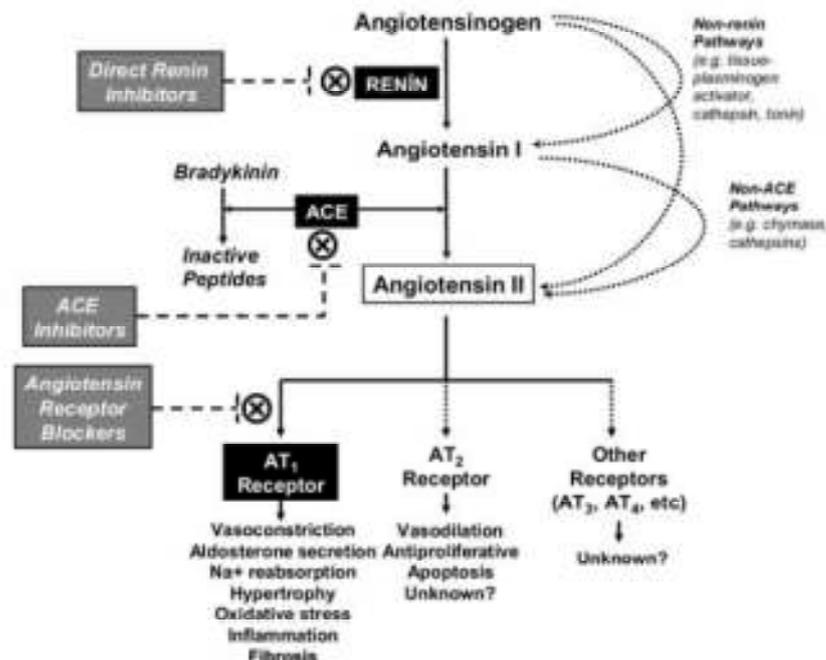
### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Hipertensi

Hipertensi merupakan kondisi patologis yang dikarakterisasi dengan peningkatan tekanan darah secara konsisten. Kejadian hipertensi meningkat seiring dengan bertambahnya usia. *Framingham Heart Study* menunjukkan bahwa individu berusia 55 tahun dengan tekanan darah normal memiliki risiko sebesar 90% untuk mendapatkan hipertensi di kemudian hari (Chobanian, 2003).

Tekanan darah dapat dipengaruhi oleh jenis kelamin, usia, gaya hidup dan kerentanan genetik. Hipertensi merupakan salah satu faktor risiko yang paling relevan terhadap morbiditas dan mortalitas PKV melalui efeknya pada organ target seperti jantung, otak dan ginjal. Hipertensi berperan dalam inisiasi dan perlangsungan aterosklerosis (Cohuet, 2006). Diagnosis dini dan tepat terhadap hipertensi sangat dibutuhkan untuk mengurangi dan mencegah komplikasi hipertensi terutama PKV. Diagnosis hipertensi ditegakkan apabila didapatkan TDS  $\geq 140$  mmHg atau TDD  $\geq 90$  mmHg pada dua kali pengukuran dalam waktu yang berbeda (Chobanian, 2003; Org, 2011).

Pada awal tahun 1970, komponen utama dari sistem renin angiotensin (RAS) telah diidentifikasi serta terdapat bukti kuat yang menunjukkan peranan penting RAS dalam pengaturan keseimbangan cairan dan tekanan darah (Gambar 1). RAS diaktivasi oleh pemecahan *angiotensinogen* menjadi *Angiotensin (Ang)-I* oleh *renin*. Ang-I dikonversi menjadi Ang-II oleh *angiotensin-converting enzyme (ACE)*. Ang-II bekerja melalui reseptornya yakni *Angiotensin II type I (AT<sub>1</sub>)* dan AT<sub>2</sub>. Adanya penghambatan pada sistem dapat menyebabkan perubahan mekanisme timbal balik atau terinisiasinya jalur alternatif, seperti jalur non-renin atau non-ACE (Arici, 2009; Fyhrquist, 2008).



Gambar 1. Sistem *renin-angiotensin* (Arici, 2009)

Ang-II memiliki beberapa fungsi yang sangat penting, yaitu:

- Vasokonstriksi pembuluh darah akibat ikatan Ang-II(AT<sub>1</sub>) sehingga meningkatkan tahanan vaskular sistemik dan tekanan arteri.
- Berperan pada korteks adrenal untuk melepaskan aldosteron, yang akan meningkatkan retensi natrium dan cairan.
- Menstimulasi pelepasan *vasopressin* (anti-diuretik hormon) *fari pituitary posterior*, yang akan meningkatkan retensi cairan.
- Menstimulasi pusat 'haus' dalam otak.
- Memfasilitasi pelepasan *norepinefrin* dari saraf simpatetik dan menghambat *re-uptake norepinefrin* sehingga meningkatkan fungsi adrenergik simpatetik.
- Menstimulasi hipertrofi kardiak dan vaskular.

Ikatan Ang-II dengan reseptor AT<sub>1</sub> berperan pada proses vasokonstriksi pembuluh darah, hipertrofi, stres oksidatif, inflamasi dan fibrosis. RAS tidak hanya diregulasi oleh mekanisme yang melibatkan pelepasan renin namun dimodulasi juga oleh peptida natriuretik seperti ANP dan BNP (Arici, 2009; Fyhrquist, 2008).

Implikasi fisiologis RAS terus berkembang. Bukti adanya lokal RAS yang dihasilkan oleh jaringan disamping RAS yang bersirkulasi semakin jelas. Pembentukan RAS intraselular telah dilaporkan. Hal ini menunjukkan bahwa RAS tidak hanya berperan sebagai organ endokrin namun juga dapat berperan sebagai sistem parakrin dan intrakrin. Studi terkini menunjukkan bahwa *heptapeptide angiotensin 2–8* (Ang-III) dan

*hexapeptide* 3–8 (Ang-IV) memiliki aktivitas biologis yang dimediasi oleh reseptor AT<sub>1</sub> dan AT<sub>2</sub>. *Angiotensin* 1–7 *heptapeptide* (Ang-1–7) memperlihatkan peranannya dalam menyeimbangkan kerja Ang-II (Fyhrquist, 2008).

Terapi anti-hipertensi bertujuan untuk menurunkan morbiditas dan mortalitas kardiovaskular dan renal. Hasil uji klinik menunjukkan bahwa terapi anti-hipertensi berhubungan dengan penurunan insiden stroke sebesar 35-40%, infark miokard sebesar 20-25% dan gagal jantung sebesar >50%. Diperkirakan individu hipertensi derajat 1 yang disertai faktor risiko lainnya, dengan penurunan TDS sebesar 12 mmHg akan mencegah kematian 1 per 11 pasien yang diterapi dalam 10 tahun. Dengan adanya PKV atau kerusakan target organ tingkat kematian menjadi 1 per 9 pasien (Chobanian, 2003).

## **B. Obesitas**

Obesitas merupakan salah satu komponen sindroma metabolik dan keberadaannya dengan faktor risiko penyakit vaskular lainnya meningkatkan risiko individu terhadap PKV. Obesitas berhubungan dengan percepatan proses aterosklerosis serta peningkatan angka morbiditas dan mortalitas penyakit tersebut (Samocho-Bonet, 2008).

Obesitas ditandai oleh adanya akumulasi lemak dalam jaringan adiposa secara berlebihan yang dapat menimbulkan gangguan kesehatan seperti terjadinya kondisi hiperinsulinemia, diabetes,

hipertensi dan gangguan imunologi. Obesitas dipengaruhi oleh faktor genetik, mekanisme neuroendokrin, asupan makanan, faktor sosial dan gaya hidup (Grundy, 2006).

Obesitas sentral merupakan bentuk obesitas yang sangat berhubungan erat dengan sindroma metabolik. Peningkatan lingkaran perut yang terjadi pada obesitas sentral merupakan langkah awal yang paling mudah untuk mendeteksi individu dengan sindroma metabolik (den Engelsen, 2012; Grundy, 2006).

Sel adiposit berperan dalam metabolisme dan penyimpanan energi dalam bentuk trigliserida serta berfungsi sebagai kelenjar endokrin yang dapat mensekresikan berbagai sitokin dan neuropeptida. Pada kondisi obesitas terjadi ketidakseimbangan produksi sitokin (adipositokin) oleh sel adiposa. Sitokin-sitokin seperti *interleukin 6* (IL-6) dan *tumor necrosis factor  $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ) disekresi dan mengawali proses inflamasi. Status inflamasi yang tinggi ditunjukkan oleh kadar hs-CRP yang tinggi. Sel adiposit pada kondisi obes melepaskan PAI-1 yang berkontribusi terhadap status pro-trombotik (Grundy, 2004).

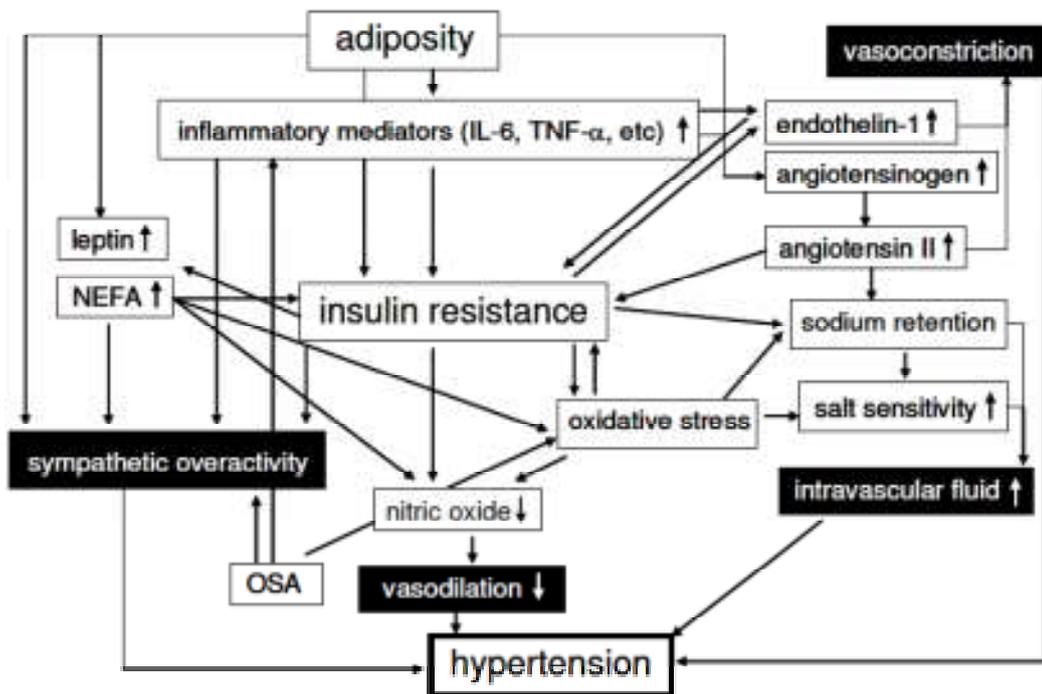
### **C. Patomekanisme Inflamasi pada Hipertensi dan Obesitas**

Inflamasi merupakan suatu proses patologis dinamis di jaringan yang menyebabkan perubahan, infiltrasi sel serta pelepasan mediator yang dapat mempengaruhi pembuluh darah dan atau jaringan penghubung. Inflamasi merupakan respon terhadap adanya *injury*,

stimulasi fisik, bahan kimia atau biologi dengan tujuan perbaikan pada organ yang dipengaruhinya (Stedman, 2006).

Inflamasi vaskular pada hipertensi merupakan salah satu patomekanisme terjadinya aterosklerosis, yang merupakan prinsip dasar kejadian kardiovaskular. Terdapat peranan penting inflamasi dalam setiap tahap aterosklerosis (Rueda-Clausen dkk, 2009). Mekanisme inflamasi pada hipertensi diduga melalui peningkatan beberapa mediator termasuk molekul adhesi, kemokin, *specific growth factor*, *heat shock proteins*, endothelin-1 dan angiotensin (Li, 2006).

Inflamasi berkontribusi terhadap kejadian disfungsi endotel, di lain pihak disfungsi endotel akan menyebabkan inflamasi; dengan kata lain korelasi antara inflamasi dengan disfungsi endotel dalam patogenesis hipertensi merupakan suatu proses berkesinambungan dan saling mempengaruhi (Koh dkk, 2005).



Gambar 2. Obesitas dan Hipertensi (Yanai H, *Nutrition Journal*, 2008)

Akumulasi jaringan adiposa visceral akan menghasilkan dan mensekresikan berbagai adipositokin seperti TNF- $\alpha$ , IL-6, angiotensinogen dan *non-esterified fatty acids* yang akan menginduksi perkembangan hipertensi (Yanai H, 2008).

Hasil penelitian menunjukkan adanya korelasi antara obesitas dengan kondisi inflamasi derajat rendah. Jaringan adiposa pada individu obes menunjukkan adanya infiltrasi makrofag yang merupakan sumber penting terjadinya inflamasi dalam jaringan. Respon inflamasi tampak dari ketidakseimbangan sitokin yang diproduksi, peningkatan kadar reaktan

fasa akut dan adanya aktivasi sinyal jalur inflamasi (Wellen dan Hotamisligil, 2003).

Salah satu penanda inflamasi yang banyak digunakan pada penelitian adalah CRP, suatu protein fasa akut dengan berat molekul 23 kDa yang disintesis oleh hati. Pada kondisi normal, kadar CRP yang bersirkulasi sangat rendah namun pada kondisi akut, kadar CRP selama 6-8 jam pertama dan kadarnya dapat mencapai 300 mg/L dalam 48 jam. Waktu paruh protein ini sangat panjang. Peningkatan kadar CRP selalu menunjukkan adanya perubahan patologi dalam tubuh (Koenig, 2007; Venugopal dkk, 2005).

CRP merupakan penanda inflamasi klinis/subklinis yang stabil dan sangat sensitif sehingga dapat menggambarkan kondisi inflamasi kronis derajat rendah di dinding pembuluh darah arteri pada lokasi aterosklerotik. Pemeriksaan CRP menunjukkan presisi yang sangat baik di mana kadar CRP secara konsisten dapat memperkirakan *outcome* kardiovaskular (Ridker, 2003; Stuvelling, 2004).

Selain sebagai penanda, CRP juga berperan penting pada respon imun alamiah dan sebagai mediator inflamasi yang berperan pada perkembangan penyakit vaskular melalui mekanisme aktivasi dan kemoatraksi monosit yang bersirkulasi, memediasi disfungsi endotel, menginduksi protein-protein pro-trombotik, meningkatkan pelepasan sitokin, aktivasi sistem komplemen, memfasilitasi remodeling matriks ekstraselular dan berpengaruh pada lipid tubuh. Studi *in vitro* dan *in vivo*

membuktikan bahwa CRP dapat memprediksi risiko kardiovaskular pada individu yang tampak sehat, sindroma metabolik, pasien dengan angina pektoris, sindroma koroner akut dan pasca infark miokard. Kadar CRP di sirkulasi meningkat selama infeksi dan respon inflamasi non-infeksius, seperti artritis reumatik (Koenig, 2007; Verma dkk, 2003).

Transkripsi CRP dikendalikan oleh beberapa sitokin, terutama IL-6. Bukti terkini menunjukkan bahwa CRP dapat pula diproduksi di sel otot polos dan makrofag. Peningkatan CRP berperan penting pada patogenesis hipertensi karena dapat meningkatkan status inflamasi sebagai mekanisme proteksi terhadap faktor *injury*. Kadar CRP yang tinggi dapat meningkatkan regulasi reseptor angiotensin dan meningkatkan ekspresi PAI-1 oleh sel endotel yang dapat meningkatkan tekanan darah dan mempercepat aterosclerosis. Banyak studi yang telah membuktikan bahwa kadar CRP dapat memperkirakan risiko terhadap PKV pada individu sehat dengan rekomendasi *cut off* CRP <1.0, 1.0 sampai 3.0, dan >3.0 mg/L sebagai prediktor risiko rendah, sedang dan tinggi. *High sensitivity C-Reactive Protein* adalah kadar CRP yang diukur dengan metode yang sangat sensitif, dapat mengukur kadar hingga <0.15 mg/L. Batas deteksi ini memungkinkan untuk mengetahui proses inflamasi tingkat rendah pada orang sehat dan dapat memperkirakan risiko terhadap kardiovaskuler (Jialal dkk, 2004).

#### D. Inflamasi dan Aktivasi Trombosit

Trombosit berperan menjaga proses hemostasis serta pembentukan trombus akibat adanya perlukaan pada sel endotel. Trombosit memiliki granula dan membran yang mengandung berbagai komponen yang dibutuhkan untuk merespon stimulus fisiologis dan patologis. Fungsi utama trombosit sebagai regulator proses hemostasis menyebabkan reseptor trombosit berperan langsung dalam proses regulasi adhesi dan pembentukan trombus (Huo, 2004).

Penelitian telah membuktikan peranan trombosit pada proses inflamasi dan aterosklerosis. Banyak molekul yang terdapat pada permukaan trombosit atau terkandung dalam granula trombosit memegang peranan pada 'cross talk' antara trombosit dengan sel pro-inflamasi lain selama inflamasi vaskuler, yang terlibat dalam progresivitas aterosklerosis (Huo, 2004).

Aktivasi trombosit dapat terjadi pada berbagai tahapan aterosklerosis yang dimanifestasikan dengan adanya ekspresi *P-Selectin* pada darah perifer. Trombosit teraktivasi yang bersirkulasi berkaitan dengan kejadian trombotik. Faktor risiko utama aterosklerosis termasuk hiperkolesterolemia, hipertensi, merokok dan diabetes meningkatkan jumlah trombosit teraktivasi di sirkulasi (Huo, 2004; Flaumenthaf, 2003).

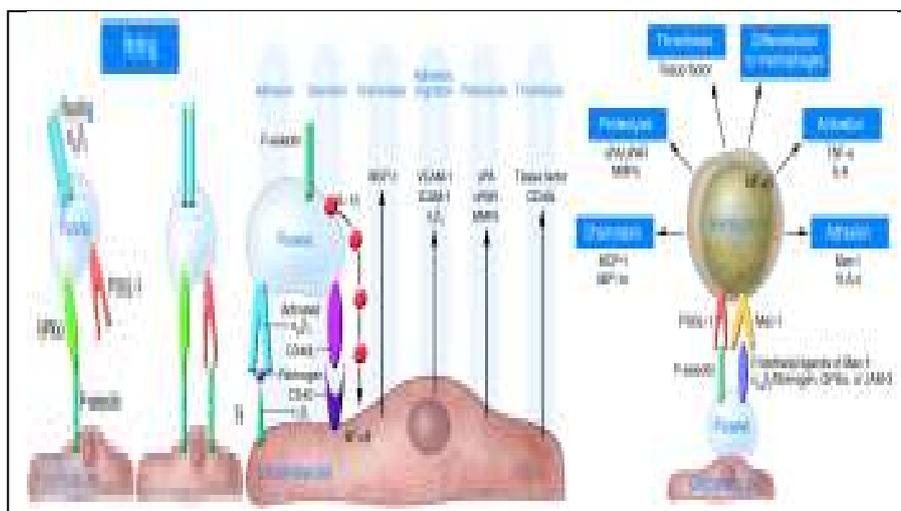
*Weibel-Palade bodies*, organel spesifik sel endotel merupakan granula pens sekresi yang mengandung *P-Selectin*. Berbagai mediator inflamasi seperti trombin dan histamin menyebabkan *Weibel-Palade*

*bodies* mengekspresikan dan mensekresikan *P-Selectin* yang akan memperantarai proses bergulingnya leukosit dan trombosit pada sel endotel (Wagner, 2005). *P-Selectin* pada sel endotel berperan dalam perekrutan netrofil, monosit dan trombosit. *P-Selectin* juga diekspresikan dengan densitas tinggi pada trombosit yang teraktivasi setelah dikeluarkan oleh  $\alpha$ -granul dan bekerja merekrut leukosit ke lesi aterosklerosis (Wagner, 2005; Pollard, 2002).

Kompleksitas ateroma tergantung pada *P-Selectin* endotel/ trombosit yang terekspresi, dimana sinyal yang diinduksi oleh *P-Selectin* dapat menstimulasi monosit/makrofag untuk memproduksi kemoatraktan atau faktor pertumbuhan sehingga menyebabkan migrasi sel otot polos ke daerah lesi. Penelitian Massberg dkk, 2002 menunjukkan penurunan atau penghambatan trombosit dapat memperlambat pembentukan *fatty streak*. Huo dkk, 2004 mengamati pemberian infus trombosit teraktivasi pada tikus dengan defisiensi apo E dapat memicu pembentukan lesi yang menunjukkan bahwa *P-Selectin* pada trombosit memiliki efek aterogenik.

Peningkatan jumlah *P-Selectin* berperan pada peningkatan jumlah mikropartikel turunan leukosit atau yang disebut *blood borne tissue factor*, yang mengandung *tissue factor* sebagai inisiator kaskade koagulasi. Penghambatan terhadap *P-Selectin* atau *P-selectin glycoprotein ligand-1* (PSGL-1) dapat berfungsi sebagai senyawa trombolitik yang akan menggeser keseimbangan koagulasi ke arah trombolisis (Wagner, 2005; Gawaz, 2005).

Gambar 2 memperlihatkan bahwa aktivasi sel endotel mengekspresikan *P-Selectin*. Reseptor GPIb $\alpha$  pada permukaan trombosit dan PSGL-1 berinteraksi dengan *P-Selectin* untuk memediasi bergulingnya trombosit. *Firm adhesion* yang dimediasi oleh  $\beta$ 3-integrin menginduksi trombosit untuk mengekspresikan *P-Selectin* dan melepaskan CD40L serta IL-1 $\beta$  yang akan meningkatkan suasana inflamasi dan menjadikan sel endotel bersifat proaterogenik. Adhesi trombosit merekrut monosit yang terinflamasi melalui interaksi antara PSGL-1 dengan *P-Selectin* dan monositik Mac-1 dengan  $\alpha$ <sub>IIb</sub> $\beta$ <sub>3</sub> atau GPIb $\alpha$ . Selanjutnya trombosit akan menginisiasi sekresi kemokin, sitokin dan *tissue factor*, meningkatkan regulasi dan mengaktivasi reseptor adhesi dan protease serta menginduksi diferensiasi monosit menjadi makrofag. Dengan demikian, interaksi antara trombosit dengan monosit memfasilitasi suasana aterogenik pada dinding vaskuler yang mendukung pembentukan plak aterosklerosis (Gawaz, 2005).



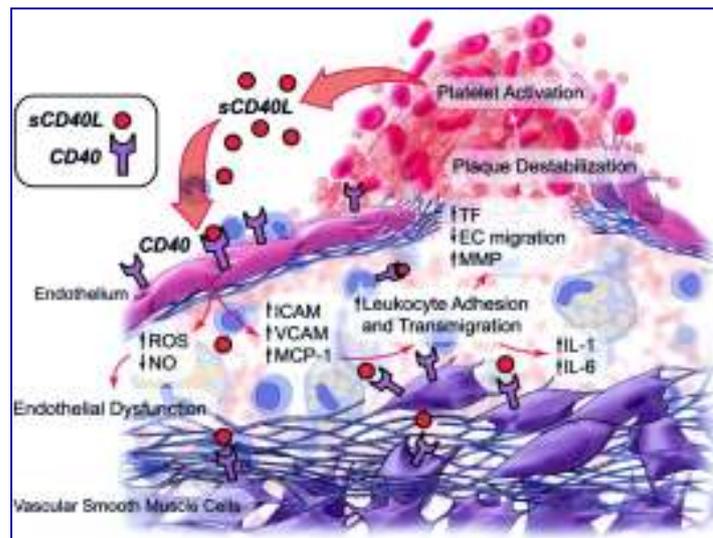
Gambar 3. Aktivasi trombosit – peranan *P-Selectin* (Gawaz, 2005)

Sitokin ligan CD40 (CD154 atau gp39) merupakan molekul yang menghubungkan inflamasi dengan trombosis. CD40L adalah protein transmembran trimerik, anggota *tumor necrosis factor* yang berperan menginduksi sel inflamatori, sel endotel, sel otot polos, trombosit dan berbagai sitokin. CD40L tidak hanya diekspresikan pada sistem imun, tapi juga oleh trombosit yang teraktivasi. CD40L disimpan dan bertranslokasi dengan cepat pada membran plasma pada saat trombosit teraktivasi. CD40L merupakan molekul penting yang mengatur respon imun melalui interaksi dengan reseptornya, CD40 (Wagner, 2005; Grant & Ajjan, 2006; Chakrabarti, 2004).

Interaksi antara CD40L dengan reseptornya pada sel endotel menginduksi inflamasi serta mengekspresi dan memproduksi sitokin, faktor pertumbuhan, molekul adhesi, metaloproteinase dan faktor prokoagulan yang menunjukkan bahwa molekul ini berperan pada setiap tahap proses pembentukan ateroma. Interaksi ini juga menyebabkan pelepasan CD40L yang diproteolitik menjadi protein terlarut (sCD40L). Aktivitas proinflamasi CD40L berperan pada aterosklerosis. CD40L memiliki sekuens KGD, yakni suatu sekuens yang dapat berikatan dengan integrin  $\alpha_{IIb}\beta_3$  pada trombosit. Ikatan sCD40L dengan integrin melalui sekuens ini memicu sinyal '*outside-in*' pada trombosit yang diinduksi oleh fosforilasi domain  $\alpha_{IIb}\beta_3$  sitoplasmik (Wagner, 2005; Grant & Ajjan, 2006; Chakrabarti, 2004).

Trombosit merupakan sumber sCD40L terbesar di sirkulasi. Agregasi dan aktivasi trombosit berhubungan dengan pelepasan sCD40L. Selama inflamasi, spesies oksigen reaktif meningkatkan adhesi sel-sel darah mendekati sel endotel dengan meningkatkan produksi mediator inflamasi atau dengan mengaktifkan faktor transkripsi yang akan berikatan dengan gen yang mengkode molekul adhesi dan sitokin. *Signaling* CD40-CD40L memungkinkan trombosit memperkuat respon inflamasi dan berperan pada pengaturan hemostasis sel endotel. Trombosit secara tidak langsung (melalui ikatan CD40-CD40L) mempengaruhi perubahan keseimbangan sistem koagulasi, *trafficking* leukosit dan matriks ekstraselular (Chakrabarti, 2004).

Pelepasan sCD40L yang kontinyu meningkatkan risiko aterotrombosis melalui pembentukan konjugat trombosit-trombosit (CD40-40L/CD40L-GPIIb/IIIa), trombosit-lekosit (CD40L-40/*P-Selectin*-PSGL-1) dan trombosit-endotel (CD40L-CD40). Rekombinan sCD40L mampu menginduksi ekspresi *P-Selectin* trombosit dan pembentukan konjugat trombosit-lekosit. CD40L dapat menginduksi ekspresi CD154 pada sel endotel dan mempengaruhi aterogenesis melalui aktivasi infiltrasi monosit (Wagner, 2005; Grant & Ajan 2006; Chakrabarti, 2004). Gambar 3 menunjukkan bahwa *signalling* CD40-CD40L mengakibatkan destabilisasi plak dimana plak yang telah koyak menunjukkan kadar CD40 dan CD40L yang tinggi.



Gambar 4. Peranan sinyal CD40-CD40L pada proses aterotrombosis (Szmanko PE, 2003)

### E. Inflamasi dan Status Koagulasi

Inflamasi memegang peranan penting pada pembentukan, perkembangan dan koyaknya plak aterosklerosis. Sel endotel yang sehat merupakan *barier* yang dapat mencegah migrasinya sel proinflamasi ke lapisan sub-intima saat terjadi disfungsi endotel. Berbagai molekul adhesi akan diekspresikan untuk mengikat leukosit dan menariknya ke dalam subendotel dimana sitokin kemoatraktan akan memperkuat efek ini (Grant & Ajjan, 2006; Mitchell, 2005).

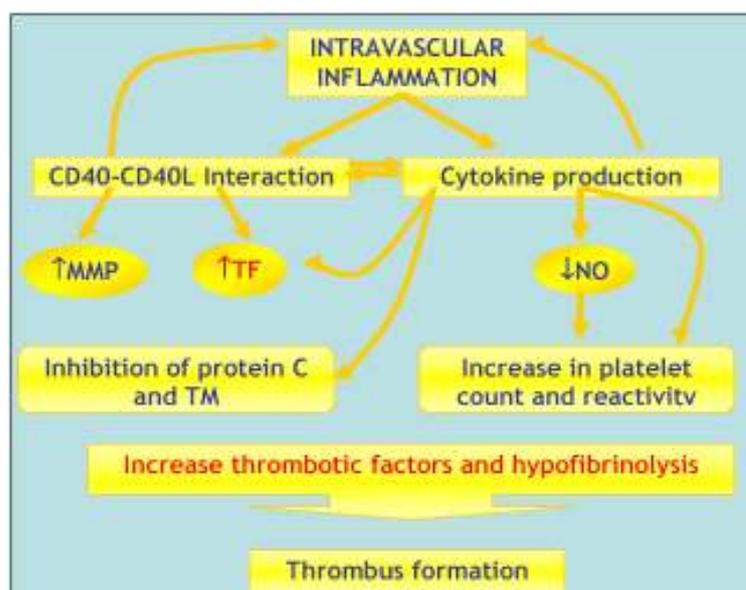
Selain sel-sel proinflamasi, disfungsi atau kerusakan sel endotel juga akan menarik LDL masuk ke dalam intima dan berubah menjadi LDL teroksidasi, molekul aterogenik yang bersifat proinflamasi. Respon inflamasi ini terus berlangsung dan menarik sel T ke tempat lesi untuk

bersama-sama dengan sel endotel memproduksi sitokin-sitokin yang memberikan respon inflamasi lebih kuat. Monosit bermigrasi ke dalam intima dan berdiferensiasi menjadi makrofag untuk mengambil LDL teroksidasi sehingga terbentuk sel busa. Akumulasi sel busa menginduksi pembentukan inti lipid yang kaya akan *tissue factor* dan bersifat protrombik. Reaksi inflamasi menginduksi migrasi dan proliferasi sel otot polos ke tempat lesi dan mensekresikan berbagai molekul yang meningkatkan matriks ekstraselular. Produksi kolagen dapat memperkuat dan menstabilkan *fibrous cap*. Makrofag memproduksi matriks metaloproteinase untuk mendegradasi kolagen yang mempertipis *cap* dan menyebabkan plak mudah koyak. Pada saat plak koyak, terjadi interaksi antara inti lipid yang bersifat prokoagulan dengan darah dan menyebabkan pembentukan trombus (Grant & Ajan, 2006; Mitcheli, 2005).

Pada dinding pembuluh darah, sitokin proinflamasi mempengaruhi aktivitas hemostasis sel endotel yang menginisiasi trombosis. Sitokin menginduksi ekspresi *tissue factor* pada sel endotel dan sel intravaskular. Terjadinya peningkatan interaksi CD40/CD40L yang dimediasi sitokin akan semakin meningkatkan aktifitas trombotik dengan stimulasi ekspresi *tissue factor* pada dinding pembuluh darah dan memodulasi aktivitas prokoagulan sel endotel. Sitokin menghambat produksi NO oleh sel endotel yang menyebabkan adhesi trombosit, meningkatkan status protrombik dan vasokonstriksi. Sitokin proinflamasi juga meningkatkan

jumlah dan reaktivitas trombosit yang meningkatkan risiko trombotik. Sitokin menghambat aktivasi protein-C dan produksi trombomodulin endotel sebagai antitrombotik (Grant & Ajjan, 2006; Mitchell, 2005).

Interaksi antara inflamasi dan koagulasi tidak hanya terbatas pada lokasi lesi. Kadar plasma molekul proinflamasi meningkat pada subyek sindrom koroner akut, termasuk IL-1, IL-6, CRP dan komplemen. IL-6 menstimulasi hepatosit untuk memproduksi fibrinogen dan PAI-1. Peningkatan kadar CRP berhubungan dengan peningkatan fibrinogen dan penurunan kapasitas fibrinolitik yang mungkin disebabkan oleh peningkatan produksi PAI-1. Hal ini menunjukkan keterlibatan sistem inflamasi dan status hiperkoagulabilitas pada aterosklerosis (Grant & Ajjan, 2006; Wagner, 2005).



Gambar 5. Hubungan antara inflamasi dan aterotrombosis (Grant & Ajjan, 2006)

Ikatan antara leukosit dengan trombosit menunjukkan interaksi antara inflamasi dengan kejadian trombosis pada aterotrombosis. Plak yang koyak akan memicu aktivasi respon inflamasi dan meningkatkan ekspresi *tissue factor* untuk menginisiasi jalur koagulasi ekstrinsik. Ekspresi *tissue factor* pada sel endotel dan monosit diatur oleh sitokin proinflamasi, termasuk TNF dan IL-1 (Freedman, 2005; Grant & Ajjan, 2006).

Untuk memulai jalur koagulasi, *tissue factor* berinteraksi dengan *P-Selectin*, mempercepat pembentukan dan deposisi fibrin. *P-Selectin* pada permukaan trombosit juga menginduksi ekspresi *tissue factor* pada monosit, meningkatkan ekspresi sitokin dan ekspresi *Mac-1*. Proses protrombotik ini dipengaruhi oleh pembentukan NO pada sel endotel, yang akan mengurangi endotoksin dan sitokin yang terekspresi oleh *tissue factor* (Freedman, 2005; Grant & Ajjan, 2006).

PAI-1 merupakan suatu glikoprotein rantai tunggal yang mengandung karbohidrat sebanyak 13% dan terdiri dari 379 asam amino. Fungsi utama PAI-1 sebagai inhibitor *tissue-plasminogen activator* (tPA), sebuah enzim yang memiliki peranan penting pada fibrinolisis. Dengan demikian, peningkatan kadar plasma PAI-1 berkaitan dengan gangguan fungsi fibrinolisis. Peningkatan PAI-1 ditemukan pada penyakit trombolitik, infark miokard akut, trombosis vena dalam, kehamilan dan sepsis. PAI-1 diproduksi oleh sel endotel vaskuler, trombosit, plasenta dan sel-sel tubulus ginjal yang ditemukan dalam beberapa bentuk yakni aktif, inaktif

(laten), membentuk kompleks dengan tPA dan *urokinase-Plasminogen Activator* (uPA). Kadar PAI-1 pada plasma manusia sekitar 6 sampai 80 ng/mL dengan rata-rata kadarnya mencapai 24 ng/mL (Loskutoff & Samad, 1998).

TAFI atau yang disebut juga dengan *procarboxypeptidase U*, *procarboxypeptidase R* dan *procarboxypeptidase B* plasma merupakan proenzim yang menyerupai *carboxypeptidase B* yang bersirkulasi dalam plasma dengan kadar 4-15  $\mu\text{g/mL}$  (70-275 nmol/L). Aktivasi TAFI dimediasi oleh trombin yang dibentuk pada kaskade koagulasi. TAFI disintesis di hati sebagai prepropeptida yang mengandung 423 asam amino dengan berat molekul 55 kDA dan memiliki titik isoelektrik 5.0 (Bouma & Meijers, 2003).

TAFI teraktivasi dapat menyebabkan *down-regulation* fibrinolisis dengan memindahkan C-terminal lisin dari fibrin dan menghambat proteolisis fibrin oleh plasmin dan berperan sebagai ligan untuk tempat terikatnya lisin dari plasminogen dan tPA. Pengurangan lisin fibrin oleh TAFI mencegah fungsi tPA dalam memediasi aktivasi plasminogen sehingga menurunkan pembentukan plasmin dan menyebabkan *down-regulation* fibrinolisis (Bouma & Meijers, 2003).

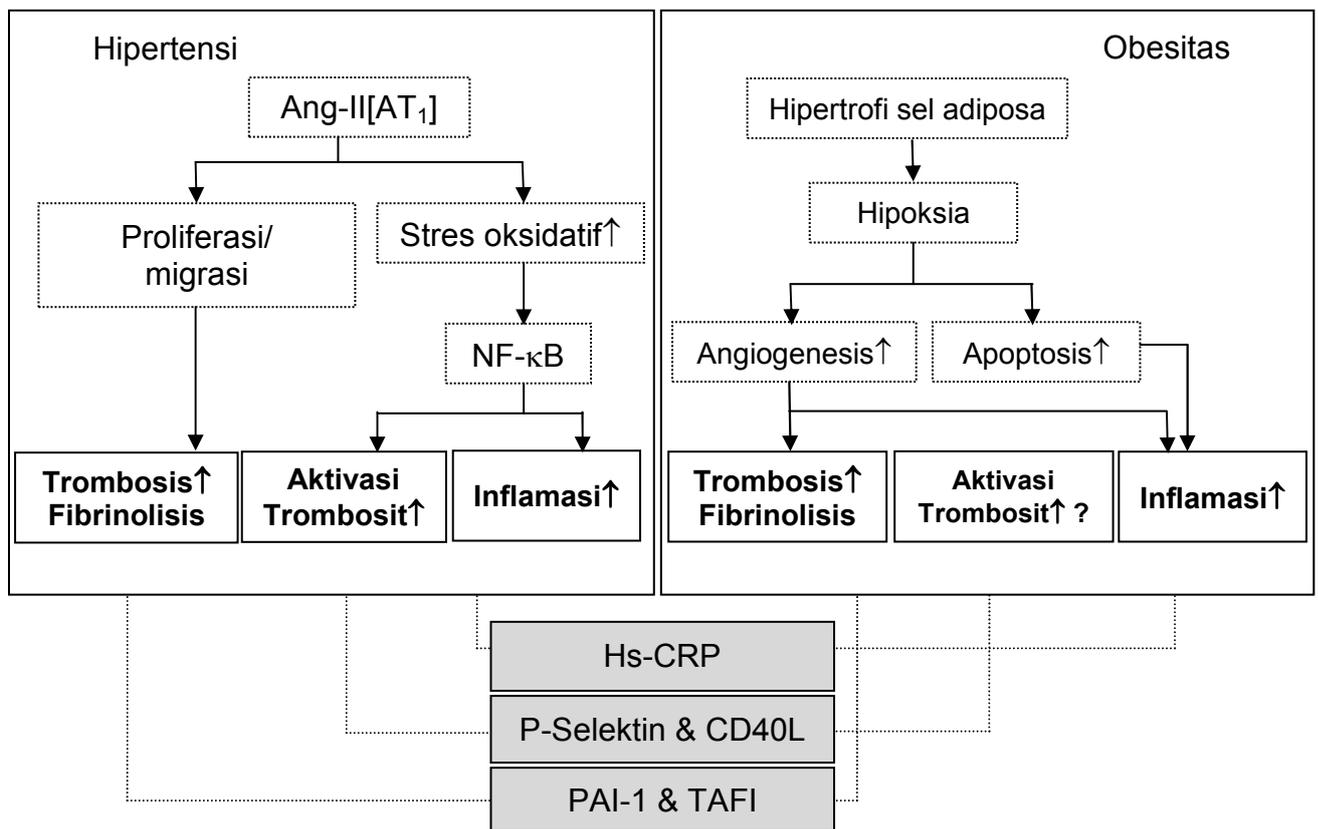
## F. Kerangka Teori

Pada individu yang mengalami peningkatan tekanan darah, terjadi peningkatan inflamasi akibat aktivasi *nuclear factor-κB* (NF-κB) yang diinduksi oleh ikatan Ang-II dengan reseptor AT<sub>1</sub>. NF-κB menginduksi produksi dan pelepasan molekul, sitokin dan kemokin pro-inflamasi serta pelepasan molekul adhesi pada sel endotel dan trombosit teraktivasi. Reaksi Ang-II dengan AT<sub>1</sub> dapat menurunkan bioavailabilitas dari *nitrite oxide* (NO) yang berpengaruh pada proliferasi dan migrasi sel dan melibatkan mekanisme trombosit.

Pada obesitas, sel adiposa mengalami hipertrofi. Ukuran sel yang membesar, lebih dari 200Å menyebabkan dibutuhkan vaskularisasi baru untuk menghidupi sel tersebut. Proses pembentukan pembuluh darah baru (angiogenesis) dimulai dengan terinduksinya HIF-1α pada kondisi hipoksia dan menginisiasi *vaskular endothelial growth factor* (VEGF) untuk memulai angiogenesis. Dibutuhkan peranan sitokin-sitokin pro-inflamasi sehingga keterlibatan makrofag pada proses angiogenesis menimbulkan kondisi inflamasi. Apabila vaskularisasi tidak mencukupi, maka sel akan mengalami apoptosis yang juga melibatkan peranan sitokin-sitokin pro-inflamasi. Dengan demikian, obesitas dalam jangka waktu lama menunjukkan status pro-inflamasi yang berkelanjutan.

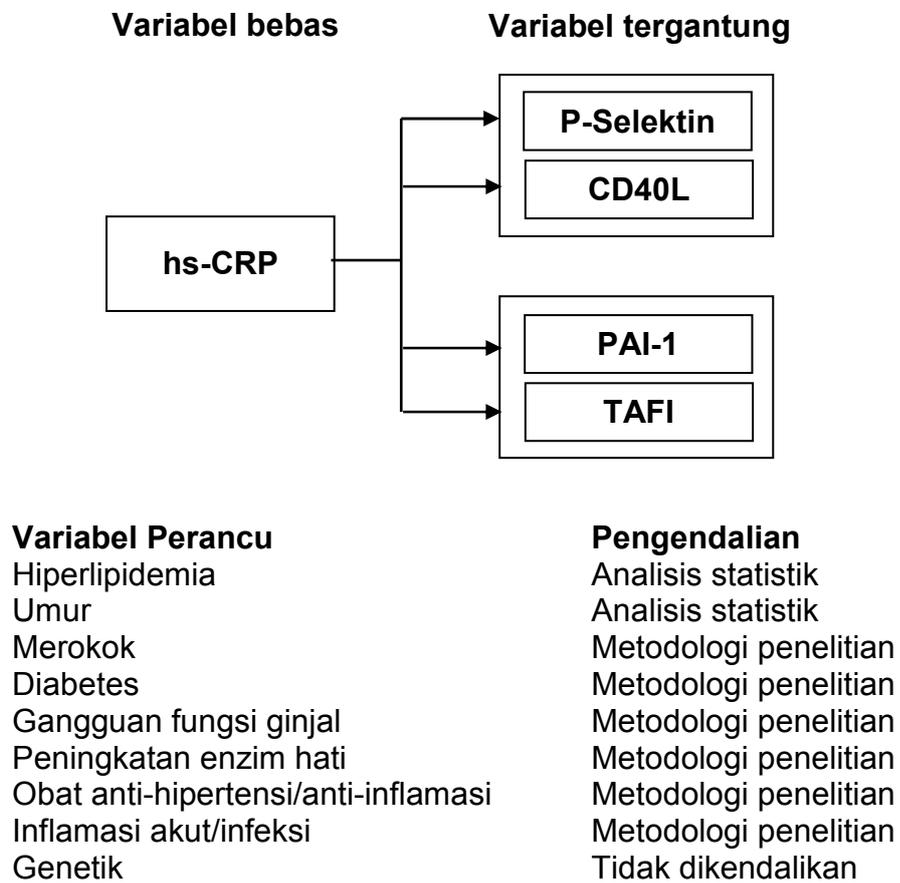
Obesitas sentral pada subyek hipertensi akan semakin meningkatkan status inflamasi. Mediator pro-inflamasi yang dihasilkan oleh *sick fat cell* seperti IL-6 dan TNF-α dapat menstimulasi endothelin-1

dan menyebabkan vasokonstriksi serta stimulasi angiotensinogen yang dapat menyebabkan peningkatan tekanan darah.



Gambar 6. Kerangka Teori

### G. Kerangka Konsep



Gambar 7. Kerangka Konsep

## H. Hipotesis Penelitian

- a. Kadar hs-CRP, *P-Selectin*, CD40L, PAI-1 dan TAFI lebih tinggi pada subyek hipertensi obes sentral dibandingkan hipertensi non-obes sentral.
- b. Korelasi positif antara kadar hs-CRP dengan kadar *P-Selectin* dan CD40L lebih kuat pada subyek hipertensi obes sentral dibandingkan hipertensi non-obes sentral.
- c. Korelasi positif antara kadar hs-CRP dengan kadar PAI-1 dan TAFI lebih kuat pada subyek hipertensi obes sentral dibandingkan hipertensi non-obes sentral.
- d. Korelasi positif antara kadar *P-Selectin* dengan kadar CD40L lebih kuat pada subyek hipertensi obes sentral dibanding hipertensi non-obes sentral.