

**KARYA AKHIR**

**ANALISIS KADAR LIPOPROTEIN PHOSPHOLIPASE A2  
PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 TERKONTROL  
DAN TIDAK TERKONTROL**

***ANALYSIS OF LIPOPROTEIN PHOSPHOLIPASE A2  
IN CONTROLLED AND UNCONTROLLED TYPE 2 DIABETIC  
PATIENTS***

**HERNIATY RAMPO**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP.1)  
DEPARTEMEN ILMU PATOLOGI KLINIK  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2019**



Optimization Software:  
[www.balesio.com](http://www.balesio.com)

**ANALISIS KADAR LIPOPROTEIN PHOSPHOLIPASE A2  
PADA PASIEN DIABETES TIPE 2 TERKONTROL DAN  
TIDAK TERKONTROL**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Mencapai Gelar Spesialis-1 (Sp.1)

Program Studi  
Ilmu Patologi Klinik

Disusun dan Diajukan oleh

**Herniaty Rampo**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP-1)  
DEPARTEMEN ILMU PATOLOGI KLINIK  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2019**



**KARYA AKHIR****ANALISIS KADAR LIPOPROTEIN PHOSPHOLIPASE A2  
PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 TERKONTROL  
DAN TIDAK TERKONTROL**

Yang disusun dan diajukan oleh :

**HERNIATY RAMPO**

Nomor Pokok C108215109

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

pada tanggal 4 April 2019

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

**Komisi Penasihat.**  
dr. Ibrahim Abdul Samad, Sp.PK (K)  
Pembimbing Utama  
Dr. dr. Liong Boy K, M.Kes, Sp.PK(K)  
Pembimbing Anggota  
Manajer Program Pendidikan  
Dokter Spesialis  
Fakultas Kedokteran Unhas  
a.n. Dekan,  
Wakil Dekan Bidang Akademik  
Riset dan Inovasi  
dr. Uleng Bahrin, Sp.PK (K), Ph.D  
NIP. 19680518 199802 2 001Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes  
NIP. 19671103 199802 1 001

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : HERNIATY RAMPO

Nomor Pokok : C108215109

Program Studi : Ilmu Patologi Klinik

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

Makassar, April 2019

Yang menyatakan,

Herniaty Rampo



## PRAKATA

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan yang Maha Kuasa, Maha Pemurah, Maha Pengasih dan Penyayang atas limpahan kasih dan anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul **“ANALISIS KADAR LIPOPROTEIN PHOSPHOLIPASE A2 PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 TERKONTROL DAN TIDAK TERKONTROL”** sebagai salah satu persyaratan dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan saran dan koreksi dari semua pihak. Penulis juga menyadari bahwa tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi berbagai pihak. Dalam kesempatan ini, penulis menghaturkan terima kasih yang tulus kepada dr.H. Ibrahim Abdul Samad, Sp.PK(K) selaku Ketua Komisi Penasihat/Pembimbing Utama dan Dr. dr. Liong Boy Kurniawan M.Kes, Sp.PK selaku Anggota Penasihat/Sekretaris Pembimbing, Dr. dr. Ilhamjaya Patelongi, MSi sebagai Anggota Komisi Penasihat/Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, Dr. dr. Husaini Umar, SpPD-KEMD, sebagai Anggota Tim Penilai, dan dr.Ruland DN Pakasi, Sp.PK(K) sebagai Anggota Tim Penilai, yang telah memberi kesediaan waktu,

dan bimbingan sejak masa penelitian, penyusunan hingga seminar penelitian ini.



Pada kesempatan ini pula penulis ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Guru Besar di Bagian Patologi Klinik dan Guru Besar Emeritus FK-UNHAS, Alm. Prof. dr. Hardjoeno, SpPK(K), yang telah merintis pendidikan dokter spesialis Patologi Klinik di FK Unhas.
2. Guru sekaligus orang tua kami, dr. H. Ibrahim Abdul Samad, Sp.PK(K) dan dr. Hj. Adriani Badji, Sp.PK yang senantiasa mendukung pendidikan penulis sejak awal mendidik, membimbing dengan penuh ketulusan hati dan memberi nasehat kepada penulis.
3. Guru besar di Departemen Ilmu Patologi Klinik, Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D, Sp.PK(K), guru kami yang telah membimbing, mengajar dan memberikan ilmu yang tidak ternilai dengan penuh ketulusan hati memberi masukan selama selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan karya akhir ini.
4. Manajer PPDS FK-UNHAS dr. Ulang Bahrun, Sp.PK (K), PhD, guru sekaligus orang tua kami yang bijaksana yang senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, memberi nasehat dan semangat serta memotivasi penulis
5. Ketua Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS Dr.dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes, Sp.PK(K), guru kami yang bijaksana, senantiasa

membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai



kegiatan, mengajar, memberi nasehat dan semangat serta mendorong penulis supaya lebih maju.

6. Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK, guru kami yang penuh pengertian dan senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat serta mendorong penulis supaya lebih maju.
7. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, dr.Rachmawati A. Muhiddin, Sp.PK(K), guru kami yang senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat.
8. Dr. Fitriani Mangarengi, Sp.PK (K), Ketua Program Studi Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS periode 2015-2017, atas bimbingan dan arahan pada masa-masa awal pendidikan penulis serta selalu memberi nasehat dan motivasi selama pendidikan.
9. Semua guru, Supervisor di Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS yang senantiasa memberikan bimbingan dan saran selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan karya akhir ini.
10. Supervisor Departemen Ilmu Patologi Klinik, Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes, Sp.PK(K) yang telah memberikan masukan dan bimbingan dalam penyusunan karya akhir ini.
11. Pembimbing metodologi Dr.dr. Ilhamjaya Patelongi, MSi, yang telah

bimbing penulis dalam bidang Metode Penelitian dan Statistik  
ma penyusunan tesis ini.



12. Dosen-dosen penguji : Dr.dr. Husaini Umar Sp.PD-KEMD dan dr. Ruland DN Pakasi, SpPK(K) yang telah meluangkan waktu untuk memberikan kami ilmu dan saran-sarannya dalam penyempurnaan tesis ini.
13. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit ini.
14. Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSPTN UNHAS, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Labuang Baji, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Stella Maris, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Ibnu Sina, Kepala UTD PMI, Kepala UPTD Transfusi Darah Dinas Kesehatan Makassar, Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam beserta staf yang telah menerima dan membantu penulis dalam menjalani masa pendidikan.
15. Kepala Unit Penelitian Fakultas Kedokteran UNHAS beserta staf yang telah memberi izin dan membantu dalam proses pemeriksaan sampel untuk penelitian ini.
16. Seluruh pasien yang telah bersedia menjadi subyek dalam penelitian ini, penulis mengucapkan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya.
17. Teman-teman sejawat PPDS Program Studi Ilmu Patologi Klinik,

...susnya “ *Salmon Family*” yaitu dr.Rysna Wahyu, dr. Pratia  
...mita, dr. Dewi Suharti, dr. Noordjannah, dr. Febrina S Rovani, dr.



Sherly Purnamasari, dr. Salmon Sutandra, dr. Rika Andriany dan dr. Sitti Kadijah yang telah berbagi suka dan duka selama masa pendidikan penulis, serta banyak memberikan bantuan, motivasi, dukungan dan semangat selama masa pendidikan dan penyelesaian tesis ini. Kebersamaan dan persaudaraan merupakan hal yang tak terlupakan dan semoga persaudaraan ini tetap terjaga.

18. Teman-teman sejawat PPDS dan analis yang turut membantu dalam proses pengumpulan sampel, dr. Rika Andriany dan Yondri Tasidjawa, S.Si, M.Si yang telah berbagi suka dan duka dalam proses pengumpulan sampel penelitian ini.
19. Nurilawati, SKM atas semua bantuan dan dukungannya selama masa pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.
20. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis tulis satu persatu yang telah memberikan dukungan yang sangat berarti kepada penulis.

Akhirnya ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada kedua orang tua saya tercinta, Ayahanda Simon Sirampun, Ibunda Theresia L Rampo, Bapak mertua Marten Kendek Sima, dan Ibu mertua Helena Urang Pasau atas doa tulus, kasih sayang, kesabaran, dan dukungan semangat maupun material selama ini. Terima kasih kepada saudara-saudara saya tercinta Inkar Palisu dan Anthon Sirampun yang telah memberikan dukungan doa dan semangat, serta

keluarga besar atas kasih sayang dan dukungan serta doa tulus



sehingga penulis dapat menyelesaikan setiap tahap proses pendidikan ini dengan baik.

Tak terhingga ungkapan rasa syukur atas kehadiran Herman Sima, suami kami tercinta yang penuh perhatian dan pengertian dalam susah dan senang bersama putri kami tersayang Friskila Rumengan S yang telah menjadi penyemangat dan kekuatan kami. Terima kasih atas kerelaan, kesabaran dan pengorbanan untuk mengizinkan penulis melanjutkan pendidikan di Makassar sehingga begitu banyak waktu kebersamaan yang terlewatkan.

Penulis menyampaikan permohonan maaf sebesar-besarnya kepada semua pihak terutama kepada semua guru-guru kami dan teman-teman residen selama penulis menjalani masa pendidikan. Penulis berharap karya akhir ini dapat memberi sumbangan bagi perkembangan ilmu pengetahuan terutama di bidang Ilmu Patologi Klinik di masa yang akan datang. Semoga Tuhan Yang Maha Esa senantiasa menyertai setiap langkah pengabdian kita. Amin.

Makassar, April 2019

Herniaty Rampo



## ABSTRAK

**Herniaty Rampo.** Analisis Kadar Lipoprotein Phospholipase A2 pada pasien DM Tipe 2 Terkontrol dan Tidak Terkontrol (dibimbing oleh Ibrahim Abdul Samad dan Liong Boy Kurniawan)

Diabetes melitus merupakan penyakit yang jumlahnya semakin meningkat diikuti oleh peningkatan terjadinya komplikasi. Hiperglikemia yang kronik dapat menyebabkan komplikasi kronik mikrovaskuler dan makrovaskuler. Penyakit jantung koroner semakin meningkat pada penderita DM tipe 2. *Lipoprotein-phospholipase A2*(Lp-PLA2) merupakan kandidat baru penanda destabilisasi plak sebelum terjadinya ruptur plak arteri, iskemik dan infark miokard. Lp-PLA2 juga dibuktikan sebagai penanda disfungsi endotel yang merupakan fase awal terjadinya aterosklerosis. Tujuan penelitian menilai hubungan kadar Lp-PLA2 dengan DM tipe 2 terkontrol dan tidak terkontrol.

Penelitian dengan desain *cross sectional* ini menggunakan sampel pasien DM tipe 2 terkontrol dan tidak terkontrol. Penelitian dilakukan bulan Maret 2019 dengan menggunakan sampel yang dikumpulkan sejak Maret – April 2019. Diperoleh sampel sebanyak 62 orang terdiri atas 27 sampel kelompok DM tipe 2 terkontrol dan 35 sampel kelompok DM tipe 2 Tidak terkontrol. Sampel diperiksa HbA1C dengan metode imunoturbidimetri, pemeriksaan glukosa, LDL dan trigliserida dengan metode enzimatik, dan pemeriksaan Lp-PLA2 dengan metode ELISA. Data dianalisis secara statistik dengan uji *Mann Whitney*, dan *Spearman*

Hasil penelitian diperoleh perbedaan bermakna pada kelompok DM tipe 2 terkontrol dan tidak terkontrol untuk pengukuran GDP ( $p < 0,001$ ), HbA1c ( $p < 0,001$ ), LpPLA2 ( $p < 0,001$ ), LDL ( $p < 0,001$ ). Terdapat korelasi positif yang signifikan antara kadar Lp-PLA2 dengan kadar HbA1c dengan kekuatan korelasi sedang ( $r=0,599$ ;  $p<0,001$ ). Terdapat korelasi positif yang signifikan antara kadar Lp-PLA2 dengan kadar LDL dengan kekuatan korelasi sedang. ( $r=0,401$ ;  $p<0,001$ ). Disimpulkan kadar Lp-PLA2 meningkat pada DM tipe 2 tidak terkontrol

Kata kunci: DM tipe 2, Lp-PLA2, HbA1C,



## ABSTRACT

**Herniaty Rampo.** Analysis of Lipoprotein Phospholipase A2 in Controlled and Uncontrolled Type 2 Diabetic Melitus Patients  
(Supervised by Ibrahim Abdul Samad and Liong Boy Kurniawan)

Diabetes mellitus is a disease that increased in number followed by an increase in the occurrence of complications. Chronic hyperglycemia may cause chronic microvascular and macrovascular complications. Coronary heart disease is increasing in patients with type 2 diabetes. Lipoprotein-phospholipase A2 (Lp-PLA2) is a new candidate marker of plaque destabilization before the occurrence of arterial plaque rupture, ischemia and myocardial infarction. Lp-PLA2 is also proven to be a marker of endothelial dysfunction which is the initial phase of atherosclerosis. The aim of the study was to assess the relationship between Lp-PLA2 levels in controlled and uncontrolled type 2 DM.

This was a cross sectional study analyzing controlled and uncontrolled type 2 DM patients. The study was conducted from March to April 2019. A sample of 62 people consisted of 27 samples of controlled type 2 DM groups and 35 samples of uncontrolled type 2 DM group. Samples were examined HbA1C by immunoturbidimetry method, glucose examination, LDL and triglycerides by enzymatic method, and Lp-PLA2 examination using the ELISA method. Data were analyzed statistically with Mann Whitney and Spearman test

The results showed significant differences in the controlled and uncontrolled type 2 DM groups for measurement of GDP ( $p < 0.001$ ), HbA1c ( $p < 0.001$ ), LpPLA2 ( $p < 0.001$ ), LDL ( $p < 0.001$ ). There is a significant positive correlation between Lp-PLA2 levels and HbA1c levels with moderate correlation strength ( $r = 0.599$ ;  $p = < 0.001$ ). There is a significant positive correlation between Lp-PLA2 levels and LDL levels with a moderate correlation strength. ( $r = 0.401$ ;  $p = < 0.001$ ). It was concluded that Lp-PLA2 levels increased in uncontrolled type 2 DM

Keywords: type 2 DM, Lp-PLA2, HbA1C



## DAFTAR ISI

|                                 | <b>Halaman</b> |
|---------------------------------|----------------|
| SAMPUL/JUDUL                    | i              |
| HALAMAN PENGESAHAN              | ii             |
| PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR | iii            |
| PRAKATA                         | iv             |
| ABSTRAK                         | ix             |
| ABSTRACT                        | x              |
| DAFTAR ISI                      | xi             |
| DAFTAR TABEL                    | xiv            |
| DAFTAR GAMBAR                   | xv             |
| DAFTAR SINGKATAN                | xvi            |
| DAFTAR LAMPIRAN                 | xviii          |
| <b>I. PENDAHULUAN</b>           |                |
| A. Latar Belakang               | 1              |
| B. Rumusan Masalah              | 4              |
| C. Tujuan Penelitian            | 4              |
| 1. Tujuan umum                  | 4              |
| 2. Tujuan khusus                | 4              |
| D. Hipotesis                    | 4              |
| E. Manfaat Penelitian           | 5              |
| DAFTAR PUSTAKA                  | 6              |
| Diabetes Melitus                | 6              |



|   |    |
|---|----|
| 1. Definisi   | 6  |
| 2. Epidemiologi   | 6  |
| 3. Klasifikasi  | 7  |
| 4. Etiologi   | 7  |
| 5. Patofisiologi  | 8  |
| 6. Gejala Klinis  | 10 |
| 7. Diagnosis  | 11 |
| 8. Pengawasan/Pemantauan DM                             | 11 |
| <b>B. Penyakit Jantung Koroner</b>                      |    |
| 1. Definisi   | 15 |
| 2. Epidemiologi   | 15 |
| 3. Patogenesis  | 16 |
| 4. Diagnosis  | 21 |
| <b>C. Diabetes Melitus dan Penyakit Jantung Koroner</b> | 24 |
| <b>D. Lipoprotein Phospholipase A2</b>                  | 29 |
| <b>III. KERANGKA PENELITIAN</b>                         |    |
| A. Kerangka Teori                                       | 34 |
| B. Kerangka Konsep                                      | 35 |
| <b>IV. METODE PENELITIAN</b>                            |    |
| A. Desain Penelitian                                    | 36 |
| B. Tempat dan Waktu Penelitian                          | 36 |
| Populasi dan Sampel Penelitian                          | 36 |
| Perkiraan Besar Sampel                                  | 37 |



|   |    |
|---|----|
| E. Kriteria Inklusi dan Eksklusi              | 37 |
| F. Izin Subjek Penelitian                     | 38 |
| G. Cara Kerja                                 | 38 |
| H. Prosedur Pemeriksaan Laboratorium          | 39 |
| I. Skema Alur Penelitian                      | 48 |
| J. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif | 48 |
| K. Metode Analisis                            | 49 |
| V. HASIL DAN PEMBAHASAN                       |    |
| A. Hasil Penelitian                           | 51 |
| B. Pembahasan                                 | 55 |
| C. Ringkasan Hasil Penelitian                 | 60 |
| VI. SIMPULAN DAN SARAN                        |    |
| A. Simpulan                                   | 62 |
| B. Saran                                      | 62 |
| DAFTAR PUSTAKA                                | 63 |
| LAMPIRAN                                      | 67 |



## DAFTAR TABEL

| Nomor   | Halaman |
|---|---------|
| <b>BAB II</b>   |         |
| 1. Parameter pengawasan DM                              | 12      |
| 2. Konversi HbA1C ke kadar glukosa plasma rata-rata     | 13      |
| <b>BAB V</b>  |         |
| 3. Karakteristik seluruh subyek penelitian              | 52      |
| 4. Karakteristik subyek penelitian berdasarkan kelompok | 52      |
| 5. Korelasi Lp-PLA2 dengan HbA1C                        | 54      |
| 6. Korelasi Lp-PLA2 dengan LDL                          | 54      |



## DAFTAR GAMBAR

| Nomor  | Halaman |
|--|---------|
| <b>BAB II</b>  |         |
| 1. Perkembangan Aterosklerosis   | 21      |
| 2. Perkembangan Aterosklerosis pada Diabetes Melitus                         | 27      |
| 3. Hidrolisis oxLDL oleh Lp-PLA2   | 30      |
| 4. Peran Lp-PLA2 pada Proses Aterosklerosis                                  | 31      |
| <b>BAB V</b>   |         |
| 5. Perbandingan kadar Lp-PLA2 pada DM tipe 2 terkontrol dan Tidak Terkontrol | 53      |



## DAFTAR SINGKATAN

|        |   |
|--------|---|
| ADA    | : <i>American Diabetes Association</i>                      |
| AGEs   | : <i>Advanced Glication End Products</i>                    |
| CRP    | : <i>C-Reactive Protein</i>                                 |
| CKMB   | : <i>Creatin Kinase Myocardial Band</i>                     |
| DM     | : <i>Diabetes Melitus</i>                                   |
| ELISA  | : <i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>                  |
| eNOS   | : <i>Endothelial NO Synthase</i>                            |
| FFA    | : <i>Free Fatty Acid</i>                                    |
| GDS    | : <i>Glukosa Darah Sewaktu</i>                              |
| GDP    | : <i>Glukosa Darah Puasa</i>                                |
| HbA1C  | : <i>Hemoglobin A1C</i>                                     |
| HPLC   | : <i>High Performance Light Chromatography</i>              |
| H-FABP | : <i>Heart- Fatty Acid Binding Protein</i>                  |
| HBDH   | : <i><math>\alpha</math>- Hydroxybutyrate Dehidrogenase</i> |
| ICAM-1 | : <i>Intercelullar Adhesion Molecule-1</i>                  |
| IDF    | : <i>International Diabetes Federation</i>                  |
| IRS    | : <i>Insulin reseptor substrate</i>                         |
| LDH    | : <i>Lactate Dehidrogenase</i>                              |
|        | : <i>Low Density Lipoprotein</i>                            |
|        | : <i>Lipoprotein Phospholipase A2</i>                       |



|                |   |
|----------------|---|
| Lyso PC        | : Lysophosphatidylcholine                                 |
| MACE           | : <i>Major Adverse Cardiac Event</i>                      |
| MCP-1          | : <i>Monocyte Chemoattractan Protein-1</i>                |
| MLC            | : <i>Myosin Light Chains</i>                              |
| MODY           | : <i>Maturity Onset Diabetes of the Young</i>             |
| MPO            | : <i>Myeloperoxidase</i>                                  |
| NF- $\kappa$ B | : <i>Nuclear Factor kappa B</i>                           |
| NGSP           | : <i>National Glycohemoglobin Standardization Program</i> |
| NO             | : <i>Nitric Oxide</i>                                     |
| NT-pro BNP     | : <i>N-terminal pro b-type natriuretic peptide</i>        |
| Ox FA          | : <i>Oxidized Fatty Acid</i>                              |
| Ox LDL         | : <i>Oxidized Low Density Lipoprotein</i>                 |
| PKC            | : Protein Kinase C  |
| PAF-AH         | : <i>Platelet Activating Factor Acetylhidrolase</i>       |
| PI3K           | : <i>Phosphatidylinositol 3-kinase</i>                    |
| ROS            | : <i>Reactive Oxidative Spesies</i>                       |
| sdLDL          | : <i>Small Dense Low Density Lipoprotein</i>              |
| SKA            | : Sindrom Koroner Akut                                    |
| TNF- $\alpha$  | : <i>Tumor Necrosis Factor <math>\alpha</math></i>        |
| TTGO           | : Tes Toleransi Glukosa Oral                              |
| VCAM-1         | : <i>Vascular Cell Adhesion Molecule-1</i>                |
|                | : <i>Very Low Density Lipoprotein</i>                     |
|                | : <i>World Healt Organization</i>                         |



## DAFTAR LAMPIRAN

| Nomor  | Halaman |
|--|---------|
| 1. Persetujuan Etik                                    | 67      |
| 2. Naskah penjelasan untuk mendapat persetujuan subyek | 68      |
| 3. Formulir <i>Informed consent</i>                    | 69      |
| 4. Data penelitian                                     | 70      |
| 5. <i>Curriculum Vitae</i>                             | 72      |



## BAB I

### PENDAHULUAN

#### A. Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) adalah suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya (Perkeni,2015). Hiperglikemia kronik pada DM mengakibatkan kerusakan jangka panjang, disfungsi atau kegagalan beberapa organ tubuh, terutama mata, ginjal, saraf, jantung dan pembuluh darah. (Purnamasari D, 2014)

Prevalensi DM di seluruh dunia mencapai 415 juta orang dewasa pada tahun 2015, diperkirakan mengalami peningkatan 4 kali lipat dari 108 juta di tahun 1980an. Pada tahun 2040 diperkirakan jumlahnya akan menjadi 642 juta orang. Hampir 80 % penderita DM ada di negara berpenghasilan rendah dan menengah (IDF, 2015)

Prevalensi DM di Indonesia mengalami peningkatan dari 5,7% pada tahun 2007 menjadi 6,9 % pada tahun 2013. Data terbaru dari *International Diabetes Federation* (IDF) tahun 2017 menunjukkan Indonesia menduduki peringkat ke-6 dunia dengan jumlah penderita DM 10,3 juta jiwa. Jika tidak ditangani dengan baik, *World Health Organization* (WHO) bahkan mengestimasi angka kejadian DM di Indonesia akan meningkat drastis menjadi 21,3 juta orang pada tahun 2030. (IDF, 2015)



Diabetes melitus tipe 2 (DM tipe 2) adalah kelompok DM yang terbanyak ditemukan yakni berkisar 90-95% dari semua jenis DM. Kejadian DM tipe 2 yang semakin meningkat tentu akan diikuti oleh peningkatan terjadinya komplikasi. Hiperglikemia yang kronik dapat menyebabkan komplikasi kronik mikrovaskuler dan makrovaskuler. Komplikasi kronik mikrovaskuler meliputi retinopati, nefropati, dan neuropati sedangkan komplikasi kronik makrovaskuler meliputi penyakit jantung koroner (PJK), penyakit pembuluh darah perifer dan penyakit serebrovaskuler. (Huang D, 2017; IDF, 2015).

Kejadian penyakit kardiovaskuler semakin meningkat pada penderita DM tipe 2. *Framingham Heart Study* melaporkan peningkatan risiko PJK sebanyak lima kali pada penderita DM. PJK terjadi diawali adanya proses aterosklerosis yang merupakan respon inflamasi kronis terhadap lesi pembuluh darah arteri akibat dari berbagai sebab yang mengaktivasi kerusakan pada endotel. Patofisiologi terjadi PJK pada DM didasari pada terjadinya abnormalitas fungsi endotel dan otot polos pembuluh darah, dimana akan mempermudah terjadinya trombosis yang berperan besar pada proses aterosklerosis (Abraham 2015; Einarson et al, 2017).

Pada perjalanan penyakitnya, PJK dapat progresif dan sering terjadi perubahan secara mendadak dari keadaan stabil menjadi keadaan akut yang dikenal sebagai sindrom koroner akut (SKA). Mekanisme

an mendadak tersebut dikaitkan dengan terjadinya trombosis akut pada plak aterosklerotik yang mengalami erosi, retak atau ruptur. Plak



aterosklerotik yang ruptur dikaitkan dengan perubahan plak yang stabil menjadi labil dan mudah koyak. Pemeriksaan laboratorium kini ditujukan untuk mendeteksi dini fase perubahan plak sebelum terjadinya ruptur plak arteri. (Saldanha,2013)

*Lipoprotein-phospholipase A2 (Lp-PLA2)* merupakan kandidat baru penanda destabilisasi plak sebelum terjadinya ruptur plak arteri, iskemik dan infark miokard. Lp-PLA2 juga dibuktikan sebagai penanda disfungsi endotel yang merupakan fase awal terjadinya aterosklerosis dan berperan pada stratifikasi risiko pada SKA. (Huang Y, 2017)

*Lipoprotein-phospholipase A2* merupakan enzim yang dihasilkan oleh makrofag, limfosit, dan sel mast. Lp-PLA2 akan menghidrolisis *oxidized low-density lipoprotein (oxLDL)* dan menghasilkan *lysophosphatidylcholine (lysoPC)* dan *oxidized fatty acid (oxFA)*. LysoPC dan oxFA akan menyebabkan disfungsi endotel, menginduksi apoptosis sel otot polos dan makrofag yang menyebabkan perluasan inti nekrotik pada plak aterosklerotik, penipisan kapsul fibrosa, dan destabilisasi plak yang berakibat rupturnya plak arteri. Pemeriksaan LpPLA2 dapat dilakukan dengan mengukur massa atau aktivitasnya. Pengukuran massa LpPLA2 menggunakan *Enzyme-linked immunosorbent Assay (ELISA)*, sedangkan pemeriksaan aktivitas Lp-PLA2 menggunakan metode fotometrik atau radioimunoassay.. (Hualan A, 2016; Jingwei , 2018)

penelitian tentang kadar Lp-PLA2 pada pasien DM tipe 2 dengan perannya sebagai prediktor komplikasi aterosklerosis



sepengetahuan penulis hingga saat ini belum pernah dilakukan di Makassar, sehingga penulis tertarik untuk melakukan penelitian tentang kadar Lp-PLA2 pada pasien DM tipe 2 terkontrol dan tidak terkontrol.

## B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang masalah di atas dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

Apakah terdapat hubungan antara kadar Lp-PLA2 dengan DM tipe 2 terkontrol dan tidak terkontrol ?

## C. Tujuan Penelitian

### 1. Tujuan Umum

Menganalisis kadar Lp-PLA2 pada DM Tipe 2 terkontrol dan tidak terkontrol

### 2. Tujuan Khusus

- a. Diketuainya kadar Lp-PLA2 pada DM tipe 2 terkontrol
- b. Diketuainya kadar Lp-PLA2 pada DM tipe 2 tidak terkontrol
- c. Diketuainya perbedaan kadar Lp-PLA2 pada DM tipe 2 terkontrol dan DM tipe 2 yang tidak terkontrol

## D. Hipotesis

1. Pasien DM tipe 2 tidak terkontrol memiliki kadar Lp-PLA2 lebih tinggi

ndingkan dengan pasien DM tipe 2 terkontrol



2. Semakin tinggi kadar HbA1C, semakin tinggi kadar Lp-PLA2 pada DM tipe 2

#### **b. Manfaat Penelitian**

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah tentang gambaran dan hubungan antara Lp-PLA2 pada DM tipe 2 terkontrol dan tidak terkontrol
2. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai acuan untuk penelitian lebih lanjut pada DM tipe 2



## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Diabetes Melitus

##### 1. Definisi

Menurut *American Diabetes Association* (ADA), DM merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. (Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia, 2015; ADA, 2018)

##### 2. Epidemiologi

Prevalensi DM di seluruh dunia mencapai 415 juta orang dewasa pada tahun 2015, diperkirakan mengalami peningkatan 4 kali lipat dari 108 juta di tahun 1980an. Pada Tahun 2040 diperkirakan jumlahnya akan menjadi 642 juta orang. Hampir 80 % penderita DM ada di negara berpenghasilan rendah dan menengah (IDF, 2015)

Prevalensi DM di Indonesia mengalami peningkatan dari 5,7% pada tahun 2007 menjadi 6,9 % pada tahun 2013. Data terbaru dari IDF tahun 2017 menunjukkan Indonesia menduduki peringkat ke-6 dunia dengan penderita DM 10,3 juta jiwa. Jika tidak ditangani dengan baik, bahkan mengestimasi angka kejadian DM di Indonesia akan meningkat drastis menjadi 21,3 juta jiwa pada 2030. (IDF, 2015)



### 3. Klasifikasi

Diabetes dikelompokkan dalam empat kelas (ADA, 2018) yaitu :

- a. Diabetes tipe 1 (DM tipe 1). Diabetes tipe ini berhubungan dengan destruksi sel  $\beta$  pankreas yang menyebabkan defisiensi sekresi insulin absolut.
- b. Diabetes tipe 2 (DM tipe 2). Diabetes tipe ini dihasilkan dari defek sekresi insulin progresif (defisiensi sekresi insulin relatif) yang dilatarbelakangi adanya resistensi insulin.
- c. *Gestational Diabetes melitus*, diabetes yang didiagnosis pada trimester kedua atau ketiga kehamilan yang tidak mempunyai riwayat diabetes yang jelas
- d. Diabetes tipe khusus, disebabkan oleh penyebab lain, misalnya : *monogenic diabetes syndromes* (seperti : diabetes neonatal dan *maturity onset diabetes of the young/ MODY*), penyakit pankreas eksokrin, akibat penggunaan obat-obatan atau bahan kimia (seperti glukokortikoid)

### 4. Etiologi

Perlangsungan penyakit DM tipe 2 berkaitan dengan berbagai macam faktor risiko penurunan sekresi insulin dan sensitifitas insulin, yaitu kombinasi antara faktor genetik dan faktor lingkungan. (Yangling, 2014)

- a. Faktor genetik

Penyakit DM tipe 2 berhubungan dengan riwayat keluarga. Terdapat normalitas genetik dari molekul yang berperan pada metabolisme



glukosa misalnya polimorfisme reseptor insulin. Sejauh ini, kelainan genetik yang sudah diteliti telah mampu menjelaskan sekitar 30% faktor genetik penyebab DM.

b. Faktor lingkungan

Proses penuaan, obesitas, kurangnya penggunaan energi, konsumsi alkohol dan merokok merupakan faktor risiko independen DM. Obesitas (terutama obesitas sentral), akibat minim aktivitas, biasanya disertai dengan penurunan massa otot, menginduksi resistensi insulin. Perubahan pola makan seperti meningkatnya konsumsi lemak, menurunnya konsumsi serat, meningkatnya konsumsi gula sederhana menyebabkan obesitas dan gangguan toleransi glukosa.

## 5. Patofisiologi

Sel-sel endokrin pada organ pankreas terletak di pulau langerhans, terdiri atas empat macam sel yaitu sel  $\alpha$  dan  $\beta$ . Sel  $\alpha$  mensekresikan glukagon dan sel  $\beta$  mensekresikan insulin. Glukagon disekresikan sebagai respon terhadap penurunan kadar glukosa plasma, berperan penting dalam glukoneogenesis di hepar. Sedangkan insulin disekresikan sebagai respon terhadap peningkatan kadar glukosa plasma, berperan dalam stimulasi ambilan glukosa di jaringan perifer dan glikogenesis di hepar.

Bila setelah makan terjadi peningkatan kadar glukosa darah maka sel  $\beta$  mensekresikan insulin ke sirkulasi untuk menurunkan kadar glukosa tetapi sebaliknya bila kadar glukosa darah menurun maka sel  $\alpha$



akan mensekresikan glukagon untuk meningkatkan glukosa darah. (Skyler, 2017)

Molekul insulin terdiri dari dua rantai polipeptida yang dihubungkan oleh jembatan disulfida. Rantai A terdiri dari 21 asam amino dan rantai B 30 asam amino. Setiap hari sekitar 40-50 unit insulin disekresi ke dalam sirkulasi portal. Sekitar separuh dari jumlah tersebut merupakan insulin basal, sisanya merupakan respon rangsangan peningkatan glukosa makanan di dalam darah. (Skyler, 2017)

Dalam patogenesis hiperglikemia DM tipe 2, ada kaitan antara resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin. Awalnya terjadi resistensi insulin lalu diikuti dengan gangguan sekresi insulin. Resistensi insulin yang dimaksud adalah konsentrasi insulin dibutuhkan dalam konsentrasi yang lebih tinggi daripada normal untuk mempertahankan keadaan normoglikemia. (Sacks, 2012; Skyler, 2017)

Pada keadaan toleransi glukosa terganggu, hiperglikemia terjadi karena resistensi jaringan terhadap kerja insulin lalu diikuti dengan hipersekresi insulin (hiperinsulinemia) sebagai bentuk kompensasi dalam mempertahankan kadar glukosa normal. Bila hal ini terus berlanjut, maka jumlah insulin semakin tidak mencukupi meskipun sekresi insulin telah dipicu, maka penyakit DM tipe 2 akan menjadi nyata. (Faramarz IB, 2012)

Perkembangan dari keadaan normal menjadi toleransi glukosa

terganggu, kadar glukosa post prandial pertama kali meningkat. Glukosa



puasa yang tinggi terjadi apabila terdapat kegagalan supresi glukoneogenesis hati. (Sacks DB, 2012)

Resistensi insulin akan menghambat pemakaian glukosa pada jaringan yang sensitif terhadap kerja insulin dan akan meningkatkan *output* glukosa hati, kedua hal tersebut mengakibatkan keadaan hiperglikemia. Peningkatan *output* glukosa hati menyebabkan peningkatan kadar glukosa puasa, sedangkan penurunan penggunaan glukosa perifer menyebabkan hiperglikemia post prandial. (Sacks, 2012; Skyler, 2017)

Pada DM tipe 2, resistensi insulin pada organ hati menggambarkan ketidakmampuan hiperinsulinemia dalam menekan glukoneogenesis yang menyebabkan hiperglikemia dalam keadaan puasa dan penurunan cadangan glikogen oleh hati dalam keadaan post prandial. Peningkatan glukosa hati muncul pada awal diabetes, setelah permulaan abnormalitas sekresi insulin dan resistensi insulin pada otot skelet. (Skyler, 2017)

## 6. Gejala Klinis

Gejala klinis DM dapat berlangsung asimptomatik atau dengan gejala khas yaitu sering berkemih (poliuria), rasa haus (polidipsi), rasa lapar (polifagi), disertai berat badan menurun tanpa sebab yang jelas. Gejala lain yang dapat timbul adalah lemah badan, kesemutan, rasa gatal di seluruh badan (pruritus), mata kabur, disfungsi ereksi pada pria dan pruritus vulva pada wanita. (PERKENI, 2015)



## 7. Diagnosis

Berdasarkan ADA 2018, diagnosis DM tipe 2 ditegakkan melalui :

- a. Pemeriksaan glukosa darah puasa (GDP)  $\geq$  126 mg/dl. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam, atau
- b. Pemeriksaan glukosa darah  $\geq$  200 mg/dl 2-jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban 75 gr, atau
- c. Pemeriksaan glukosa darah sewaktu (GDS)  $\geq$  200 mg/dl dengan keluhan klasik, atau
- d. Pemeriksaan HbA1C  $\geq$  6,5%, dengan menggunakan metode *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) yang terstandarisasi oleh *National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP)*.

## 8. Pengawasan / Pemantauan DM

Penatalaksanaan glikemia pada pasien diabetes bertujuan mencegah hiperglikemik sementara, disisi yang berbeda perlu menghindari terjadinya episode hipoglikemik berat. Keadaan kronik diabetes merupakan suatu risiko terjadinya komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular, yang sejalan dengan kadar dan lamanya hiperglikemik. (Faramarz IB, 2012)

Usaha mencegah komplikasi kronik perlu pengawasan yang baik sebagai sasaran terapi. Terapi dan pengawasan diabetes seharusnya meliputi kondisi metabolik kompleks dan penekanan terhadap kontrol

Pasien diabetes dikatakan terkontrol baik bila kadar glukosa HbA1c dan lipid mencapai kadar yang diharapkan, demikian pula



status gizi serta tekanan darah. (Tabel 1).(Punthakee, 2018; Konsensus, 2015)

Tabel 1. Parameter pengawasan DM (Konsensus, 2015)

| Parameter                               | Baik                      | Sedang          | Buruk   |
|---|---------------------------|-----------------|---------|
| Glukosa darah puasa (mg/dL)             | 80 - < 100                | 100 – 125       | ≥ 126   |
| Glukosa darah 2 jam (mg/dL)             | 80- 144                   | 145 – 179       | ≥ 180   |
| HbA1c (%)                               | < 6,5                     | 6,5 – 8         | >8      |
| Kolesterol total (mg/dL)                | < 200                     | 200 – 239       | ≥ 240   |
| Kolesterol LDL (mg/dL)                  | < 100                     | 100 – 129       | ≥ 130   |
| Kolesterol HDL (mg/dL)                  | Pria > 40 dan wanita > 50 |                 |         |
| Trigliserida (mg/dL)                    | < 150                     | 150 – 199       | ≥ 200   |
| Indeks massa tubuh (kg/m <sup>2</sup> ) | 18,5 -< 23                | 23 – 25         | >25     |
| Tekanan darah (mmHg)                    | ≤ 130/80                  | >130-140/>80-90 | >140/90 |

Hemoglobin terglikasi atau HbA1c adalah bentuk ikatan molekul glukosa dengan asam amino valin pada ujung rantai beta hemoglobin. *American Diabetes Association* merekomendasikan pemeriksaan HbA1c sebagai penanda kontrol glikemik jangka panjang pasien DM. Keadaan hiperglikemia yang berlangsung lama pada penderita DM menyebabkan terbentuknya proses glikasi non enzimatis protein termasuk hemoglobin (HbA1c). Hemoglobin glikat menggambarkan rerata kadar glukosa darah dalam 2-3 bulan sebelumnya. Diketahui bahwa terdapat korelasi antara kadar gula darah dengan kadar HbA1c. Hasil pemeriksaan glukosa darah

A1c digunakan sebagai bahan pertimbangan untuk mengobati DM. Selain itu, ADA juga sudah merekomendasikan HbA1c



sebagai penanda diagnosis dan prediktor perkembangan komplikasi DM. Beberapa penelitian telah menunjukkan adanya korelasi HbA1c dengan komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular. (ADA, 2018; Punthakee,2018; Owora,2018 )

Reaksi glikasi yang terjadi bersifat non enzimatik. Pada hiperglikemia sementara, ikatan molekul glukosa dan hemoglobin bersifat sementara dan labil. Tetapi pada keadaan hiperglikemia yang berlangsung lama, ikatan akan menjadi stabil sebagai HbA1c. Banyaknya glikasi HbA1c yang dihasilkan sebanding dengan kadar glukosa darah (Sherwani, 2016)

Nilai % HbA1c dinyatakan sebagai rasio hemoglobin terglykasi spesifik dengan hemoglobin total dalam sampel darah. Perhitungan menurut *International Federation of Clinical Chemistry* (IFCC) adalah % HbA1c =  $\frac{\text{HbA1c (g/dl)}}{\text{Hb (g/dl)}} \times 100$ , sedangkan perhitungan menurut DCCT/ NGSP % HbA1c =  $0,915 \times \text{IFCC} + 2,15$ . Konversi HbA1c ke rerata kadar glukosa plasma ditunjukkan pada Tabel 2. (Punthakee,2018)

Tabel 2. Konversi HbA1c ke kadar glukosa plasma rata-rata (ADA, 2018)

| HbA1c (%) | Kadar glukosa plasma rata-rata (mg/dL) |
|-----------|--|
| 6         | 126                                    |
| 7         | 154                                    |
| 8         | 183                                    |
| 9         | 212                                    |
| 10        | 240                                    |
| 11        | 269                                    |
| 12        | 298                                    |



Terdapat beberapa keunggulan pemeriksaan HbA1c dibandingkan pemeriksaan kadar glukosa darah. Pemeriksaan sampel HbA1c dapat diambil kapan saja dan tidak memerlukan puasa. Kadar HbA1c relatif stabil pada suhu kamar, relatif tidak dipengaruhi variasi biologis, perubahan gaya hidup jangka pendek dan beberapa keadaan akut seperti stres ataupun olah raga. (Little, 2009)

Hasil pemeriksaan HbA1c dapat meningkat palsu dan menurun palsu. Kondisi yang dapat menyebabkan kadar HbA1c meningkat palsu diantaranya adalah: anemia defisiensi besi, defisiensi vitamin B12, penurunan eritropoiesis, alkoholisme, gagal ginjal kronik, meningkatnya masa hidup eritrosit, splenektomi, hiperbilirubinemia, *carbamyated haemoglobin*, penggunaan opiat yang kronik. Splenektomi menyebabkan kondisi meningkatnya usia rerata eritrosit di dalam sirkulasi, hal ini akan memperlambat bersihan eritrosit sehingga kadar HbA1c akan meningkat palsu. (Speeckaert, 2014)

Kondisi yang dapat menyebabkan kadar HbA1c menurun palsu adalah: anemia hemolitik, anemia karena perdarahan aktif, penyakit hati kronik, hemoglobinopati dan splenomegali. Pada anemia hemolitik, masa kontak hemoglobin dengan glukosa lebih pendek, sedangkan pada anemia karena perdarahan aktif terdapat peningkatan produksi retikulosit dan akan mengurangi usia rerata eritrosit. (Speeckaert, 2014)



## B. Penyakit Jantung Koroner

### 1. Definisi

Penyakit jantung koroner (PJK) merupakan penyakit jantung dan pembuluh darah yang disebabkan karena penyempitan arteri koroner. Penyempitan pembuluh darah terjadi karena proses aterosklerosis akibat timbunan kolesterol dan jaringan ikat pada dinding pembuluh darah secara perlahan-lahan (Wilson,2012)

### 2. Epidemiologi

Penyakit jantung koroner merupakan salah satu masalah kesehatan utama di dunia. WHO melaporkan 32,4 juta kasus infark miokard dan stroke terjadi setiap tahun di seluruh dunia. Infark miokard akut merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas di dunia. (WHO, 2016) Hasil data riset kesehatan dasar oleh Kementerian Kesehatan melaporkan prevalensi penyakit jantung koroner di Indonesia pada tahun 2018 sebesar 1,5%. (Kemenkes, 2018). Mortalitas akibat penyakit jantung iskemik di Indonesia menurut data WHO adalah 191-541 per 100.000 penduduk pria dan 112-334 per 100.000 penduduk wanita. (WHO, 2011)

Faktor risiko aterosklerosis dapat dibagi menjadi faktor risiko yang tidak dapat diubah dan yang dapat diubah. Faktor yang tidak dapat diubah yaitu usia, jenis kelamin laki-laki dan riwayat keluarga. Faktor yang dapat diubah yaitu dislipidemia, hipertensi, merokok, DM, obesitas, inaktivitas

hiperhomosisteinemia. (Mohler et al., 2016)



### 3. Patogenesis

Penyakit jantung koroner diawali oleh proses aterosklerosis yang merupakan suatu proses inflamasi kronik fibroproliferatif melibatkan lipid, trombosis, dinding vaskuler dan sel-sel imun. Aterosklerosis menyebabkan penimbunan lipid dan jaringan fibrosa dalam arteri koroner sehingga secara progresif mempersempit lumen pembuluh darah, namun manifestasi klinis penyakit belum tampak sampai proses aterosklerosis mencapai tingkat lanjut. (Adi, 2014)

Fase pra klinis dapat berlangsung 20-40 tahun, lesi bermakna secara klinis yang mengakibatkan iskemia dan disfungsi miokardium biasanya terjadi jika aterosklerosis menyumbat lebih dari 75% lumen pembuluh darah yang mensuplai miokard. Faktor-faktor yang berperan pada progresi PJK yaitu ruptur plak aterosklerosis; aktivasi, agregasi dan adhesi platelet, aktivasi sistem koagulasi plasma, vasokonstriksi koroner, ketidakseimbangan kebutuhan dan suplai oksigen miokardium. (Aziz, 2016; Myrtha 2012)

Aterosklerosis merupakan suatu proses kompleks yang diawali dengan berubahnya kolesterol *low density lipoprotein* (LDL) melalui proses oksidasi menjadi LDL yang teroksidasi (oxLDL). Hipertensi, hiperkolesterolemia, DM, merokok, infeksi dan stres oksidatif menyebabkan kerusakan endotel selanjutnya menyebabkan disfungsi

Jejas endotel mengaktifkan proses inflamasi, migrasi dan proliferasi sel, kerusakan jaringan dan akhirnya terjadi pembentukan



plak. (Mytha, 2012; Adi, 2014)

Urutan progresi lesi pada aterosklerosis adalah sebagai berikut :

a. Lesi sel busa (*foam Cell*) dan *fatty streak*

Molekul plasma dan partikel lipoprotein lain berdasarkan ukuran dan konsentrasinya dapat berekstravasasi melalui endotel yang rusak dan masuk ke ruang subendotelial. LDL mengalami oksidasi menjadi oxLDL, yang akan tertahan dan bersifat sitotoksik, proinflamasi, kemotaktik dan proaterogenik. Endotel akan mengalami aktivasi akibat pengaruh aterogenesis dan stimuli inflamasi serta mengeluarkan berbagai macam sitokin. *Nitric oxide* (NO) yang dihasilkan endotel berkurang sehingga fungsi dilatasi endotel berkurang. Endotel juga akan mengeluarkan sel-sel adhesi seperti *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1), *inter cellular adhesion molecule-1* (ICAM-1), *E-selectin*, *P-selectin* yang akan menangkap platelet dan sel T. (Myrtha, 2012; Adi, 2014)

Monosit akan berubah menjadi makrofag yang akan menangkap oxLDL dan berubah menjadi sel busa (*foam cell*). Ketika beberapa lapisan sel busa telah terbentuk, dapat terlihat dengan mata telanjang di permukaan intima arteri sebagai lapisan kuning *fatty streak*. Lesi sel busa tidak berbahaya dan reversibel jika stimulus patogen lokal yang menyebabkan pembentukannya menghilang. (Bentzon and Falk,2011)

makrofag yang teraktivasi ini melepaskan zat-zat kemoatraktan dan *monocyte chemoattractan protein-1* [MCP-1], *tumor necrosis*



*factor α* [TNF-α], *interleukin 6*) yang akan mengaktifkan proses ini dengan merekrut lebih banyak makrofag, sel T dan sel otot polos pembuluh darah pada tempat terbentuknya plak. (Adi, 2014)

b. Lesi Intermediet

Lesi intermediet adalah lesi sel busa dengan dasar kumpulan lipid ekstraseluler. Dalam sebagian lesi sel busa, retensi lipoprotein dari sirkulasi terus berlanjut dan meningkat, dan kumpulan lipid ekstraseluler yang terisolasi mulai menumpuk di lapisan muskuloelastik di bawah lapisan sel busa. Ada bagian lokal dari tunika intima yang hilang ketika kumpulan lipid ekstraseluler terbentuk, tetapi tidak ada kelainan dari struktur normal intima yang tampak. (Bentzon and Falk, 2011)

c. Fibroateroma

Lesi *reversible* (sel-sel busa dan lesi *intermediate*) mengalami perubahan menjadi lesi *irreversible* (fibroateroma). Pembentukan fibroateroma merupakan konversi kumpulan lipid yang terisolasi menjadi satu atau lebih inti kaya lipid yang konfluen (inti nekrotik, inti lipid, atau inti ateroma). Secara morfologik ditandai dengan penebalan tunika intima dan penimbunan lemak. Proses ini secara *irreversible* mengganggu struktur normal tunika intima dengan degradasi matriks ekstraseluler dan kematian sel otot polos lokal dan meninggalkan lapisan tanpa matriks, lipid aseluler (kolesteril ester, kolesterol bebas, fosfolipid, trigliserida), sel debris dan

si (Bentzon and Falk, 2011; Otsuka et al, 2015)



*Fatty streak* dapat berlanjut menjadi plak fibrous atau ateroma pada lokasi dimana terjadi jejas endotel. Plak fibrous merupakan penyebab terjadinya manifestasi klinis aterosklerosis. Plak ini terdiri atas akumulasi monosit, makrofag, sel busa, limfosit T, jaringan ikat, debris, dan kristal kolesterol. Kadar LDL yang tinggi menyebabkan semakin banyak LDL yang terakumulasi di dalam lapisan subendotel tunika intima arteri. Sel endotel yang mengalami jejas juga akan menghasilkan VCAM-1 yang akan mengikat monosit dan sel T. Oleh pengaruh kemokin lokal yang dihasilkan, sel-sel ini menempel pada endotel dan berpindah ke tunika intima. Limfosit T berinteraksi dengan makrofag dan menimbulkan inflamasi kronik. Hal ini akan semakin menstimulasi makrofag, sel endotel dan sel otot polos untuk melepaskan *growth factor* yang menyebabkan proliferasi sel otot polos dan sintesis matriks ekstraseluler. Proliferasi sel otot polos dan deposisi matriks ekstraseluler mengubah *fatty streak* menjadi ateroma matur dan berkontribusi terhadap pertumbuhan lesi aterosklerosis yang progresif. (Adi, 2014; Myrtha, 2012; Otsuka et al, 2015)

Plak aterosklerosis terdiri atas *fibrous cap* dan *necrotic core*. *Fibrous cap* berisi sel otot polos, makrofag, *foam cells*, kolagen, elastin, sel limfosit T dan proteoglikan, sedangkan *necrotic core* mengandung kristal kolesterol, debris sel mati, *foam cells*, fibrin, dan kalsium. (Azis, 2016; Myrtha, 2012)

*Complicated plaque*

*Complicated plaque* merupakan plak yang disertai adanya trombus

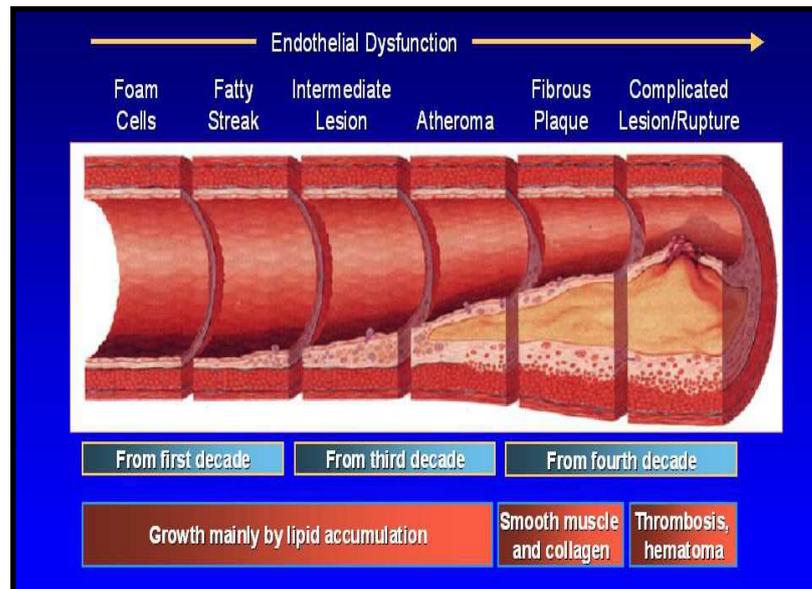


dengan atau tanpa obstruksi. *Complicated plaque* selanjutnya dibagi lagi menjadi plak dengan ruptur dan plak tanpa ruptur. Plak aterosklerosis dibagi menjadi dua kategori, yaitu stabil dan tidak stabil. Plak aterosklerosis yang stabil memiliki *fibrous cap* yang tebal, kaya akan matriks ekstraseluler dan sel otot polos, serta *lipid core* yang kecil. Sementara itu, plak aterosklerosis yang tidak stabil memiliki *fibrous cap* yang tipis serta terdapat trombus, kaya akan makrofag, serta memiliki *lipid core* yang besar sehingga biasanya lemah dan mudah ruptur. Pertumbuhan plak aterosklerosis mengakibatkan *remodelling* vaskuler, penyempitan lumen yang progresif, dan aliran darah yang abnormal. Mediator inflamasi dapat mempengaruhi integritas *fibrous cap*. Plak yang tidak stabil akan menjadi lebih mudah ruptur apabila terdapat banyak sel-sel inflamasi dan matriks *metalloproteinase*. Interferon gamma yang dihasilkan sel T menghambat proliferasi sel otot polos dan sintesis kolagen, makrofag yang teraktivasi dapat memproduksi matriks *metalloproteinase* yang dapat menguraikan kolagen sehingga menyebabkan plak menjadi lebih mudah ruptur. Ruptur dari *fibrous cap* menyebabkan material trombogenik, seperti kolagen, terpapar sirkulasi. Hal ini akan menginduksi pembentukan trombus dalam lumen. Seringnya trombus yang terbentuk akan lepas dan ikut aliran darah dan akan menyumbat pembuluh darah yang lebih kecil dan menyebabkan

embolisme. Apabila trombus tidak lepas, lesi aterosklerosis kronis seluas dapat menyebabkan penutupan total lumen pembuluh darah



dan menyebabkan iskemia hingga infark jaringan. (Myrtha,2012)



Gambar 1. Perkembangan Aterosklerosis (Bentzon and Falk, 2011)

#### 4. Diagnosis

##### a. Manifestasi klinis

Gejala-gejala PJK antara lain nyeri dada retrosternal dengan kualitas tumpul dan intensitas yang berat, dapat menjalar ke lengan kiri, rahang, leher, bahu, area interskapular, bahu atau epigastrium. Intensitas nyeri ini berlangsung lebih dari 20 menit. Keluhan angina tipikal sering disertai keluhan penyerta seperti berkeringat, mual/muntah, nyeri abdominal, sesak napas dan sinkop. Pasien juga dapat mengeluhkan keringat dingin yang menyertai keluhan nyeri dada. Faktor risiko seperti merokok, peningkatan kadar kolesterol, DM, hipertensi dan riwayat keluarga dapat meningkatkan kecurigaan infark miokard akut. (PERKI, 2015; Adi, 2014; Bentzon et al., 2011)



### **b. Pemeriksaan fisik**

Pemeriksaan fisik dilakukan untuk mengidentifikasi faktor pencetus iskemia, komplikasi iskemia, penyakit penyerta dan menyingkirkan diagnosis banding. Pemeriksaan fisis pasien IMA dapat tampak cemas, gelisah, keringat dingin, takikardi atau bradikardi, aritmia dan juga dapat ditemukan tanda-tanda kegagalan jantung. (PERKI, 2015)

### **c. Elektrokardiogram (EKG)**

Rekaman EKG saat presentasi dapat berupa depresi segmen ST, inversi gelombang T, gelombang T yang datar, gelombang T *pseudo-normalization*, perubahan pada gelombang Q, atau bahkan tanpa perubahan. Jika pemeriksaan EKG awal tidak menunjukkan kelainan (normal) atau menunjukkan kelainan yang nondiagnostik sementara angina masih berlangsung, maka pemeriksaan diulang 10-20 menit kemudian. Jika EKG ulangan tetap menunjukkan gambaran non diagnostik sementara keluhan angina sangat sugestif SKA, maka pasien dipantau selama 12-24 jam. EKG diulang tiap 6 jam dan setiap terjadi angina berulang (PERKI,2015; Alwi, 2014)

### **d. Pemeriksaan Laboratorium**

Pemeriksaan laboratorium yang dilakukan untuk membantu

gnosis PJK yaitu (Alwi, 2014; Wilson, 2012; PERKI, 2015) :



1. *Creatinin Kinase (CK)*: meningkat setelah 3-8 jam bila ada infark miokard, mencapai puncak dalam 10-36 jam dan kembali normal dalam 3-4 hari.
2. *Creatinin kinase myocardial band (CKMB)* meningkat setelah 3 jam bila ada infark miokard, mencapai puncak dalam 10-24 jam dan kembali normal dalam 2-4 hari.
3. Troponin yang spesifik untuk jantung ada 2 jenis, yaitu troponin T dan troponin I. Enzim ini meningkat setelah 2 jam bila ada infark miokard dan mencapai puncak dalam 10-24 jam. Troponin T kembali normal setelah 5-14 hari, sedangkan troponin I setelah 5-10 hari.
4. Mioglobin : dapat dideteksi satu jam setelah infark dan mencapai puncak dalam 4-8 jam.
5. *Myosin Light Chains (MLC)* : merupakan komponen protein struktur miokard yang berperan dalam konstiksi. Kadar MLC dalam darah meningkat pada gangguan miosit. Tes ini dapat digunakan sebagai diagnosis dan follow-up infark miokard. Kadar MLC mulai meningkat 3-8 jam setelah serangan, mencapai puncak 24-35 jam dan kembali normal 45-50 jam.
6. *Heart-Fatty Acid Binding Protein (H-FABP)*: merupakan petanda awal diagnosis infark miokard. Kadar plasma H-FABP mulai meningkat 30 menit setelah infark, mencapai puncak 4-7 jam dan kembali normal 12-24 jam.



7. *Lactat dehydrogenase* (LDH) : meningkat setelah 24-48 jam setelah onset gejala, mencapai puncak 3-6 hari dan kembali normal dalam 8-14 hari.
8.  *$\alpha$ -Hydroxybutyrate Dehydrogenase* (HBDH): merupakan isoenzim LDH yang lebih sensitif dan spesifik. Perhitungan rasio HBDH/LDH dapat digunakan untuk membedakan peningkatan yang disebabkan kerana gangguan hati atau gangguan jantung.
9. *C-Reactive Protein* (CRP) : diproduksi oleh hepar dalam respon inflamasi dan infeksi, sebagai penanda pada disfungsi endotel utamanya pada saat ruptur plak.
10. *Myeloperoxidase* (MPO) : Dihasilkan dari granulasi neutrofil dan monosit pada proses inflamasi dari plak aterosklerosis.

### C. Diabetes Melitus dan Penyakit Jantung Koroner

Penyakit jantung koroner (PJK) merupakan penyebab utama kematian dan cacat pada penderita DM. Orang dewasa dengan DM memiliki tingkat prevalensi yang lebih tinggi terserang PJK dibandingkan orang dewasa tanpa DM. Risiko PJK akan terus meningkat seiring dengan meningkatnya kadar glukosa plasma puasa. (IDF,2015). *Framingham heart study* melaporkan bahwa seiring dengan meningkatnya prevalensi DM tipe 2, risiko akan menderita PJK meningkat 5,4%. (Abraham, 2016)

Penyebab komplikasi PJK pada pasien DM bersifat multi faktorial, hiperglikemia, hiperlipidemia, stres oksidatif, resistensi insulin



serta perubahan-perubahan pada proses koagulasi dan fibrinolisis. Terjadinya komplikasi didasari oleh abnormalitas fungsi endotel dan otot polos pembuluh darah, yang akan mempermudah pembentukan trombus pada proses aterosklerosis (Saldanha,2013)

Hiperglikemia melatarbelakangi terjadinya komplikasi makrovaskuler yang diawali oleh proses biokimiawi abnormal. Mekanisme hiperglikemia yang dapat menyebabkan perubahan homeostasis biokimiawi sehingga terjadi komplikasi vaskuler, yaitu : (1) *polyol pathway*, (2) glikasi non-enzimatik/ *advanced glycation end products (AGEs)*, (3) aktivasi *Protein Kinase C (PKC)*, (4) autooksidasi glukosa (*hexosamine*). (Huang, 2017).

Pada keadaan normal sel endotel secara aktif mengeluarkan bahan aktif NO, zat ini secara simultan dihasilkan oleh *endothelial NO synthase (eNOS)*. Ketersediaan NO secara terus menerus merupakan kunci dari pembuluh darah yang normal. NO bekerja sebagai vasodilator pembuluh darah dan melindungi endotel pembuluh darah dari kerusakan endogen seperti aterosklerosis dengan memberikan signal untuk mencegah interaksi platelet dan leukosit dengan dinding pembuluh darah, juga mencegah proliferasi dan migrasi otot polos pembuluh darah. Sebaliknya jika NO berkurang akan meningkatkan aktifitas transkripsi proinflamasi faktor yaitu *Nuclear Factor kappa B (NF-κB)*, yang menyebabkan terpaparnya molekul adhesi leukosit dan mensekresi kemokin dan sitokin,

ini akan menimbulkan migrasi dari monosit dan sel otot polos ke bagian intima dan membentuk sel busa (*foam cells*),



yang mendasari awal perubahan morfologi aterosklerosis. Ketersediaan NO sangat bergantung pada keseimbangan antara produksi oleh eNOS dan pemecahannya yang disebabkan radikal bebas. (Wang,2016)

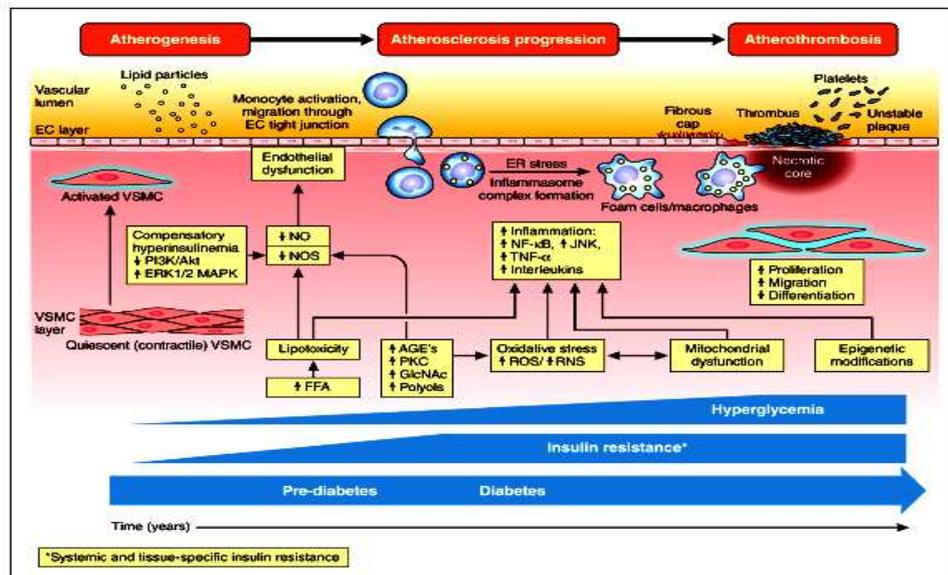
Hiperglikemia akan meningkatkan produksi beberapa zat reaktif oksigen (*superoxide anion*) yang akan menginaktifkan NO ke bentuk *peroxynitrite* (Gambar 2). *Superoxide anion* ini kemudian merangsang endotel membentuk elemen-elemen sel yang nantinya akan menghasilkan radikal bebas. Aktifitas PKC berakibat pada regulasi dan aktifasi pada NAD(P)H yang berikutnya menghasilkan *anion superoxide*, yang akan mengaktifkan jalur hexosamine yang akan menurunkan aktifitas NOS dan akhirnya akan mengganggu keseimbangan NO. (Wang, 2016; Huang, 2017)

Peningkatan *anion superoxide* dari mitokondria juga akan meningkatkan produksi AGEs intraseluler. Protein ini akan berefek pada fungsi seluler dimana AGEs akan meningkatkan produksi radikal bebas. AGEs di bagian lain juga akan merangsang Receptor AGEs (R-AGEs). Keadaan ini juga akan meningkatkan produksi *superoxide anion*. Hiperglikemia juga merangsang molekul stres oksidatif melalui peningkatan dimethylarginine yang merupakan zat kompetitif dari NOS. Hiperglikemia juga meningkatkan produksi “*second messenger diacylglycerol*” dari lipid yang akan mengaktifasi PKC, aktifasi jalur ini akan

inhibisi jalur phosphatidylinositol 3 kinase, dengan demikian akan



mengurangi aktifitas kinase dan aktifitas “ fosporilasi” pada NOS, sehingga produksi NO berkurang. ( Huang D, 2017)



Gambar 2. Perkembangan Aterosklerosis pada Diabetes melitus

(Wang, 2016)

Jumlah asam lemak bebas atau *Free Fatty Acid* (FFA) dalam sirkulasi pasien diabetes meningkat disebabkan pelepasan dari jaringan adiposa dan menurunnya pengambilan dari otot skelet. Peninggian FFA menyebabkan gangguan pada endotel melalui beberapa mekanisme termasuk peninggian produksi radikal bebas, aktifitas PKC dan dislipidemia itu sendiri. Hal ini telah dibuktikan dengan memberi FFA melalui infus pada binatang percobaan yang berakibat menurunnya vasodilatasi pembuluh darah, dan dengan menginfus kembali dengan anti oksidan membuat vasodilatasi kembali. (Wang,2016; Saldanha 2013)



*fatty acid* akan mengaktifasi sumber enzimatik oxidan lar, termasuk PKC, NADPH oxidase dan eNOS yang

menghasilkan peningkatan dari superoxide yang akhirnya menurunkan aktifitas dari NOS. Respon dari liver terhadap meningkatnya FFA dengan meningkatkan produksi *very low density lipoprotein* (VLDL) dan ester kolesterol, sehingga terjadi peningkatan trigliserida dan berkurangnya aktifitas lipoprotein lipase. Gangguan dari lipid ini menyebabkan perubahan pada morfologi dari LDL yang sangat aterogenik yaitu small dense LDL (sdLDL). Hipertrigliserida, rendahnya HDL dan tingginya LDL sering ditemukan pada pasien DM. (Wang,2016; Saldanha 2013)

Pada penderita DM disfungsi endotel tidak hanya disebabkan oleh menurunnya NO saja, tetapi juga disebabkan oleh meningkatnya sintesis zat-zat vasokonstriksi prostanooids dan endotelin. Pada keadaan hiperglikemia ekspresi dan jumlah siklooksigenase-2 mRNA meningkat dan keadaan ini telah dibuktikan pada beberapa penelitian. Pada keadaan produksi endotelin yang berlebihan akan merangsang proses inflamasi yang menyebabkan vasokonstriksi dan proliferasi otot polos pembuluh darah. (Wang,2016; Saldanha 2013)

Disregulasi dari fungsi otot polos pembuluh darah disebabkan kerusakan pada fungsi saraf simpatis, meningkatnya aktifitas PKC, produksi NF- $\kappa$ B dan radikal bebas. Lebih lanjut DM juga akan mempertinggi migrasi sel otot polos pembuluh darah ke dalam lesi aterosklerosis, sel tersebut akan melakukan replikasi dan menghasilkan

ekstraselular dan akhirnya lesi tersebut menjadi matur. Pada lesi aterosklerosis proses apoptosis juga meningkat. Kolaborasi dari sitokin



akan merangsang sintesis kolagen dari otot polos pembuluh darah dan meningkatkan produksi matriks metaloproteinase dan hal ini akan meningkatkan tendensi terjadinya ketidakstabilan plak dan ruptur. (Huang,2017)

#### **D. Lipoprotein Phospholipase A2**

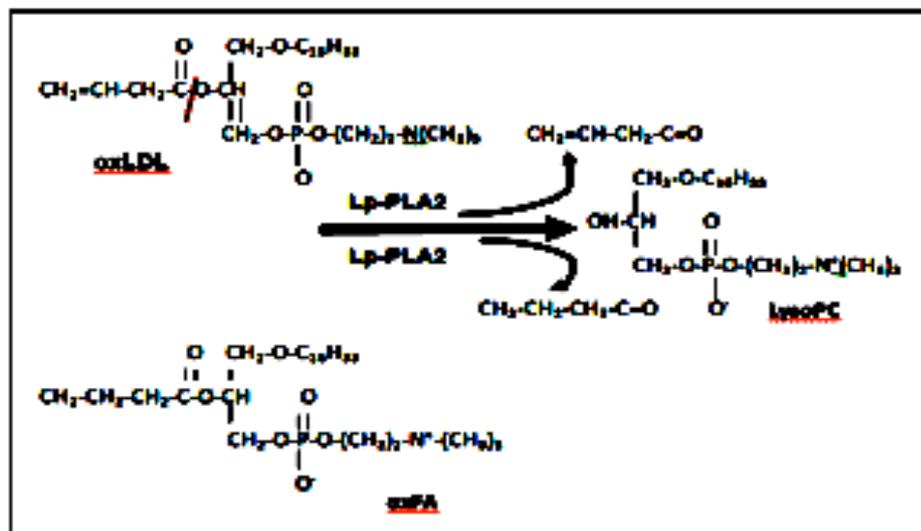
*Lipoprotein-phospholipase A2* (Lp-PLA2) yang dikenal juga dengan *plasma platelet-activating factor acetylhydrolase* (PAF-AH) adalah suatu enzim *calcium independent phospholipase* dengan berat molekul 50 kD. Enzim ini terutama dihasilkan oleh makrofag, limfosit dan sel mast. Lp-PLA2 merupakan sub tipe dari superfamili fosfolipase A2 yaitu kelompok enzim yang menghidrolisis fosfolipid. Enzim ini spesifik untuk inflamasi vaskular dan tidak terpengaruh oleh keadaan inflamasi sistemik. (Hualan, 2016).

Penyakit jantung koroner merupakan komplikasi yang paling sering pada DM. Biomarker seperti LDL dan HDL telah terbukti memprediksi PJK pada penderita DM tipe 2. Beberapa biomarker inflamasi lainnya dalam diagnosis dan prognosis PJK seperti hs-CRP, IL-6, MCP-1 dan TNF- $\alpha$ . Meskipun demikian, penyakit ini masih jauh dari diagnosis dan evaluasi secara tepat pada DM tipe 2. (Folzom,2013). Lp-PLA2 ikut berperan dalam mekanisme patologis DM dengan PJK. Penelitian telah mengimplikasikan bahwa Lp-PLA2 memiliki hubungan positif dengan keparahan PJK pada

tipe 2. Lp-PLA2 mungkin merupakan biomarker baru dan evaluasi PJK pada DM tipe 2. (Hualan, 2016)



*Lipoprotein-Associated phospholipase A2* akan berikatan dengan apo-B dari LDL dan small dense LDL (sdLDL). Lp-PLA2 bersama dengan LDL dan sdLDL, masuk tunika intima arteri yang mengalami disfungsi endotel. LDL akan mengalami oksidasi menjadi oxLDL. Reseptor Lp-PLA2 ditemukan dalam oxLDL dan Lp-PLA2 akan berikatan dengan reseptornya dan menghidrolisis gugusan asil pendek pada posisi *sn*-2 fosfolipid dari oxLDL membentuk 2 mediator lipid yang bioaktif yaitu LysoPC dan asam oxFA yang berperan penting dalam proses aterosklerosis. Kedua produk tersebut memiliki efek proinflamasi yaitu berperan dalam inisiasi dan perkembangan ateroma (Gambar 3). (Huang, 2017)



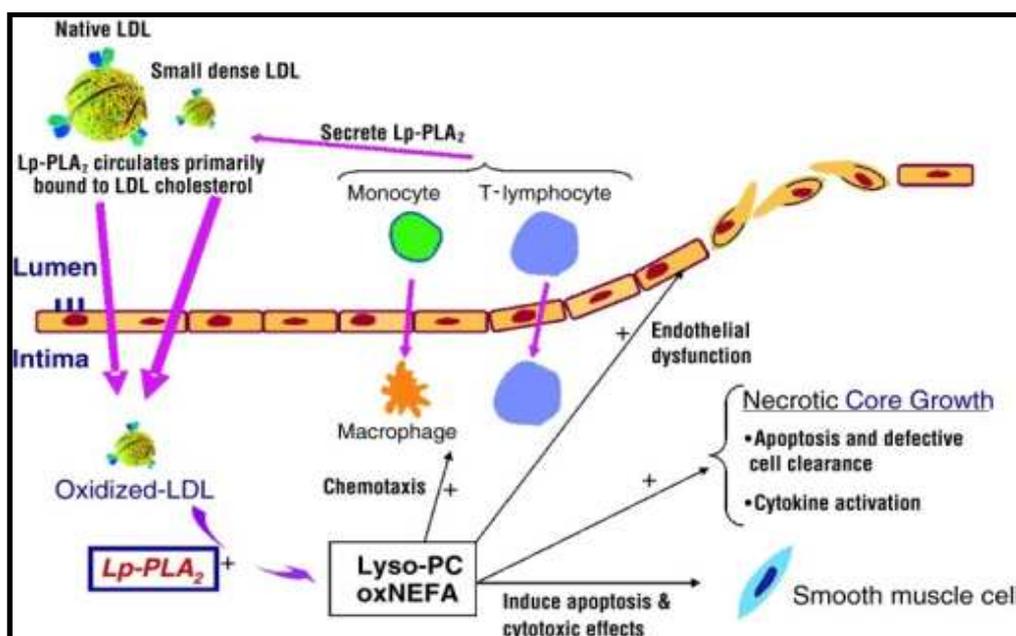
Gambar 3 . Hidrolisis oxLDL oleh Lp-PLA2 (Huang, 2017)

LysoPC merupakan faktor kemotaktik yang kuat yang menyebabkan penarikan monosit-makrofag ke dalam endotel, menginduksi ekspresi

adhesi mononuklear di sel endotel yang berakibat inisiasi lesi aterosklerotik. LysoPC juga menyebabkan disfungsi endotel dengan



menghambat kerja eNOs sehingga menurunkan kadar NO dan menginduksi apoptosis sel otot polos dan makrofag. OxFA juga dapat menyebabkan penarikan dan aktivasi monosit makrofag dan apoptosis makrofag. Apoptosis ini menyebabkan perluasan inti nekrotik lesi aterosklerosis, penipisan kapsul fibrosa, dan destabilisasi plak yang berakibat rupturnya plak aterosklerotik. Sintesis Lp-PLA<sub>2</sub> oleh makrofag juga terjadi secara *de novo* dalam plak aterosklerotik dan menghasilkan Lp-PLA<sub>2</sub> bebas. Lp-PLA<sub>2</sub> bebas ini menyebabkan pelepasan plak ke sirkulasi sistemik dan berakibat plak menjadi tidak stabil dan mudah koyak. Oleh karena itu Lp-PLA<sub>2</sub> dapat dipakai sebagai penanda disfungsi endotel, fase awal aterosklerosis dan penanda destabilisasi plak sebelum terjadinya ruptur plak arteri. (Gambar 4) (Jingwei 2018; Zalewski 2006)



Gambar 4. Peran Lp-PLA<sub>2</sub> pada Proses Aterosklerosis

(Jingwei,2018)



*Lipoprotein-Phospholipase A2* merupakan penanda independen disfungsi endotel. Yang *et al.* meneliti 172 subyek umur >18 tahun. Sebelum pemeriksaan disfungsi endotel, dilakukan angiografi untuk menyingkirkan adanya stenosis arteri koroner >30%, *coronary artery bridging*, dan fraksi ejeksi <40%. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan fungsi endotel arteri koroner dengan memberikan asetilkolin intrakoronar dan dilihat efek keseimbangan endotel berupa vasodilatasi akibat pelepasan NO dari endotel. Disfungsi endotel ditetapkan bila ada disfungsi mikrovaskuler dan disfungsi endotel epikardial. Penelitian ini mendapatkan bahwa kadar Lp-PLA2 lebih tinggi secara bermakna pada disfungsi endotel arteri koroner dibandingkan dengan endotel arteri koroner normal dengan  $p = 0,001$ . ( Yang *et al*, 2006). Lavi *et al* juga meneliti hubungan Lp-PLA2 dan lysoPC dengan disfungsi endotel. Peneliti mendapatkan bahwa lysoPC berkorelasi dengan perubahan diameter arteri koroner terhadap asetilkolin ( $r=-0,5$ ,  $p=0,005$ ). Penelitian ini telah membuktikan peranan Lp-PLA2 pada terjadinya disfungsi endotel yang merupakan tahap awal terjadinya lesi aterosklerotik. Disfungsi endotel menyebabkan sel monosit lebih mudah teraktivasi, sehingga sel-sel tersebut memproduksi mediator-mediator inflamasi dalam jumlah yang banyak, termasuk produksi Lp-PLA2 (Lavi *et al*, 2007)

Kadar Lp-PLA2 dapat mencerminkan ketidakstabilan plak

aterosklerosis. Packard *et al* meneliti tentang Lp-PLA2 sebagai penanda dan PJK. Penelitian tersebut didapatkan kadar Lp-PLA2



mempunyai hubungan positif kuat dengan risiko PJK dan berperan langsung pada aterogenesis. Lp-PLA2 merupakan penanda independen PJK yang lebih baik bila dibandingkan dengan kadar CRP dan jumlah lekosit karena *risk ratio* (RR) PJK pada Lp-PLA2 lebih tinggi dibandingkan CRP dan jumlah lekosit. Penelitian Packard et al mendapatkan bahwa kadar Lp-PLA2 pada pasien dengan diagnosis PJK secara angiografi lebih tinggi dibandingkan kontrol, walaupun kadar LDL tidak berbeda bermakna. (Packard et al, 2010)

Kadar Lp-PLA 2 dapat digunakan sebagai penanda peningkatan aktivitas inflamasi dinding vaskuler dan prediksi *major adverse cardiac event* (MACE) pada SKA. Penelitian Mockel et al. menggunakan pemeriksaan kadar Lp-PLA2 bersama NTproBNP, cTI, dan hsCRP untuk pemeriksaan penanda jantung pada penanganan pasien dengan nyeri dada akut. Pada penelitian ini ditemukan pasien dengan PJK angiografik dengan NTproBNP positif (*cut-off point* 140 ng/L), cTI negative (*cut-off point* 0,14 µg/L), tetapi Lp-PLA2 positif (*cut-off point* 210 µg/L). Berdasarkan hal tersebut kadar Lp-PLA2 dapat digunakan untuk stratifikasi risiko pasien suspek SKA bersama dengan NT-proBNP dan cTI dan hsCRP pada pasien suspek SKA. (Mockel et al, 2007)

Penelitian-penelitian di atas mendukung pendapat bahwa peningkatan kadar Lp-PLA2 tidak hanya terbatas sebagai penanda SKA

ga sebagai penanda dini risiko PJK karena mencerminkan fase dini aterosklerotik yaitu disfungsi endotel. (Mockel et al, 2007)

