

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Penyakit jantung koroner (PJK) merupakan penyakit yang mengancam kesehatan masyarakat dan menjadi penyebab kematian utama di dunia.¹ Data *World Health Statistics* 2009 memperlihatkan proporsi mortalitas akibat penyakit kardiovaskuler antara 26,8- 31,5% dengan 12,3% disebabkan penyakit jantung koroner.^{2,3} Berdasarkan Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) Departemen Kesehatan RI tahun 1986, PJK menduduki peringkat ketiga penyebab kematian di atas 45 tahun, pada tahun 1992 naik menjadi peringkat kedua dan tahun 1993 sampai sekarang menjadi peringkat pertama. Data statistik menunjukkan tahun 1992 persentase penderita PJK di Indonesia adalah 16,5 %, pada tahun 2000 melonjak menjadi 26,4%, terjadi peningkatan persentase PJK yang bermakna setiap tahunnya.⁴ Prevalensi PJK di Jawa Tengah 1,4 % pada penduduk diatas usia 20 tahun dan meningkat dengan bertambahnya umur.⁵

PJK disebabkan akibat terjadinya aterosklerosis yang luas pada pembuluh darah koroner. Faktor risiko yang berperan pada aterosklerosis yaitu dislipidemia, hipertensi, diabetes mellitus (DM), merokok, faktor genetik, obesitas, jenis kelamin dan usia lanjut, diantara faktor risiko tersebut dislipidemia dianggap sebagai faktor risiko fundamental terjadinya plak aterosklerotik pada PJK.⁶ *The National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel* (NCEP-ATP) III menyebutkan *low density lipoprotein* (LDL) sebagai lipoprotein utama yang bersifat aterogenik. Beberapa penelitian epidemiologis menunjukkan LDL

merupakan faktor risiko utama terjadinya aterosklerosis, peningkatan kadar kolesterol LDL memberikan peningkatan angka kejadian PJK. LDL dapat masuk menembus endotel arteri kemudian mengalami perubahan menjadi *minimally modified* LDL (*mm-LDL*) dan menjadi *ox-LDL*.^{6,7,8} Frederickson *et al* dalam penelitiannya menyebutkan terdapat hubungan kuat antara kadar *ox-LDL* dan *LDL* pada penderita PJK. *LDL* dalam sirkulasi diperiksa dengan metoda yang sering digunakan yaitu metoda *homogenous assay*. Keuntungan metoda ini adalah kemampuan otomatisasi penuh dalam menentukan *LDL* secara langsung, volume sampel kecil dan waktu pemeriksaan yang singkat. Keuntungan potensial lainnya yaitu menggunakan pipet otomatis serta kendali waktu dan suhu yang lebih akurat.^{7,8,9}

Beberapa penelitian terbaru menunjukkan *ox-LDL* dalam sirkulasi berhubungan dengan faktor risiko terjadinya PJK. *Ox-LDL* mempunyai peran potensial dapat dimanfaatkan sebagai petanda untuk mendiagnosis *preclinical* aterosklerosis pada penderita asimtomatik, memonitor penyakit yang aktif dan memprediksi *outcome* pada penyakit PJK. Peran klinik *ox-LDL* pada proses arterosklerosis telah banyak diteliti, pada kejadian aterosklerosis dijumpai *ox-LDL* dalam sirkulasi.^{10,11} Peningkatan *ox-LDL* menyebabkan peningkatan pembentukan plak aterosklerotik. Peningkatan plak dan lesi endotel menyebabkan stimulasi fungsi trombosit, beberapa trombosit mengalami agregasi sehingga terjadi sumbatan pada pembuluh darah koroner, kemudian timbul serangan PJK.¹⁰ Mehrabi *et al* menyebutkan terdapat peningkatan akumulasi *ox-LDL* dalam

valvula semilunaris dan arteri koroner pada penderita PJK dan jumlah akumulasi *ox-LDL* berhubungan dengan derajat keparahan PJK.¹²

Ox-LDL dilepaskan dalam sirkulasi bersama dengan erosi dan ruptur plak. *Ox-LDL* dalam sirkulasi penderita PJK didapatkan lebih tinggi jika dijumpai lesi pada arteri koroner.^{13,14,15} Visualisasi secara langsung *ox-LDL* pada dinding pembuluh darah adalah metoda paling ideal untuk mengukur faktor risiko aterosklerosis pada PJK, tetapi metoda pemeriksaan ini sulit dilakukan, membutuhkan waktu dan tidak dapat dilakukan pada studi dengan skala yang luas, karena itu dilakukan pengukuran kadar *ox-LDL* dalam sirkulasi dengan metoda *sandwich ELISA*, antibodi yang sering dipergunakan dalam pemeriksaan *ox-LDL* yaitu biotin 4E6. Biotin 4E6 merupakan suatu antibodi monoklonal terhadap *modified apo B*, *modified apo B* merupakan lipoprotein yang teroksidasi dan merupakan bagian dari *ox-LDL*.^{10,14}

Stenosis arteri koroner disebabkan proses aterosklerosis pada arteri koroner.⁷ Aterosklerosis ditandai pembentukan plak, aterotrombosis stenosis, dan oklusi pada jaringan di distal tempat oklusi.^{13,16,17,18,19} Stabilitas plak berhubungan dengan komposisi histologi plak. Ruptur plak sering pada plak yang mengandung banyak lipid.²⁰ Deteksi stenosis arteri koroner dapat terlihat dengan tindakan angiografi koroner. Stenosis pada angiografi koroner diukur dengan evaluasi visual dari persentasi pengurangan diameter relatif terhadap segmen normal yang berdekatan. Penilaian stenosis arteri koroner dibedakan menjadi non signifikan stenosis jika stenosis kurang dari 50 persen diameter arteri koroner dan signifikan stenosis jika stenosis lebih dari 50 persen diameter arteri koroner. Angiografi

koroner juga memberikan informasi jumlah arteri koroner yang mengalami stenosis.^{16,17}

Penelitian pada manusia dan kelinci menunjukkan *ox-LDL* terdapat pada *atherosclerotic plaques*. Kadar *ox-LDL* pada arteri dengan lesi aterosklerosis dijumpai lebih tinggi 15-45 kali dibandingkan dengan LDL, dan kadar *ox-LDL* berhubungan dengan kadar LDL.^{21,22} *Ox-LDL* terdapat dalam dua bentuk, *conjugated* yang melekat pada ateromatous plak dan *circulating form* ditemukan dalam serum.^{7,22,23,24,25,,26} Anselmi *et al* menunjukkan terdapat hubungan kuat antara kadar *conjugated ox-LDL* dengan *circulated ox-LDL* dan kadar *circulated LDL* berhubungan dengan proses terbentuknya dan rupturnya plak.²⁰ Najafi *et al* dalam penelitiannya menyebutkan terdapat hubungan berlawanan antara kadar *ox-LDL* dengan stenosis yang luas pada arteri koroner dan *ox-LDL* tidak berhubungan dengan derajat stenosis pada arteri koroner.²⁶ Rasio *ox-LDL*/LDL dipergunakan untuk menggambarkan derajat oksidasi dari LDL. Beberapa penelitian menyebutkan terdapat peningkatan rasio *ox-LDL*/LDL pada pasien PJK, meskipun kadar profil lipid yang lain masih normal.^{27,28,29} Berdasarkan penelitian yang sudah dilakukan masih terdapat hasil yang kontroversial tentang hubungan kadar *ox-LDL* dan rasio *ox-LDL*/LDL dengan stenosis arteri koroner, maka peneliti ingin membuktikan hubungan antara kadar *ox-LDL* dan rasio *ox-LDL*/LDL dengan stenosis arteri koroner dengan menggunakan subjek penelitian pasien PJK, pengukuran *ox-LDL* menggunakan antibodi biotin-4E6.

1.2. Perumusan masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut di atas, maka dapat dirumuskan masalah utama yang mendasari penelitian ini adalah “Apakah terdapat hubungan antara kadar *ox-LDL* dan rasio *ox-LDL/LDL* dengan stenosis arteri koroner pada penderita PJK ?” Dari permasalahan tersebut dapat dirumuskan masalah sebagai berikut:

1. Apakah terdapat hubungan positif antara kadar *ox-LDL* dengan jumlah arteri koroner dengan stenosis pada penderita PJK?
2. Apakah terdapat hubungan positif antar kadar *ox-LDL* dengan derajat stenosis pada penderita PJK?
3. Apakah terdapat hubungan positif antara rasio *ox-LDL/LDL* dengan jumlah arteri koroner dengan stenosis pada penderita PJK?
4. Apakah terdapat hubungan positif antara rasio *ox-LDL/LDL* dengan derajat stenosis arteri koroner pada penderita PJK?

1.3. Tujuan penelitian

1.3.1. Tujuan umum

Membuktikan hubungan antara kadar *ox-LDL* dan rasio *ox-LDL/LDL* dengan stenosis arteri koroner pada penderita PJK.

1.3.2. Tujuan khusus

1. Membuktikan hubungan positif antara kadar *ox-LDL* dengan jumlah arteri koroner dengan stenosis pada penderita PJK.

2. Membuktikan hubungan positif antar kadar *ox-LDL* dengan derajat stenosis pada penderita PJK.
3. Membuktikan hubungan positif antara rasio *ox-LDL/LDL* dengan jumlah arteri koroner dengan stenosis pada penderita PJK.
4. Membuktikan hubungan positif antara rasio *ox-LDL/LDL* dengan derajat stenosis arteri koroner pada penderita PJK.

1.4. Manfaat penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat sebagai berikut

1. Manfaat untuk ilmu pengetahuan
 - 1) Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah tentang hubungan kadar *ox-LDL* dan rasio *ox-LDL/LDL* dengan stenosis arteri koroner pada penderita PJK.
 - 2) Memberikan informasi yang dapat digunakan sebagai landasan bagi penelitian selanjutnya.
2. Manfaat untuk masyarakat
 - 1) Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi pada masyarakat tentang hubungan antara *ox-LDL* dan rasio *ox-LDL/LDL* dengan stenosis arteri koroner pada PJK.

1.5 Orisinalitas penelitian

Beberapa penelitian sebelumnya tentang kadar *ox-LDL* dan rasio *ox-LDL/LDL* dengan stenosis arteri koroner pada penderita penyakit jantung koroner ditampilkan pada tabel 1.

Tabel 1. Orisinalitas penelitian

No	Peneliti dan Judul penelitian	Metoda penelitian Dan jumlah sampel	Tujuan dan hasil penelitian
1	Wallenfeld K, Fagerberg B, Wikstrand J, Huthe J. <i>Oxidized –LDL is a prognostic marker of subclinical atherosclerosis development in clinically healthy men.</i> <i>Journal of Internal Medicine</i> 2004;256:413-420 ²⁴	-Desain : prospektif observasional -Subjek penelitian : Laki-laki usia di atas 50 tahun tanpa kelainan kardiovaskuler dan DM. n: 326	-Tujuan : Mengetahui hubungan antara <i>ox-LDL</i> dan perkembangan aterosklerotik yang diperiksa dengan USG arteri karotis. -Hasil : <i>Ox-LDL</i> berhubungan dengan jumlah dan ukuran plak saat dilakukan <i>follow up</i> (p=0,0033). <i>Ox-LDL</i> berhubungan dengan IMT (<i>intima media thickness</i>) (r=0,17; p=0,02) dan dengan analisis multipel regresi dengan faktor kardiovaskuler (p=0,005)
2	Wu T, Willet C, Rifai N, Shai I, Joannn N et al. <i>Is plasma oxidized-LDL measured with the widely used antibody 4E6 independent predictor of coronary heart disease among US men and women.</i> <i>J. Am. Coll. Cardiol</i> 2006;48: 973-9 ²⁵	-Desain : <i>cohort</i> prospektif. -Subjek penelitian : Laki-laki di <i>Health professional follow up study</i> dan perempuan di <i>Nurse health study</i> dibagi dalam kelompok kasus dan kontrol di <i>follow up</i> selama 8 tahun. n=18.140 laki-laki dan 32.826 perempuan	-Tujuan : mengetahui apakah <i>ox-LDL</i> merupakan <i>independent</i> prediktor pada CHD dan dibandingkan dengan penggunaan bersama apo B dan rasio total kolesterol HDL sebagai prediktor CHD. -Hasil : <i>Circulating ox-LDL</i> yang diperiksa dengan <i>antibody 4E6</i> bukan <i>independent</i> prediktor untuk CHD, setelah penambahan petanda lipid yang lain mempunyai nilai predikif yang lemah dalam perkembangan CHD.
3	Ghost J, Mishra T, Aggarwal S. <i>Oxidized-LDL, HDL cholesterol, LDL cholesterol in patients of coronary artery disease.</i>	-Desain : belah lintang. -Subjek penelitian: pasien CHD dan kontrol subjek sehat. n= 120.	-Tujuan : mengetahui kadar <i>ox-LDL</i> , HDL kolesterol, LDL kolesterol pada pasien penyakit jantung koroner. -Hasil : Kadar <i>ox-LDL</i> terdapat peningkatan pada pasien penyakit jantung koroner dibandingkan

	<i>Indian Journal of Biochemistry</i> 2006; 21(1): 181-184 ²³		kontrol(p< 0,001). Kadar LDL, kolesterol, VLDL tampak peningkatan dibandingkan kontrol (p<0,005). Kadar HDL kolesterol tampak menurun pada pasien PJK dibandingkan kontrol (p<0,05)
4.	Anselmi M, Garbin U, Agostoni P, Fusaro M, Pasini F, Nava <i>et al.</i> <i>Plasma ox-LDL are higher in patient with unstable angina and correlated with angiographic coronary complex.</i> Elsevier 2006; 114-20 ²⁰	-Desain : belah lintang -Subjek penelitian : pasien <i>angina pectoris</i> stabil, <i>angina pectoris</i> tidak stabil dan kontrol. n=82	-Tujuan : mengetahui hubungan antara kadar <i>ox-LDL</i> dengan derajat keparahan pada pasien penyakit jantung koroner. -Hasil : <i>ox-LDL</i> lebih tinggi pada pasien angina pektoris tidak stabil (p< 0,001). Pasien dengan kompleks lesi pada angiografi mempunyai kadar <i>ox-LDL</i> lebih tinggi (p<0,01). Analisis multipel regresi : <i>ox-LDL</i> merupakan independen prediktor adanya kompleks plak.
5.	Najafi M, Alipoor M. <i>Serum ox-LDL is reduced with extent of stenosis in coronary artery.</i> <i>Acta Medica Iranica</i> 2013;51(5):314-319 ²⁶	-Desain : belah lintang -Subjek penelitian : pasien dengan diagnosis PJK dan kontrol subjek sehat. n: 165	-Tujuan : mengetahui hubungan antara <i>ox-LDL</i> dan progresivitas proses aterosklerosis pada arteri koroner. -Hasil : serum <i>ox-LDL</i> lebih tinggi pada kelompok PJK (p< 0,05). Rasio <i>ox-LDL</i> /LDL lebih rendah pada kelompok dengan stenosis yang luas (p<0,05).

Penelitian ini berbeda dengan penelitian sebelumnya. Perbedaannya adalah penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik untuk membuktikan hubungan antara kadar *ox-LDL* dan rasio *ox-LDL*/LDL dengan derajat stenosis

arteri koroner dan jumlah arteri koroner dengan stenosis sedangkan penelitian sebelumnya mencari hubungan antara kadar LDL dan *ox-LDL* pada penderita PJK. Subjek penelitian adalah penderita PJK yang terdapat di RSUP dr. Kariadi Semarang dan RS Telogorejo Semarang, diagnosis adanya PJK dibuat oleh ahli dibidang kardiologi. Pemeriksaan stenosis berdasarkan pada pemeriksaan angiografi arteri koroner yang dilakukan oleh ahli di bidang kardiologi. Hasil pemeriksaan stenosis meliputi derajat stenosis arteri koroner dan jumlah arteri koroner dengan stenosis. Pemeriksaan *ox-LDL* pada penelitian ini dilakukan dengan metoda *sandwich ELISA* dengan menggunakan antibodi biotin 4-E6 (*anti-modified apo B*), sedangkan penelitian sebelumnya menggunakan metoda pemeriksaan *ox-LDL* dengan *competitive ELISA* dengan menggunakan *anti-oxidized phosphatidylcholine antibody* dan *anti-phosphoricholine antibody*. Penghitungan rasio *ox-LDL/*LDL dilakukan dengan membandingkan kadar *ox-LDL* yang diperiksa dengan *sandwich ELISA* dengan kadar LDL yang diperiksa dengan metoda *homogenous assay*.