

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang Penelitian

Infark miokard akut (IMA) merupakan kematian sel akibat iskemia atau ketidakseimbangan perfusi antara pemasukan dan kebutuhan dalam arteri koroner sebagai hasil proses trombosis akut (Daubert & Jeremias, 2010). Infark miokard akut merupakan keadaan nekrosis sel miokard akibat iskemia lama, yang umumnya disebabkan aterosklerosis koroner (Mendis *et al.*, 2011).

Penyakit kardiovaskuler merupakan masalah kesehatan masyarakat di dunia dan menjadi penyebab 30% kematian dan 10% masalah kesehatan global (Mendis *et al.*, 2011). Tingkat kematian penyakit jantung koroner (PJK) menurun dalam 40 tahun terakhir tetapi berkontribusi terhadap sepertiga kematian penduduk usia >35 tahun (Rosamond *et al.*, 2008; Lloyd-Jones *et al.*, 2010). Tahun 2006, sekitar 935.000 penduduk di Amerika Serikat menderita IMA dan 150.000 diantaranya meninggal (Daubert & Jeremias, 2010). *World Health Organization* (WHO) memperkirakan PJK akan menjadi penyebab tunggal dari tingkat kesakitan di banyak negara pada tahun 2020 (Lu & Nordin, 2013). *World Health Organization* (2008) melaporkan bahwa penyakit IMA merupakan penyebab utama kematian di dunia yaitu sebesar 12,2%. Penyakit jantung koroner menurut Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia/ Kemenkes RI (2013) memiliki prevalensi 4% - 5% dan 20% - 40%

diantaranya merupakan *ST-segment elevation myocardial infarction* (STEMI) yang menempati 9,7% dari penyebab kematian tertinggi pada penduduk Indonesia.

Aterosklerosis termasuk penyakit inflamasi kronik akibat deposisi dan peroksidasi lipid (Erkan *et al.*, 2014). Stimuli seperti merokok, hipertensi, diabetes melitus (DM), dan dislipidemia menginduksi perubahan sel endotel menjadi sel endotel yang teraktivasi. Sel endotel teraktivasi mengekspresikan molekul adesi dan substansi kemotaktik, meningkatkan permeabilitas terhadap makromolekul (Maiolino *et al.*, 2015).

Infark miokard akut menyebabkan peningkatan aktivitas sistem simpatoadrenal yang berakibat meningkatnya kadar katekolamin (Ostrowski *et al.*, 2013). Peningkatan aktivitas sistem saraf simpatis juga meningkatkan hormon kortisol. Katekolamin dan kortisol merangsang proses glikoneogenesis, glikogenolisis, dan lipolisis (Koracevic *et al.*, 2006; Sacks, 2008). Peningkatan pelepasan *free fatty acid* (FFA) dari jaringan adiposa melalui lipolisis menghasilkan peningkatan FFA ke dalam sirkulasi dan hati. Peningkatan FFA menyebabkan peningkatan *triglyceride* (TG) dan produksi *very low density lipoprotein cholesterol* (VLDL-c) di hati serta menghambat *lipoprotein lipase* (LPL) dalam jaringan adiposa dan otot lurik sehingga klirens TG menurun yang mengakibatkan hipertrigliseridemia (Jung & Choi, 2014). *Free fatty acid* mempunyai efek negatif terhadap dinding pembuluh darah dengan memicu apoptosis endotel dan merusak vasodilatasi endotel. Oksidasi FFA merupakan sumber energi utama bagi miokardium dalam

kondisi fisiologis, tetapi tingginya FFA menyebabkan kerusakan miokard iskemik dan menjadi proaritmia (Roy *et al.*, 2013).

Salah satu faktor risiko penyakit kardiovaskuler adalah dislipidemia yang melibatkan peningkatan kadar TG, *total cholesterol* (Tc), *low density lipoprotein cholesterol* (LDL-c), VLDL-c, dan rendahnya *high density lipoprotein* (HDL-c). Banyak penelitian yang mendapatkan hubungan kuat antara tingginya kadar LDL-c dan rendahnya kadar HDL-c dengan risiko *cardiovascular artery disease* (CAD) tetapi hubungan TG dengan penyakit kardiovaskuler belum banyak dipublikasikan (Lafta, 2014). Hipertrigliseridemia meningkatkan aktivitas *hepatic lipase* (HL) yang menyebabkan peningkatan katabolisme HDL-c (Li *et al.*, 2011). Gangguan metabolik diawali dengan peningkatan VLDL-c kaya TG, diakhiri dengan penurunan HDL-c, *remodelling* intravaskular dan menurunnya *reverse cholesterol transport* dari jaringan perifer, hepatosit dan makrofag ke hati, selanjutnya akan meningkatkan terjadinya aterosklerosis (Manjunath *et al.*, 2013).

Indeks aterogenik plasma (IAP) sebagai penanda baru aterogenisitas dan berhubungan langsung dengan aterosklerosis (Li *et al.*, 2011; Lafta, 2014; Krintus *et al.*, 2015; Upadhyay, 2015). Indeks aterogenik plasma dihitung berdasarkan formula  $\log (TG/HDL-c)$  (Niroumand *et al.*, 2015). *Triglyceride* dan HDL-c menunjukkan hubungan lipid aterogenik terhadap lipid protektif (Khazaal, 2013).

Kadar kolesterol sendiri bukan faktor penting untuk menentukan *cardiovascular disease* (CVD) dan TG sendiri juga tidak menunjukkan peran bermakna dalam memprediksi risiko PJK. *High density lipoprotein cholesterol* menjadi faktor penting untuk menentukan HDL-c/Tc dan TG/HDL-c. Hubungan aterogenik antara tingginya TG dan rendahnya HDL-c karena tingginya TG meningkatkan konsentrasi VLDL-c kaya TG menghasilkan *small dense*-LDL (sd-LDL) dan *small dense*-HDL (sd-HDL) selama pertukaran lipid dan lipolisis (Krintus *et al.*, 2015; Sapkota, 2015). Hidrolisis TG dan *phospholipid* pada partikel HDL-c menyebabkan sd-HDL. Partikel sd-HDL lebih mudah diekskresi di ginjal, sehingga menyebabkan menurunnya kadar HDL-c di sirkulasi (Bays *et al.*, 2013). Indeks aterogenik plasma memiliki sensitivitas paling tinggi dalam memprediksi aterogenitas dengan nilai 84% dibandingkan indeks aterogenik lainnya seperti rasio Tc/HDL-c, HDL-c/LDL-c dan LDL-c/HDL-c yang memiliki sensitivitas berturut-turut 68%, 73%, dan 76% (Khazaal, 2013). *High density lipoprotein cholesterol* menurunkan ekspresi dan aktivitas *lipoprotein-associated phospholipase A<sub>2</sub>* (Lp-PLA<sub>2</sub>) dalam makrofag melalui jalur *peroxisome proliferator-activated receptor-* (PPAR ) (Guan-ping *et al.*, 2012).

Penelitian Miralles *et al.* (2015) yang dilakukan terhadap 498 pasien di *the ambulatory of nutrition of the institution* didapatkan hasil terdapat korelasi positif bermakna TG/HDL-c dengan Tc ( $r=0,169$ ;  $p<0,001$ ), LDL-c ( $r=0,235$ ;  $p<0,001$ ), TG ( $r=0,83$ ;  $p<0,001$ ) dan korelasi negatif bermakna TG/HDL-c dengan HDL-c ( $r=-0,481$ ;  $p<0,001$ ). Penelitian Niroumand *et al.* (2015) yang

dilakukan terhadap 1000 orang di *Urban Health Centers of Razavi Khorasan Province* didapatkan hasil terdapat korelasi negatif bermakna IAP dengan HDL-c ( $r=-0,72$ ;  $p<0,001$ ), korelasi positif bermakna IAP dengan LDL-c ( $r=0,29$ ;  $p<0,001$ ), TG ( $r=0,77$ ;  $p<0,001$ ) dan Tc ( $r=0,27$ ;  $p<0,001$ ). Penelitian Krintus *et al.* (2015) yang dilakukan terhadap 220 pasien sindrom koroner akut (SKA) didapatkan hasil terdapat perbedaan bermakna TG/HDL-c pada SKA dibanding kontrol ( $p<0,0001$ ). Penelitian Ghuge & Zine (2012) yang dilakukan terhadap 150 pasien IMA didapatkan hasil terdapat perbedaan bermakna IAP pada IMA dibandingkan kontrol ( $p<0,05$ ).

*Lipoprotein-associated phospholipase A<sub>2</sub>* merupakan enzim tunggal yang menghidrolisis *phospholipid* LDL-c menghasilkan *lysophosphatidyl choline* (lysoPC) dan *oxidized* FFA (ox-FFA) atau *non-esterified fatty acid* (NEFA). Enzim ini menjadi penanda inflamasi yang dapat mengidentifikasi instabilitas plak dan diekspresikan dalam inti nekrotik dan plak yang ruptur (Reddy *et al.*, 2009). Enzim ini juga merupakan *platelet-activating factor acetylhydrolase* (PAF-AH), mengekspresikan aktivitas PLA<sub>2</sub> yang *independent* terhadap ion kalsium (Ca<sup>2+</sup>) dan mengkatalisis hidrolisis ikatan ester pada posisi sn-2 PAF dan *oxidized phospholipid*. Enzim diproduksi oleh sel inflamasi seperti monosit, makrofag, *foam cell*, sel T, sel kupffer, dan *mast cell* (Rallidis *et al.*, 2012).

Stres oksidatif berkaitan erat dengan inflamasi dan pembentukan lipid bioaktif seperti PAF, *PAF-like substances*, dan *oxidized phospholipid* yang terdapat pada plak aterosklerotik (Cen *et al.*, 2015). *Lysophospholipid* dan ox-

NEFA menyebabkan monosit tertarik ke dalam tunika intima melalui sel endotel yang mengalami disfungsi, meningkatkan ekspresi sitokin inflamasi, amplifikasi oksidasi, meningkatkan ekspresi *matrix metalloproteinase* (MMP), memperluas inti nekrotik lipid, dan penipisan *fibrous cap* (Silva *et al.*, 2011; Cai *et al.*, 2013).

Falk *et al.* dalam Reddy *et al.* (2009) menemukan bahwa sebagian besar IMA mengalami stenosis <50% dan kebanyakan kematian jantung mendadak terkait dengan tipisnya *fibrous cap* dan rupturnya plak. Hanya 16% dari IMA terjadi stenosis >70%. Banyak pasien memiliki tingkat stenosis rendah tetapi masih mengalami aktivitas aterosklerosis tingkat tinggi. Metode non invasif atau penanda inflamasi diperlukan untuk mengidentifikasi pasien dengan lesi minimal atau substenotik. Pemeriksaan disfungsi endotel merupakan salah satu modalitas yang bisa mendeteksi individu dengan plak rawan ruptur tidak stabil aktif. Namun, teknik ini memiliki masalah reproduksibilitas dan belum ditetapkan sebagai faktor risiko independen CAD pada semua penelitian. Saat ini *high sensitivity C-reactive protective* (hs-CRP) adalah salah satu biomarker inflamasi yang dianjurkan berhubungan dengan tingkat inflamasi dan dapat memberikan gambaran aktifitas plak yang lebih jelas, tetapi biomarker ini kurang spesifik dan mudah dipengaruhi oleh kondisi inflamasi sistemik lainnya seperti tekanan darah, merokok, obesitas, resistensi insulin, dan hiperlipidemia.

*Lipoprotein-associated phospholipase A<sub>2</sub>* diekspresikan kuat dalam inti nekrotik dan plak yang ruptur sehingga Lp-PLA<sub>2</sub> dijadikan sebagai

penanda rupturnya plak. *Lipoprotein-associated phospholipase A<sub>2</sub>* berperan penting pada perkembangan aterosklerosis dan terlibat dalam jalur inflamasi dan ruptur plak (Reddy *et al.*, 2009).

Penelitian Robin *et al.* (2008) yang dilakukan pada 1451 subjek *Veterans Affairs HDL Intervention Trial* didapatkan hasil korelasi positif bermakna antara aktivitas Lp-PLA<sub>2</sub> dengan LDL-c ( $r=0,281$ ;  $p<0,0001$ ), korelasi positif tidak bermakna aktivitas Lp-PLA<sub>2</sub> dengan TG ( $r=0,044$ ;  $p=0,09$ ) dan korelasi negatif bermakna aktivitas Lp-PLA<sub>2</sub> dengan HDL-c ( $r=-0,191$ ;  $p<0,0001$ ). Penelitian Rallidis *et al.* (2012) yang dilakukan terhadap 477 CAD stabil didapatkan korelasi bermakna aktivitas Lp-PLA<sub>2</sub> dengan *massa* Lp-PLA<sub>2</sub> ( $r=0,526$ ,  $p<0,001$ ), *massa* Lp-PLA<sub>2</sub> dengan LDL-c ( $r=0,383$ ;  $p<0,001$ ) dan *massa* Lp-PLA<sub>2</sub> dengan hs-CRP ( $r=0,190$ ;  $p<0,001$ ).

*Lipoprotein-associated phospholipase A<sub>2</sub>* dan *lysoPC* berkorelasi bermakna dengan jumlah makrofag ( $r=0,422$ ;  $p<0,001$  dan  $r=0,515$ ;  $p=0,009$ ), ekspresi MMP-2 ( $r=0,461$ ;  $p<0,001$  dan  $r=0,597$ ;  $p=0,02$ ), serta ekspresi MMP-9 ( $r=0,226$ ;  $p=0,01$ ;  $r=0,370$ ;  $p=0,017$ ). Ekspresi Lp-PLA<sub>2</sub> berkorelasi dengan *smooth muscle cell (SMC) content* ( $r=0,215$ ;  $p=0,03$ ) (Hermann *et al.*, 2009).

Penelitian Cen *et al.* (2015) yang dilakukan terhadap 56 pasien PJK dan 34 kontrol sehat didapatkan hasil terdapat perbedaan bermakna konsentrasi Lp-PLA<sub>2</sub> pada pasien IMA dibanding angina pectoris stabil dan kontrol ( $p<0,05$ ), terdapat korelasi bermakna konsentrasi Lp-PLA<sub>2</sub> dengan TG ( $r=0,41$ ;  $p<0,05$ ) dan korelasi tidak bermakna dengan HDL-c ( $r=-0,219$ ;

$p=0,212$ ) pada kelompok kontrol, sedangkan tidak terdapat korelasi bermakna konsentrasi Lp-PLA<sub>2</sub> dengan TG ( $r=0,023$ ;  $p=0,868$ ) dan HDL-c ( $r=0,138$ ;  $p=0,310$ ) pada kelompok PJK. Konsentrasi Lp-PLA<sub>2</sub> pada IMA lebih tinggi karena pada IMA terjadi ruptur plak aterosklerosis dan pembentukan trombus (Reddy *et al.*, 2009).

Penelitian-penelitian sebelumnya masih terdapat perbedaan hasil korelasi antara IAP dengan TG dan HDL-c, korelasi Lp-PLA<sub>2</sub> dengan TG dan HDL-c. Penelitian korelasi IAP dengan Lp-PLA<sub>2</sub> belum pernah dilakukan. Indeks aterogenik plasma merupakan penanda inflamasi yang mudah, murah dan dapat dilakukan di laboratorium klinik sedangkan Lp-PLA<sub>2</sub> merupakan penanda inflamasi dan ruptur plak yang mahal serta belum tersedia di laboratorium klinik. Berdasarkan hal tersebut di atas, perlu dilakukan penelitian korelasi IAP dengan Lp-PLA<sub>2</sub> dengan harapan IAP dapat menggantikan Lp-PLA<sub>2</sub>.

#### B. Perumusan Masalah

Apakah IAP berkorelasi positif dengan *massa* Lp-PLA<sub>2</sub> pada pasien IMA?

#### C. Tujuan Penelitian

Menganalisis korelasi IAP dengan *massa* Lp-PLA<sub>2</sub> pada pasien IMA.



#### D. Manfaat Penelitian

1. Bagi klinisi: apabila didapatkan hasil korelasi positif bermakna antara IAP dengan Lp-PLA<sub>2</sub> maka IAP dapat dijadikan sebagai pengganti Lp-PLA<sub>2</sub> sebagai penanda inflamasi atau instabilitas plak karena IAP lebih mudah, murah dan dapat dilakukan di laboratorium klinik.
2. Bagi ilmu pengetahuan: memberikan informasi pengetahuan dan bukti ilmiah tentang pemanfaatan IAP dan Lp-PLA<sub>2</sub> pada pasien IMA serta dapat menjadi dasar penelitian selanjutnya tentang peran IAP dan Lp-PLA<sub>2</sub> pada pasien IMA.

#### E. Keaslian Penelitian

1. Penelitian Miralles *et al.* (2015) *Waist-to-Height Ratio (WtHR) and Triglyceride to HDL-c Ratio (TG/HDL-c) as Predictors of Cardiometabolic Risk* pada 498 pasien *The Ambulatory of Nutrition of the Institution* didapatkan hasil terdapat korelasi positif bermakna TG/HDL-c dengan Tc ( $r=0,169$ ,  $p<0,001$ ), LDL-c ( $r=0,235$ ;  $p<0,001$ ), TG ( $r=0,830$ ;  $p<0,001$ ) dan korelasi negatif bermakna TG/HDL dengan HDL-c ( $r=-0,481$ ;  $p<0,001$ ).
2. Penelitian Niroumand *et al.* (2015) *Atherogenic Index of Plasma (AIP): A Marker of Cardiovascular Disease* pada 1000 orang di *Urban Health Centers of Razavi Khorasan Province* didapatkan hasil terdapat korelasi

negatif bermakna IAP dengan HDL-c ( $r=-0,72$ ;  $p<0,001$ ), LDL-c ( $r=0,29$ ;  $p<0,001$ ), TG ( $r=0,77$ ;  $p<0,001$ ) dan Tc ( $r=0,27$ ;  $p<0,001$ ).

3. Penelitian Krintus *et al* (2015) *The Performance of Triglyceride to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio in Acute Coronary Syndromes Using a Diagnostic Decision Tree* pada 220 pasien SKA didapatkan hasil terdapat perbedaan bermakna TG/HDL-c pada SKA dibanding kontrol ( $p<0,0001$ ).
4. Penelitian Ghuge & Zine (2012) *Atherogenic Index of Plasma in Myocardial Infarction in Rural Population of Marathwada Region* pada terhadap 150 pasien IMA didapatkan hasil terdapat perbedaan bermakna IAP pada IMA dibandingkan kontrol ( $p<0,05$ ).
5. Penelitian Rallidis *et al.* (2012) *Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Bound on High-Density Lipoprotein is Associated with Lower Risk for Cardiac Death in stable Coronary Artery Disease Patients* pada 477 pasien CAD stabil didapatkan hasil korelasi positif bermakna antara massa Lp-PLA<sub>2</sub> dengan LDL-c ( $r=0,383$ ;  $p<0,001$ ).
6. Penelitian Cen *et al.* (2015) *Study on The Correlation Between The Concentration of Plasma Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 and Coronary Heart Disease* pada terhadap 56 pasien PJK dan 34 kontrol sehat didapatkan hasil terdapat perbedaan bermakna konsentrasi Lp-PLA<sub>2</sub> pada pasien IMA dibanding angina pektoris stabil dan kontrol ( $p<0,05$ ), terdapat korelasi bermakna konsentrasi Lp-PLA<sub>2</sub> dengan TG ( $r=0,41$ ;  $p<0,05$ ) dan korelasi tidak bermakna dengan HDL-c ( $r=-0,219$ ;  $p=0,212$ )

pada kelompok kontrol, sedangkan tidak terdapat korelasi bermakna konsentrasi Lp-PLA<sub>2</sub> dengan TG ( $r=0,023$ ;  $p=0,868$ ) dan HDL-c ( $r=0,138$ ;  $p=0,310$ ) pada kelompok PJK.