

**ANALISIS KORELASI EKSPRESI Lp-PLA₂ (LIPOPROTEIN-
ASSOCIATED PHOSPHOLIPASE A2) DENGAN KADAR
KOLESTEROL TOTAL PADA POPULASI RISIKO
ATEROSKLEROSIS**

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran Umum**



Oleh:

THASVEENDREN VEJAYAN

NIM: 155070108121018

**JURUSAN KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG**

2018

HALAMAN PENGESAHAN**TUGAS AKHIR****ANALISIS KORELASI EKSPRESI Lp-PLA₂ (LIPOPROTEIN-ASSOCIATED PHOSPHOLIPASE A2) DENGAN KADAR KOLESTEROL TOTAL PADA POPULASI RISIKO ATEROSKLEROSIS****Oleh:****Thasveendren Vejayan****NIM. 155070108121018****Telah diuji pada**

Hari : Selasa

Tanggal : 23 April 2019

Dan dinyatakan lulus oleh :

Penguji I

dr. Yulia Dwi Setia, M.Biomed

NIP. 2013048807032001

Pembimbing I/Penguji II

Pembimbing II/Penguji III

Dr. Titin Andri Wihastuti, S.Kp., M.Kes.
NIP. 197702262003122001dr. Cholid Tri Tjahjono, M.Kes.
Sp.JP(K), FIHA
NIP. 19620724199031002Mengetahui,
Ketua Program Studi Pendidikan Dokterdr. Triwahju Astuti, M.Kes., Sp.P(K)
NIP. 196310221996012001

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Thasveendren Vejayan

NIM : 155070108121018

Program Studi : Sarjana Kedokteran

Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

Menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa Tugas Akhir yang saya tulis ini adalah hasil karya saya sendiri, bukan merupakan hasil pengambilan tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai tulisan atau pikiran saya sendiri. Apabila di kemudian hari dibuktikan bahwa Tugas Akhir ini adalah hasil plagiat, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 20 April 2019

Yang membuat pernyataan,

Thasveendren Vejayan

NIM.155070108121018

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis sampaikan ke Tuhan yang Maha Esa atas segala penyertaannya kepada penulis selama menempuh studi di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya sehingga tugas akhir berjudul “**ANALISIS KORELASI EKSPRESI Lp-PLA2 DENGAN KADAR KOLESTEROL TOTAL PADA POPULASI RESIKO ATEROSKLEROSIS**” dapat diselesaikan.

Pada kesempatan ini pula, ijin penulis untuk menyampaikan rasa terimakasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. **Dr. dr. Wisnu Barlianto, MsiMed, SpA(K)**, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
2. **dr. Triwahju Astuti, M.Kes.,Sp.P(K)**., selaku Ketua Program Studi Sarjana Kedokteran Universitas Brawijaya.
3. **Dr. Titin Andri Wihastuti, S.Kp, M.Kes.**, selaku dosen pembimbing pertama yang telah berkenan untuk meluangkan waktunya dalam membimbing saya dari awal penelitian hingga selesai serta mengarahkan penulis dalam penulisan tugas akhir ini.
4. **dr. Cholid Tri Tjahjono, M.Kes, Sp. JP**, selaku dosen pembimbing kedua yang telah berkenan untuk meluangkan waktunya dalam membimbing dalam penulisan tugas akhir ini.
5. Kedua orang tua saya yang saya banggakan. **Vejayan Renggaiyah** dan **Saraswati Ramasamy**, atas doa, kasih sayang dan dukungan semangat yang terus diberikan, hingga saat ini.
6. **Teman-teman dari Malaysia**, yang selalu hadir memberikan semangat, dukungan, doa serta bantuan dalam menyelesaikan tugas akhir ini.

7. Sahabat-sahabat yang saya dapatkan selama perkuliahan di Pendidikan Dokter FKUB. **Dinesh, Yuban, Gajen, Nik Ahmad, Umar Mukhtar**, atas kegembiraan selama kuliah pre-klinik.
8. Teman-teman penelitian saya yang selalu hadir untuk bertukar pikiran mengenai tugas akhir. **Mitha, Pinan, Putri, Tiara, Elen, Faizah, Dinesh**.
9. **Teman-teman Pendidikan Dokter Angkatan 2015** yang berjuang bersama dalam Pendidikan pre-klinik ini, terutamanya PD-C 2015.
10. Dan semua pihak yang telah membantu menyelesaikan tugas akhir ini yang tidak dapat disebutkan satu persatu. Semoga Tuhan memberkati kebaikan Anda sekalian.

Akhir kata, penulis menyadari bahwa tiada yang sempurna melainkan tuhan yang maha esa. Penulis sadar bahwa tulisan ini masih jauh dari kesempurnaan, sehingga kritik dan saran yang dapat membangun sangat penulis harapkan. Semoga tugas akhir ini dapat diterima dan akan bermanfaat khususnya bagi pembaca yang membutuhkannya.

Malang, 20 April 2019

Penulis

ABSTRAK

Vejayan, Thasveendren. 2019. **Analisis Korelasi Lp-PLA2 (Lipoprotein-Associated Phospholipase A2) Dengan Kadar TC pada Populasi Risiko Aterosklerosis**. Tugas Akhir, Program Studi Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) Dr. Titin Andri Wihastuti, S.Kp., M.Kes., (2) dr.Cholid Tri Tjahjono, M.Kes, Sp.JP.

Tujuan: Mengetahui korelasi antara ekspresi Lp-PLA2 (Lipoprotein-associated phospholipase A2) dengan kadar TC (Kolesterol Total) pada populasi risiko aterosklerosis. **Metode:** Penelitian deskriptif analitik korelasional pada populasi dengan risiko aterosklerosis. Pengambilan total sampling dengan responden sejumlah 150 orang diambil sample darah vena yang kemudian diukur menggunakan ELISA untuk parameter Lp-PLA2 dan Spektrofotometri untuk parameter TC. **Hasil:** terdapat korelasi kuat yang signifikan antara ekspresi Lp-PLA2 dan kadar TC dengan nilai $p=0,000$ (p sig jika $<0,05$) dan koefisien korelasi adalah 0,502 yang bertanda positif. Antara ekspresi Lp-PLA2 dan kadar TC terdapat hubungan yang signifikan terhadap karakteristik responden pada 5 dari 7 kriteria responden dengan signifikansi $p<0,05$. **Kesimpulan:** Peningkatan konsentrasi Lp-PLA2 berkorelasi dengan peningkatan kadar TC pada populasi kondisi dengan aterosklerosis.

Kata Kunci: Aterosklerosis, Lp-PLA2, TC

ABSTRACT

Vejayan, Thasveendren. 2019. **Analysis of Correlation of Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 (Lp-PLA2) expression and TC level in Atherosclerosis Risk Population.** Final Assignment, Medical Program, Faculty of Medicine, Universitas Brawijaya. Supervisors: (1) Dr. Titin Andri Wihastuti, S.Kp., M.Kes., (2) dr.Cholid Tri Tjahjono, M.Kes, Sp.JP.

Objective: To determine the correlation of lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) concentration and TC level in the atherosclerosis risk population. **Method:** The study used correlational analysis method. Venous blood sample was taken from 150 individuals in the risk population with total sampling technique. Blood sample was measured by ELISA method with Lp-PLA2 and TC by spectrophotometry as parameters. Analysis of Lp-PLA2 and TC data in every group was done using Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk normality test, one way ANOVA, and Spearman test for correlational analysis between the two groups. **Results:** Lp-PLA2 concentration have significant positive correlation with TC level ($\text{sig} < 0.05$) and made coefficient correlation is 0,502 and positive. There is a significant correlation between characteristics of atherosclerosis respondent with Lp-PLA2 and TC. **Conclusion:** There is a positive correlation between Lp-PLA2 concentration and TC levels in the atherosclerosis risk population.

Keywords: Atherosclerosis, Lp-PLA2, TC

DAFTAR ISI

	Halaman
Judul.....	i
Halaman Pengesahan	ii
Pernyataan Keaslian Tulisan	iii
Kata Pengantar.....	iv
Abstrak	vi
Abstract	vii
Daftar Isi	viii
Daftar Tabel.....	x
Daftar Gambar	xi
Daftar Lampiran	xii
Daftar Singkatan.....	xiii
BAB 1 Pendahuluan	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	6
1.3 Tujuan Penelitian.....	6
1.3.1 Tujuan Umum.....	7
1.3.2 Tujuan Khusus	7
1.4 Manfaat Penelitian.....	7
1.4.1 Manfaat Teoritis	7
1.4.2 Manfaat Praktis	7
BAB 2 Tinjauan Pustaka.....	8
2.1 Aterosklerosis.....	8
2.1.1 Definisi	8

2.1.2 Prevelesi dan Insidensi Aterosklerosis	9
2.1.3 Faktor Risiko	10
2.1.3.1 Tidak Dapat Dimodifikasi	12
2.1.3.2 Dapat Dimodifikasi.....	13
2.2 Patogenesis Aterosklerosis	18
2.2.1 Peran TC terhadap Aterosklerosis.....	23
2.2.2 Peran Lp-PLA2 terhadap Aterosklerosis	27
2.2.3 Hubungan TC dengan Lp-PLA2 pada aterosklerosis	29
BAB 3 Kerangka Konsep dan Hipotesis Penelitian	31
3.1 Kerangka Konsep.....	31
3.2 Penjelasan Kerangka Konsep.....	32
3.3 Hipotesis Penelitian.....	33
BAB 4 Metode Penelitian.....	34
4.1 Desain Penelitian	34
4.2 Populasi dan Sampel	34
4.3 Lokasi dan Waktu Penelitian	34
4.4 Variabel Penelitian	35
4.4.1 Variabel Bebas	35
4.4.2 Variabel Tergantung	35
4.5 Definisi Operasional	35
4.6 Bahan dan Alat Penelitian/Instrumen Penelitian	36
4.7 Teknik Analisis Data.....	37
4.8 Skema Penelitian	38
BAB 5 Hasil Penelitian dan Analisis Data	39

5.1 Hasil Penelitian	39
5.1.1 Karakteristik Responden	39
5.1.2 TC dan Lp-PLA2	40
5.2 Analisis Data	42
5.2.1 Uji Normalitas	42
5.2.2 Uji Homogenitas	43
5.2.3 Uji Korelasi	43
BAB 6 Pembahasan	45
6.1 Ekspresi Lp-PLA2 pada populasi risiko Aterosklerosis	45
6.2 Kadar TC pada Populasi Risiko Aterosklerosis	49
6.3 Korelasi Ekspresi Lp-PLA2 dengan Kadar TC pada Populasi Risiko Aterosklerosis	51
BAB 7 Kesimpulan	55
7.1 Kesimpulan	55
7.2 Saran	55
Daftar Pustaka	56
Lampiran	62

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Persebaran CVD Indonesia 2013	10
Tabel 2.2 Faktor risiko penyakit jantung di Indonesia	11
Tabel 2.3 Klasifikasi kelompok hipertensi menurut JNC VIII	16
Tabel 4.1 Definisi Operasional.....	35
Table 5.1 Karakteristik Responden.....	39
Table 5.2 Interpretasi Koefisien Korelasi	44



DAFTAR GAMBAR

Halaman

Gambar 2.1 Proses pathogenesis Aterosklerosis	19
Gambar 2.2 Patomekanisme Lp-PLA2	28
Gambar 3.1 Kerangka Konsep Penelitian	31
Gambar 4.1 Alur kerja Penelitian.....	41



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Prosedur pengambilan darah vena

Lampiran 2. Prosedur pemeriksaan Lp-PLA2 dengan ELISA

Lampiran 3. Prosedur Pengukuran kadar kolesterol dan TC

Lampiran 4. Form kuesioner

Lampiran 5. Surat pernyataan keaslian tulisan

Lampiran 6. Surat kelaikan etik

Lampiran 7. Uji normalitas ekspresi Lp-PLA2 dan TC berdasarkan karakteristik responden

Lampiran 8. Uji homogenitas ekspresi Lp-PLA2 dan TC berdasarkan karakteristik responden

Lampiran 9. Uji korelasi ekspresi Lp-PLA2 dan TC berdasarkan karakteristik responden

Lampiran 10. Analisis data 2 variable penelitian

DAFTAR SINGKATAN

ACC-AHA	: American College Of Cardiology And The American Heart Association
Apo B-100	: Apolipoprotein B-100
Apo A	: Apolipoprotein A
ASCVD	: <i>Atherosclerotic Cardiovascular Disease</i>
ATP III	: <i>Adult Treatment Panel III</i>
BMI	: <i>Body Mass Index</i>
CRP	: <i>C- Reactive Protein</i>
CVD	: <i>Cardio Vascular Disease</i>
EDTA	: <i>Ethylenediamine tetraacetic Acid</i>
ELISA	: <i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
TC	: <i>Total Serum Cholesterol</i>
LDL	: <i>Low Density Lipid</i>
Lp-PLA ₂	: <i>Lipoprotein- Associated Phospholipase A₂</i>
LysoPC	: <i>Lysophosphatidylcholine</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
OxLDL	: <i>Oxidized LDL</i>
OxNEFA	: <i>Non-esterified Fatty Acids</i>
PAF	: <i>Platelet Activating Factor</i>
PJK	: <i>Peyakit Jantung Koroner</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
VCAM1	: <i>Vascular Cell Adhesion Molecule-1</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
LOOH	: <i>Lipid Hydroperoxydase</i>
ABCA-1	: <i>ATP Binding Cassette transporters A-1</i>

HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

ANALISIS KORELASI EKSPRESI Lp-PLA₂ (LIPOPROTEIN-ASSOCIATED PHOSPHOLIPASE A₂) DENGAN KADAR KOLESTEROL TOTAL PADA POPULASI RISIKO ATEROSKLEROSIS

Oleh:

Thasveendren Vejayan

NIM. 155070108121018

Telah diuji pada

Hari : Selasa

Tanggal : 23 April 2019

Dan dinyatakan lulus oleh :

Penguji I



dr. Yulia Dwi Setia, M. Biomed
NIP. 2013048807032001

Pembimbing I/Penguji II



Dr. Titin Andri Wihastuti, S.Kp., M.Kes.
NIP. 197702262003122001

Pembimbing II/Penguji III



dr. Cholid Tri Tjahjono, M.Kes.
Sp.JP(K), FIHA
NIP. 19620724199031002

Mengetahui,
Ketua Program Studi Pendidikan Dokter

dr. Triwahyu Astuti, M.Kes., Sp.P(K)
NIP. 196310221996012001

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Cardiovascular disease (CVD) adalah penyakit yang menyebabkan angka kematian terbesar di dunia, menurut data dari *World Health Organization* pada tahun 2016 menunjukkan 17,9 juta orang di dunia meninggal akibat penyakit kardiovaskuler dikarenakan oleh menyempitnya pembuluh darah di jantung yang menyebabkan jantung koroner, atau pada vaskular otak yaitu stroke (*World Health Organization*, 2016). Kematian CVD global diperkirakan akan meningkat menjadi 23,4 juta, yang terdiri dari 35% dari semua kematian pada tahun 2030 dan lebih dari 50 peratus kasus CVD diperkirakan terjadi di Asia. Menurut *Official Journal of the Japanese Circulation Society*, negara-negara Asia Tenggara terutamanya Malaysia, Indonesia, Thailand, Filipina telah menghadapi lebih dari 300 juta kematian sejak 2004. Lebih dari 75% kematian oleh penyakit jantung berada di negara dengan pendapatan menengah ke bawah, seperti halnya di Indonesia, prevalensi penyakit jantung koroner di Indonesia tahun 2013 sebesar 0,5% atau diperkirakan sekitar 883.447 orang, sedangkan berdasarkan diagnosis dokter/gejala sebesar 1,5% atau diperkirakan sekitar 2.650.340 orang (Kemenkes RI, 2014). Selain itu dari pendataan oleh Riskesdas tahun 2013, penyakit jantung koroner juga menempati posisi no. 7 tertinggi pada data penyakit yang tidak menular di Indonesia. Jawa Timur juga menjadi provinsi cukup tinggi dengan tingkat penduduk yang memiliki penyakit jantung oleh stroke sebesar 16% dan karena koroner sebesar 1,3% (RISKESDAS, 2013).

Peningkatan tingkat CVD terutamanya di negara berkembang bisa dikategorikan ke dalam faktor risiko yang dapat dimodifikasi dan tidak dapat dimodifikasi. Faktor risiko utama dari penyakit jantung adalah hipertensi, merokok dan dislipidemia. Hipertensi sendiri merupakan peningkatan tekanan darah, menurut *AHA (American Heart Association)* penduduk amerika berusia lebih dari 20 tahun banyak yang telah didiagnosis dengan hipertensi ± 74,5 juta, di Indonesia tercatat prevalensi hipertensi cukup tinggi sebesar 25,8%, dan di Jawa Timur sendiri sebesar 35% (Kemenkes RI, 2014). Merokok adalah salah satu kegiatan yang menjadi faktor risiko dari segala penyakit karena dengan merokok maka tinggi juga tingkat radikal bebas yang ada di tubuh kita yang mana akan menginduksi kekakuan pada vaskular dan menurunkan kadar oksigen pada tubuh (Kementrian Kesehatan RI, 2014). Dan yang terakhir adalah Dislipidemia, Dislipidemia didefinisikan sebagai kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan maupun penurunan fraksi lipid dalam plasma. Kelainan fraksi lipid yang utama adalah kenaikan kadar kolesterol total (K- total), kolesterol LDL (K-LDL), trigliserida (TG), serta penurunan kolesterol HDL (K-HDL) (Miller, 2009). Populasi dengan kadar kolesterol ≥ 240 mg/dl diperkirakan 31.9 juta orang (13.8 %) dari populasi. Data di Indonesia yang diambil dari riset kesehatan dasar nasional (RISKESDAS) tahun 2013 menunjukkan ada 35.9 % dari penduduk Indonesia yang berusia ≥ 15 tahun dengan kadar kolesterol abnormal (RISKESDAS, 2013). Berdasarkan NCEP ATP III, dengan kadar kolesterol ≥ 200 mg/dl). *Dyslipidemia* dan hipertensi serta merokok sangat mempengaruhi inisiasi pembentukan *plaque* aterosklerosis (Wang et al., 2015).

Aterosklerosis digambarkan sebagai “pembuluh darah arteri yang kaku”. Merupakan suatu proses inflamasi yang kronik yang dalam patofisiologinya melibatkan lipid, thrombosis, dinding vascular dan sel imun (Weber and Noels, 2011). Pembentukan aterosklerosis terdiri dari beberapa fase yang saling berhubungan. Fase awal terjadi akumulasi dan modifikasi lipid (oksidasi, agregasi dan proteolisis) dalam dinding arteri yang selanjutnya mengakibatkan aktivasi inflamasi endotel, Ox-LDL atau LDL yang sudah teroksidasi akan mengeluarkan substansi toxin yang akan meningkatkan pembentukan plak aterosklerosis yaitu Lp-PLA2 (Brown *et al.*, 2017). Pada fase selanjutnya terjadi rekrutmen elemen - elemen inflamasi seperti monosit ke dalam tunika intima. Awalnya monosit menempel pada endotel, penempelan endotel ini diperantarai oleh beberapa molekul adhesi pada permukaan sel endotel, yaitu *Inter Cellular Adhesion Molecule -1 (ICAM-1)*, *Lp-PLA2*, *Vascular Cell Adhesion Molecule -1 (VCAM-1)* dan *Selectin* (Ylaherttua, 1996). Molekul adesi ini diatur oleh sejumlah faktor yaitu produk bakteri lipopolisakarida, prostaglandin dan sitokin. Setelah berikatan dengan endotel kemudian monosit berpenetrasi ke lapisan lebih dalam dibawah lapisan intima (Brown *et al.*, 2017). Monosit-monosit yang telah memasuki dinding arteri ini akan berubah menjadi makrofag dan "memakan" LDL yang telah dioksidasi melalui reseptor scavenger. Hasil fagositosis ini akan membentuk sel busa atau "*foam cell*" dan selanjutnya akan menjadi "*fatty streaks*" (Brown *et al.*, 2017).

Aktivasi diatas akan menghasilkan sitokin dan faktor-faktor pertumbuhan yang akan merangsang proliferasi dan migrasi sel-sel otot polos dari tunika

media ke tunika intima, yang mengakibatkan pembesaran plak. Pada tahap ini proses aterosklerosis sudah sampai pada tahap lanjut dan disebut sebagai plak aterosklerotik, pada plak aterosklerosis juga akan dideteksi tingkat Lp-PLA2 dan lebih sering pada plak yang sudah tidak stabil dan akan ruptur (Ylaherttua, 1996). Pembentukan plak aterosklerotik akan menyebabkan penyempitan lumen arteri, akibatnya terjadi berkurangnya aliran darah. Apabila plak pecah, robek atau terjadi perdarahan subendotel, mulailah proses trombogenik, yang menyumbat sebagian atau keseluruhan suatu arteri coroner (Cen *et al.*, 2015). Pada saat inilah muncul berbagai presentasi klinik seperti angina atau infark miokard. Proses aterosklerosis ini dapat stabil, tetapi dapat juga tidak stabil atau progresif. Konsekuensi yang dapat menyebabkan kematian adalah proses aterosklerosis yang bersifat tidak stabil/progresif yang dikenal juga dengan sindroma koroner akut (Brown *et al.*, 2017).

Proses inflamasi berkontribusi signifikan untuk inisiasi, perkembangan dan pecahnya plak aterosklerotik. Lp-PLA2 adalah enzim baru ini marak dibahas karena dapat digunakan sebagai biomarker baru untuk deteksi dini aterosklerosis pada penyakit jantung koroner (Vittos *et al.*, 2012), pada penelitian ini dibahas ekspresi Lp-PLA2 pada populasi dengan risiko aterosklerosis. Lp-PLA2 sendiri merupakan golongan fosfolipid A2 yang merupakan enzim peng-hidrolisis fosfolipid. Lp-PLA2 sendiri akan diproduksi saat terdapat pembentukan *foam cell* oleh makrofag pada fase awal dari aterosklerosis (Immanuel and Tjiptaningrum, 2010b). Namun fungsi dari Lp-PLA2 masih diperdebatkan karena terdapat perbedaan fungsi dari setiap jenis

ikatan, Lp-PLA2 dapat menjadi pro-inflamasi apabila berikatan dengan LDL maupun TG, tapi beberapa penelitian mengatakan Lp-PLA2 dapat tidak berfungsi atau menjadi anti-inflamasi bila berikatan dengan HDL. Lp-PLA2 adalah enzim yang dapat menghidrolisis fosfolipid untuk menghasilkan lisofosfolipid dan asam lemak bebas teroksidasi. (Lp-PLA2), adalah enzim yang diproduksi oleh sel-sel inflamasi yang bertindak untuk membelah fosfolipid yang teroksidasi. Lp-PLA2 menghasilkan bagian proinflamasi lisofosfatidilkolin dan asam lemak teroksidasi yang bertindak sebagai chemoattractants monosit dan mengaktifkan makrofag. Lokalisasi Lp-PLA2 pada lesi aterosklerotik dan hubungannya dengan ketidakstabilan plak mendukung potensi Lp-PLA2 sebagai biomarker pada penyakit kardiovaskular (CVD).

Kolesterol Total (TC) adalah ukuran kuantitatif molekul kolesterol bebas yang bersirkulasi dalam plasma serum. Molekul kolesterol bebas dalam plasma serum meliputi LDL-C, HDL-C, dan TG-C. Nilai kolesterol total serum 240 mg / dl ke atas dikategorikan sebagai beresiko tinggi. Peningkatan kolesterol total serum, Hypercholesterolaemia adalah salah satu penyebab utama aterosklerosis. Kolesterol memainkan peran penting sebagai precursor hormon steroid dan asam empedu dan sangat penting untuk integritas struktural membran sel. Lipoprotein merupakan transport utama kolesterol di dalam tubuh. Hiperkolesterolemia terjadi hasil akibat faktor gizi dan pola makan buruk seperti obesitas dan diet tinggi lemak berikutan kepada kelebihan produksi LDL, peningkatan trigliserida plasma dan penurunan kolesterol HDL. LDL-C, TG, adalah Lp (a) dan HDL-C, apoA. LDL menyumbang lebih dari 75% lipoprotein

aterogenik, dan yang lain merupakan remenem hasil dari lipoprotein trigliserida. Ketika LDL menginfiltrasi ke dalam dinding arteri, LDL menginisiasi dan mempromosikan aterosklerosis. Dislipidemia, peningkatan jumlah kolesterol LDL dan TG lalu penurunan kadar HDL sehingga banyak LDL yang bisa bersirkulasi di vaskular, meningkatkan stress oksidatif dan masuk pada jejas endotel yang akan menimbulkan plak ateroma atau proses aterosklerosis dan akan menginduksi pemanggilan sitokin pro-inflamasi, meningkatkan oksidasi dan memperluas necrotic lipid core dan dari sini juga dapat diekspresikan Lp-LPA2 oleh inti plak aterosklerosis. Hal ini dapat diantisipasi dengan meningkatkan kadar HDL untuk detoksifikasi radikal bebas yang disebabkan oleh LDL yang teroksidasi untuk menurunkan risiko Aterosklerosis.

Oleh karena itu berdasarkan keterangan di atas, diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai korelasi ekspresi Lp-PLA₂ dengan kadar TC pada populasi risiko aterosklerosis. Walaupun terdapat beberapa penelitian tentang korelasi ini namun belum pernah dilakukan penelitian yang mengamati pada populasi dengan risiko aterosklerosis di Kota Malang karena angka insidens yang cukup tinggi, 10-40%.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat korelasi antara ekspresi Lp-PLA₂ (*Lipoprotein-Associated Phospholipase A2*) dengan kadar TC (*Total Cholesterol*) pada populasi dengan risiko aterosklerosis?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan mengetahui korelasi antara ekspresi Lp-PLA2 (*Lipoprotein-associated phospholipase A2*) dengan kadar TC (*Total Cholesterol*) pada populasi dengan risiko aterosklerosis.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengukur ekspresi Lp-PLA2 (*Lipoprotein-associated phospholipase A2*) pada populasi dengan risiko aterosklerosis.
2. Mengukur kadar TC (*Total Cholesterol*) pada populasi dengan risiko aterosklerosis.
3. Menganalisis korelasi antara ekspresi Lp-PLA2 dengan kadar TC terhadap populasi dengan risiko aterosklerosis.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Sebagai dasar teori untuk menjelaskan konsep dan teori akan patomekanisme terjadinya aterosklerosis karena pengaruh dari kadar TC pada populasi risiko aterosklerosis.

1.4.2 Manfaat Praktis

Sebagai pertimbangan dalam menentukan penanda inflamasi yang dapat digunakan untuk menilai risiko aterogenesis yang bisa diaplikasikan kepada masyarakat untuk mencegah ataupun *screening* dari aterosklerosis, dan sebagai target terapi untuk penyakit yang diawali oleh proses aterosklerosis seperti penyakit jantung koroner maupun *stroke*.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Aterosklerosis

Untuk mengetahui konsep aterosklerosis dibutuhkan pemahaman terhadap definisi, etiologi, faktor risiko dan patogenesis pada aterosklerosis.

2.1.1 Definisi

Aterosklerosis berasal dari bahasa Yunani yaitu "athere" yang berarti pasta, dan "sklerosis" yang berarti pengerasan. Aterosklerosis adalah penyakit akibat respon peradangan pada pembuluh darah (arteri besar dan sedang), bersifat progresif, yang ditandai dengan deposit massa kolagen, kolesterol, produk buangan sel dan kalsium, disertai proliferasi monosit yang menimbulkan penebalan dan pengerasan dinding arteri, sehingga mengakibatkan kekakuan dan kerapuhan arteri (Hoeg, 1998).

Aterosklerosis digambarkan sebagai "pembuluh darah arteri yang kaku". Merupakan suatu proses inflamasi yang kronik yang dalam patofisiologinya melibatkan lipid, trombosis, dinding vascular dan sel imun (Kim, Park dan Lee, 2015). Proses peradangan dan kegagalan sistem kekebalan tubuh untuk menetralkan atau menghancurkan LDL yang dimodifikasi, serta radikal bebas memicu kepada pengembangan arterosklerosis. Sel-sel yang mengalami peradangan menghasilkan radikal bebas, yang turut berpartisipasi dalam proses degradasi sel. Lesi aterosklerotik bisa bersifat asimtomatik bertahun-tahun lamanya dan juga menghilang atau bermanifestasi klinis seperti sindroma angina pectoris tidak stabil dan infark miokard.

2.1.2 Prevalensi dan Insidensi Aterosklerosis

CVD merupakan suatu penyakit yang bersifat kronis dan tidak menular yang selalu meningkat setiap tahunnya. Aterosklerosis merupakan salah satu etiologi dari berbagai sindroma penyakit CVD. Pada penelitian saya, saya akan menjelaskan persebaran dan tingkat penyakit jantung Arterosklerosis di Indonesia. Berdasarkan diagnosis dokter, prevalensi penyakit jantung koroner di Indonesia tahun 2013 sebesar 0,5% atau diperkirakan sekitar 883.447 orang, sedangkan berdasarkan diagnosis dokter/gejala sebesar 1,5% atau diperkirakan sekitar 2.650.340 orang (Departemen Kesehatan RI, 2013). Berdasarkan diagnosis dokter, estimasi jumlah penderita penyakit jantung koroner terbanyak terdapat di Provinsi Jawa Barat sebanyak 160.812 orang (0,5%), sedangkan Provinsi Maluku Utara memiliki jumlah penderita paling sedikit, yaitu sebanyak 1.436 orang (0,2%). Berdasarkan diagnosis/gejala, estimasi jumlah penderita penyakit jantung koroner terbanyak terdapat di Provinsi Jawa Timur sebanyak 375.127 orang (1,3%), sedangkan jumlah penderita paling sedikit ditemukan di Provinsi Papua Barat, yaitu sebanyak 6.690 orang (1,2%)(Kemenkes RI, 2014).

Tabel 2.1 Persebaran CVD

No	Provinsi	% Diagnosis Dokter (D)	% Diagnosa/Gejala (D/G)	Estimasi Jumlah Absolut (D)	Estimasi Jumlah Absolut (D/G)
1	Aceh	0,7	2,3	22.240	73.073
2	Sumatera Utara	0,5	1,1	44.698	98.336
3	Sumatera Barat	0,6	1,2	20.567	41.133
4	Riau	0,2	0,3	8.214	12.321
5	Jambi	0,2	0,5	4.625	11.563
6	Sumatera Selatan	0,4	0,7	21.919	38.358
7	Bengkulu	0,3	0,6	3.748	7.495
8	Lampung	0,2	0,4	11.121	22.242
9	Kep. Bangka Belitung	0,6	1,2	5.669	11.338
10	Kep. Riau	0,4	1,1	5.476	15.058
11	DKI Jakarta	0,7	1,6	53.265	121.748
12	Jawa Barat	0,5	1,6	160.812	514.597
13	Jawa Tengah	0,5	1,4	120.447	337.252
14	DI Yogyakarta	0,6	1,3	16.663	36.104
15	Jawa Timur	0,5	1,3	144.279	375.127
16	Banten	0,5	1,0	40.370	80.740
17	Bali	0,4	1,3	12.272	39.885
18	Nusa Tenggara Barat	0,2	2,1	6.405	67.257
19	Nusa Tenggara Timur	0,3	4,4	9.350	137.130
20	Kalimantan Barat	0,3	0,9	9.218	27.653
21	Kalimantan Tengah	0,3	1,7	4.825	27.340
22	Kalimantan Selatan	0,5	2,2	13.612	59.892
23	Kalimantan Timur	0,5	1,0	13.767	27.535
24	Sulawesi Utara	0,7	1,7	11.892	28.880
25	Sulawesi Tengah	0,8	3,8	14.888	70.719
26	Sulawesi Selatan	0,6	2,9	34.434	166.429
27	Sulawesi Tenggara	0,4	1,7	6.158	26.170
28	Gorontalo	0,4	1,8	3.019	13.584
29	Sulawesi Barat	0,3	2,6	2.402	20.817
30	Maluku	0,5	1,7	5.308	18.049
31	Maluku Utara	0,2	1,7	1.436	12.208
32	Papua Barat	0,3	1,2	1.672	6.690
33	Papua	0,2	1,3	4.298	27.936
	INDONESIA	0,5	1,5	883.447	2.650.340

Kemenkes RI,2014

Seperti yang tertera pada table 2.1, Jawa Timur merupakan daerah dengan risiko penyakit jantung ke 2 tertinggi di kepulauan Indonesia setelah Jawa Barat.

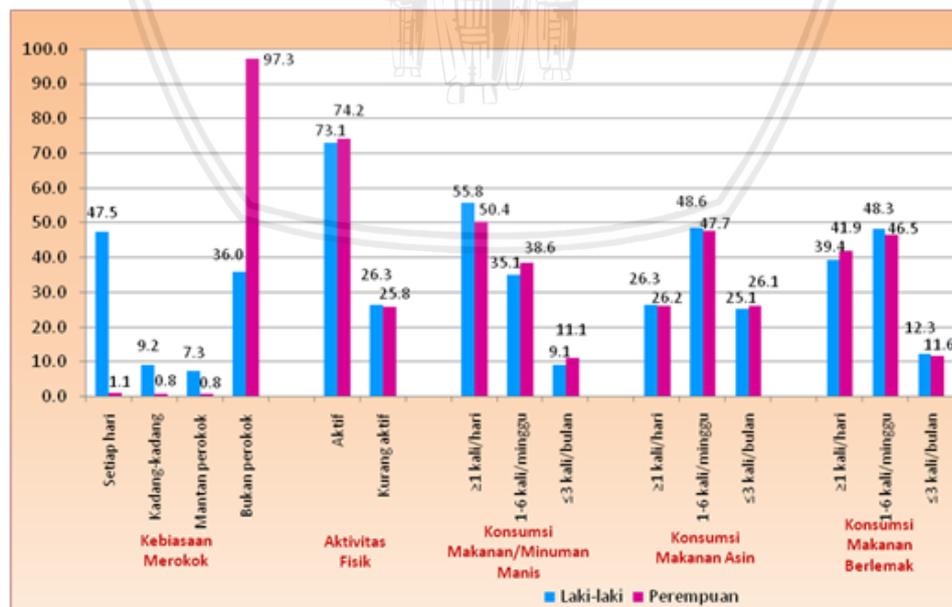
2.1.3 Faktor Risiko

Prevalensi faktor-faktor risiko CV yang umum adalah (Hipertensi, merokok, hiperkolesterolemia, diabetes, kelebihan berat badan dan obesitas. Diet dan faktor-faktor gaya hidup yang kurang sehat seperti merokok, aktivitas fisik yang kurang dan konsumsi alkohol, dapat berkontribusi sebanyak 70%

terhadap pengembangan risiko CVD. Faktor-faktor seperti obesitas sentral, hipertensi, diabetes dan hiperkolesterolemia, turut bersama berkontribusi kepada lebih dari 95% kejadian arterosklerosis.

Pada penduduk berumur 10 tahun keatas, berdasarkan kebiasaan merokok didapatkan bahwa laki-laki lebih banyak yang merokok setiap hari dibandingkan dengan perempuan. Berdasarkan aktivitas fisik yang diukur dalam seminggu terakhir didapatkan bahwa proporsi aktivitas fisik yang dilakukan oleh laki-laki dan perempuan hampir sama (Wang *et al.*, 2015). Berdasarkan konsumsi makanan didapatkan bahwa laki-laki lebih banyak yang mengonsumsi makanan atau minuman manis sebanyak 1 kali atau lebih setiap harinya, sedangkan perempuan lebih banyak yang mengonsumsi makanan berlemak sebanyak 1 kali atau lebih setiap harinya.

Tabel 2.2 faktor risiko penyakit jantung di Indonesia



2.1.3.1 Tidak Dapat dimodifikasi

a. Umur

Insiden CVD meningkat dengan bertambahnya usia. Hal ini disebabkan efek gabungan dari perubahan system vascular seiring pertambahan usia serta peningkatan prevalensi dan durasi paparan faktor risiko CVD yang merugikan.

Aterosklerosis merupakan penyakit yang mengikuti pertambahan umur dan seluruh faktor-faktor yang menyertainya, umur mempunyai hubungan yang kuat. *Fatty streak* muncul di aorta pada akhir dekade awal umur seseorang dan terdapat progresi pengerasan dari aterosklerosis pada sebagian besar arteri dengan bertambahnya umur. Sehubungan dengan konsep terkini patogenesis aterosklerosis, terdapat respon inflamasi fibroproliferatif terhadap suatu *injury* dalam proses degeneratif yang berhubungan dengan usia (Ma'rufi and Rosita, 2014).

Risiko aterosklerosis meningkat setelah usia 45 pada pria dan setelah usia 55 tahun pada wanita. Perempuan dengan umur 65 tahun atau lebih tua memiliki risiko penyakit kardiovaskular yang sama dengan laki-laki dari usia yang sama.

b. Jenis kelamin

Pria berisiko 3 sampai 5 kali lipat lebih tinggi terkena penyakit arterosklerotik daripada wanita sehingga wanita mencapai menopause. Wanita pasca-menopause memiliki risiko yang sama seperti dengan pria. Penyakit arterosklerotik secara umum sedikit terjadi pada perempuan, namun perbedaan tersebut menjadi sedikit menonjol pada dekade akhir terutama masa menopause. Hal ini dimungkinkan karena hormon estrogen bersifat sebagai

pelindung. Terdapat beberapa teori yang menerangkan perbedaan metabolisme lemak pada laki-laki dan perempuan seperti tingginya kadar kolesterol HDL dan besarnya aktivitas lipoprotein lipase pada perempuan, namun sejauh ini belum terdapat jawaban yang pasti (Wang *et al.*, 2015).

c. Keturunan (ras)

Terdapat perbedaan geografi dalam insiden penyakit jantung koroner. Sejumlah penelitian post-mortem menunjukkan adanya perbedaan keterlibatan intima dengan aterosklerosis pada populasi berbeda. Yang menjadi perbincangan adalah apakah faktor ras ataukah faktor lingkungan. Salah satu penelitian yang dilakukan pada tiga grup ras dalam satu lokasi didapatkan bahwa komunitas orang-orang kulit hitam menunjukkan kejadian aterosklerosis lebih rendah dibandingkan komunitas orang-orang kulit putih atau orang-orang Asia (Wang *et al.*, 2015).

2.1.3.2 Faktor Risiko Mayor yang Dapat Dimodifikasi

a. Merokok

Mekanisme yang mungkin menyebabkan meningkatnya aterosklerosis adalah injury endotel secara langsung akibat agen pada rokok (karbon monoksida dan nikotin) yang menyebabkan timbulnya bleb pada permukaan lumen, formasi mikrofili, dan lepasnya sel endotel (*endothel damage*), perubahan trombosit, meningkatnya kadar fibrinogen dan *c-reactive protein* dan menginduksi sitokin proinflamasi (Kemenkes RI, 2014).

Merokok juga menambah beban miokard karena meningkatnya rangsangan stress oleh katekolamin dan menurunnya tingkat O₂ karena inhalasi CO, hal ini akan menyebabkan takikardi, vasokonstriksi pembuluh darah untuk

mendistribusikan O₂ ke perifer lebih baik, dan merubah 5-10% Hemoglobin menjadi karboksi-Hb. Pada penelitian oleh Lomas dan Vera pada tahun 2012 menyebutkan penghentian merokok dapat menurunkan risiko penyakit kardiovaskular sampai dengan 50% (Lomas and Vera, 2012).

b. Dislipidemia

Dislipidemia didefinisikan sebagai kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan maupun penurunan fraksi lipid dalam plasma. Kelainan fraksi lipid yang utama adalah kenaikan kadar kolesterol total (K-total), kolesterol LDL (K-LDL), trigliserida (TG), serta penurunan kolesterol HDL (K-HDL) (Miller, 2009). Populasi dengan kadar kolesterol ≥ 240 mg/dl diperkirakan 31.9 juta orang (13.8 %) dari populasi. Data di Indonesia yang diambil dari riset kesehatan dasar nasional (RISKESDAS) tahun 2013 menunjukkan ada 35.9 % dari penduduk Indonesia yang berusia ≥ 15 tahun dengan kadar kolesterol abnormal (berdasarkan NCEP ATP III, dengan kadar kolesterol ≥ 200 mg/dl) (RISKESDAS, 2013).

Pada kondisi sindrom metabolik biasanya diawali dengan penumpukan simpanan lipid di jaringan adiposa. Asam lemak bebas yang dilepaskan dari jaringan adiposa akan menuju ke hati yang akan dipakai untuk peningkatan produksi glukosa dan trigliserida serta sekresi *very low density lipoproteins* (VLDLs). Abnormalitas terkait lipid/lipoprotein mencakup reduksi dari partikel HDL dan peningkatan partikel LDL.

Asam lemak bebas juga mengurangi sensitivitas insulin pada otot dengan cara menghambat masukan glukosa yang dimediasi oleh insulin. Defek yang terjadi yaitu mencakup reduksi pembentukan glukosa menjadi glikogen dan

peningkatan akumulasi lemak dalam trigliserida. Peningkatan glukosa plasma, dan termasuk pula peningkatan asam lemak bebas, akan meningkatkan sekresi insulin dari pankreas sehingga menyebabkan hiperinsulinemia. Hiperinsulinemia mengakibatkan peningkatan reabsorpsi sodium dan peningkatan aktivitas sistem saraf simpatis yang nantinya akan berkontribusi terhadap kejadian hipertensi yang nantinya semua penyakit metabolik diatas akan menginduksi terjadinya aterosklerosis yang berujung dengan penyakit *cardiovascular* maupunun *stroke* (Calabresi *et al.*, 2015). Sitokin dan asam lemak bebas juga meningkatkan produksi fibrinogen dan plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) dari adiposa, yang nantinya berujung pada kondisi protrombik. Semakin tinggi level sitokin dalam sirkulasi akan semakin menstimulasi produksi CRP. Pengurangan produksi dari anti-inflamasi dan adiponektin (sitokin yang mensensitisasi insulin) juga merupakan salah satu jalur penyebab sindrom metabolik (Fernández-Friera *et al.*, 2017).

c. Hipertensi

Hipertensi, atau tekanan darah tinggi, merupakan faktor risiko penyakit kardiovaskular yang paling umum. Tekanan darah yang terlalu tinggi menyebabkan peningkatan aktivitas pompa jantung untuk mensirkulasi darah ke setiap penjuru tubuh. Hal ini membuat jantung untuk bekerja dengan lebih keras. Ini pada akhirnya dapat menyebabkan jantung menjadi semakin lemah, semakin sulit memompa darah. Hipertensi dan faktor risiko predisposisi lainnya juga melemahkan lumen media pembuluh darah arteri setelah bertahun tahun lamanya. Ini dapat menyebabkan penyakit stroke, penyakit jantung koroner, angina, serangan jantung, dan gagal jantung kongestif.

Hipertensi sendiri merupakan peningkatan tekanan darah, menurut *AHA* penduduk Amerika berusia lebih dari 20 tahun banyak yang telah didiagnosis dengan hipertensi ± 74,5 juta, di Indonesia tercatat prevalensi hipertensi cukup tinggi sebesar 25,8%, dan di Jawa Timur sendiri sebesar 35% (Kementerian Kesehatan RI, 2014).

Tekanan darah yang cenderung tinggi dan kronis akan menimbulkan trauma terus menerus terhadap lumen/dinding vaskular arteri koroner yang dinamakan *shear stress* hal ini akan menimbulkan jejas pada endotel vaskular sehingga memudahkan terjadinya aterosklerosis karena jejas akan memanggil semua *cytokin pro-inflammatory* untuk datang dan menutup luka tersebut, namun yang masuk tidak hanya faktor inflamasi dan sitokin namun juga kolesterol yang berada di sirkulasi yaitu LDL. Ikatan LDL dengan sitokin pro inflamasi yang ada pada sub endotel khususnya di tunika intima akan memulai proses aterogenesis (Franklin and Wong, 2013).

Adapun tolak ukur tingkat atau kategori hipertensi dilihat dari tekanan darah yang diukur pada pengukuran pada *fossa cubiti*, pengukuran yang dilakukan minimal 2 kali pengukuran agar mendapatkan hasil yang akurat dan tidak ada bias ataupun pengaruh fisiologis lainnya. Salah satu pengelompokan Hipertensi yang sering digunakan adalah *JNC VIII*, fungsi dari pengelompokan ini adalah untuk mengetahui terapi yang cocok untuk pasien.

Tabel 2.3 Klasifikasi kelompok Hipertensi menurut *JNC VIII*

Sistolik	Kategori
<120	Optimal
120-129	Normal
130-139	Norma Tinggi
140 – 159	Derajat 1 Hipertensi
159 – 179	Derajat 2 Hipertensi
≥180	Derajat 3 Hipertensi

Hipertensi sendiri dibagi menjadi 2 kelompok, yang tidak diketahui penyebabnya seperti, terkait dengan genetika, pola makan yang buruk, kurang olahraga dan obesitas didefinisikan sebagai hipertensi esensial atau hipertensi primer untuk membedakan dengan hipertensi lain yang sekunder karena penyakit yang mendasari. Hipertensi esensial merupakan 95% dari seluruh kasus hipertensi (Hoeg, 1998).

d. Aktivitas fisik

Masyarakat yang tidak aktif sedikitnya dua kali lebih besar ditemukannya PJK daripada masyarakat yang aktif. Sedikit aktivitas fisik dapat memperburuk faktor risiko lainnya, seperti tinggi kolesterol dalam darah dan trigliserid, hipertensi, diabetes dan pre-diabetes, dan obesitas (Thompson *et al.*, 2003).

e. Obesitas dan Berat Badan Lebih

Berat badan lebih dan obesitas mengacu pada berat badan yang berlebihan daripada yang dinilai sehat untuk tinggi yang sesuai. Lebih dari dua per tiga orang Amerika dewasa *overweight*, dan hampir sepertiga tersebut obesitas. Penentuan berat badan lebih untuk anak-anak dan remaja berbeda dengan dewasa. Anak-anak masih tumbuh, dan kematangan anak laki-laki dan perempuan pada keadaan yang berbeda (Kementrian Kesehatan RI, 2014),

f. Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemi yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia

(PERKENI) membagi alur diagnosis DM menjadi dua bagian besar berdasarkan ada tidaknya gejala khas DM.

Pada individu dengan riwayat diabetes, tubuh tidak memproduksi insulin secara secukupnya, atau sel tubuh resisten terhadap insulin. Tanpa insulin yang cukup, sel-sel tidak dapat memanfaatkan glukosa dan secara tidak langsung tidak dapat berfungsi dengan baik karena tidak bisa memicu proses metabolisme untuk penghasilan energi. Hasilnya adalah kadar gula yang tinggi akan tersisa dalam darah. Kadar gula darah yang tinggi juga menyebabkan kerusakan pada pembuluh darah kecil, terutama yang menyerang mata, ginjal, dan jantung. Kombinasi gula darah tinggi dengan aterosklerosis semakin meningkatkan risiko kerusakan pembuluh darah kecil.

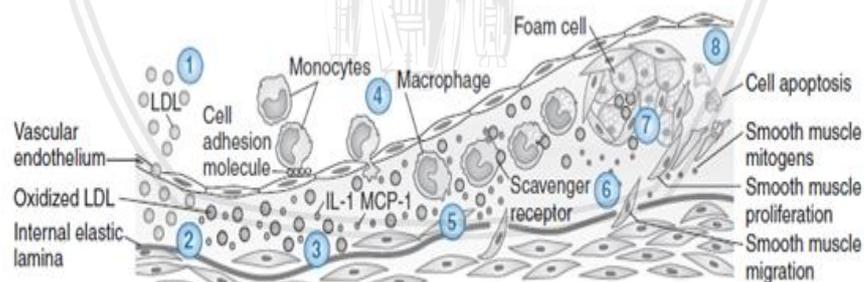
Gejala khas DM terdiri dari poliuria, polidipsia, polifagia, dan berat badan menurun tanpa sebab yang jelas. Sedangkan gejala yang tidak khas diantaranya lemas, kesemutan, luka yang sulit sembuh, gatal, mata kabur, disfungsi ereksi (pria), dan pruritus vulva (wanita). Apabila ditemukan satu kali saja gejala khas DM, pemeriksaan glukosa darah abnormal dalam satu kali saja maka sudah cukup digunakan untuk menegakkan diagnosis, namun apabila tidak ditemukan gejala khas DM, maka yang diperlukan adalah dengan melakukan dua kali pemeriksaan glukosa darah abnormal (Wang *et al.*, 2015).

2.2 Patogenesis Aterosklerosis

Dinding arteri merupakan suatu sistem yang dinamis dan teratur. Studi morfologis arteri telah menunjukkan bahwa arteri terdiri dari lapisan luar (adventia), media tunika (beberapa lapisan sel otot polos) dan interior (tunica intima) dilapisi dengan endotelium. Ketika ada keseimbangan antara

konsentrasi nitrogen oksida (NO: vasodilator) dan endotelin-1, ET-1 (vasokonstriktor) di arteri, endotelium terlindung dari cedera, peradangan dan trombosis. Juga, leukosit tidak dapat berikat pada lapisan endotelium, sel-sel otot polos (SMC) tidak berkembang biak dan agregasi platelet diminimalkan. Namun, ketika faktor-faktor risiko aterosklerosis terjadi, perlindungan yang diberikan pada sel-sel endotel dengan keseimbangan tersebut dihilangkan karena produksi dan aktivitas nitrogen oksida dihambat.

Beberapa hal telah berhasil diidentifikasi sebagai komponen-komponen penting yang berkontribusi pada proses inflamasi aterosklerosis (Ylaherttua, 1996), yaitu (1) disfungsi endotel, (2) akumulasi lipid di dalam intima, (3) pengerahan leukosit dan sel-sel otot polos ke dalam dinding pembuluh darah, (4) pembentukan *foam cell*, (5) deposisi dari matriks ekstraseluler seperti yang ditunjukkan dalam gambar.



Gambar 2.2 Proses Patogenesis Aterosklerosis

Patogenesis aterosklerosis dimulai ketika terjadi jejas (akibat berbagai faktor risiko dalam berbagai intensitas dan lama paparan yang berbeda) pada endotel arteri, sehingga mengaktifasi atau menimbulkan disfungsi endotel. Paparan jejas pada endotel, memicu berbagai mekanisme yang menginduksi dan mempromosi lesi aterosklerotik. Disfungsi endotel

merupakan awal terjadinya aterosklerosis. Disfungsi endotel ini disebabkan oleh faktor-faktor risiko tradisional seperti dislipidemia, hipertensi, DM, obesitas dan merokok dan faktor-faktor risiko lain misalnya homosistein dan kelainan hemostatic (Falk, 2006).

Pembentukan aterosklerosis terdiri dari beberapa fase yang saling berhubungan. Fase awal terjadi akumulasi dan modifikasi lipid (oksidasi, agregasi dan proteolisis) dalam dinding arteri yang selanjutnya mengakibatkan aktivasi inflamasi endotel (Ylaherttuaala, 1996). Pada fase selanjutnya terjadi rekrutmen elemen - elemen inflamasi seperti monosit ke dalam tunika intima. Awalnya monosit menempel pada endotel, penempelan endotel ini diperantarai oleh beberapa molekul adesi pada permukaan sel endotel, yaitu *inter cellular adhesion molecule -1 (ICAM-1)*, *vascular cell adhesion molecule -1 (VCAM-1)* dan *selectin*. Molekul adesi ini diatur oleh sejumlah faktor yaitu produk bakteri lipopolisakarida, prostaglandin dan sitokin. Setelah berikatan dengan endotel kemudian monosit berpenetrasi ke lapisan lebih dalam dibawah lapisan intima. Monosit-monosit yang telah memasuki dinding arteri ini akan berubah menjadi makrofag dan "memakan" LDL yang telah dioksidasi melalui reseptor scavenger. Hasil fagositosis ini akan membentuk sel busa atau "*foam cell*" dan selanjutnya akan menjadi "*fatty streaks*" (Ylaherttuaala, 1996).

Dari semua penyebab dari aterosklerosis peningkatan plasma kolesterol merupakan faktor penyebab tercepat dalam mentrigger perkembangan pembentukan dari aterosklerosis. Adapun beberapa komponen yang penting dalam terjadinya aterosklerosis, yang pertama merupakan disfungsi membrane sel endotelium. Pada fase awal

aterosklerosis selalu didahului oleh disfungsi endotel, pada area yang luka endotel memiliki permeabilitas yang tinggi, dan akan mengalami de-
endotelisasi pada beberapa area dengan atau tanpa adanya platelet yang menempel pada subendotel (Falk, 2006). Predisposisi faktor risiko dyslipidemia, yaitu konsentrasi plasma kolesterol yang tinggi menyebabkan infiltrasi molekul kolesterol masuk ke dalam endotel tergantung seberapa lebarnya permukaan pada subendotel dimana biasanya lipoprotein aterogenik akan tinggal dan bermodifikasi dan seperti teroksidasi dan akhirnya menjadi sitotoksik, sel pro inflamasi, kemotaktik, dan proaterogenik. Substansi yang penting untuk modifikasi aterogenik dari LDL adalah *myeloperoxidase*, *15-lipoxygenase*, *nitric oxide synthase* (NOS). NOS dihasilkan oleh sel endotel yang berfungsi sebagai vasodilator yang sebenarnya merupakan ateroprotektif, namun NOS juga dihasilkan oleh makrofag dan mempunyai fungsi kontras yaitu *potent oxidative properties* yang mana termasuk proaterogenik. Endotelium teraktivasi oleh sel proinflamasi dan sel proaterogenik seperti VCAM-1 yang akan menarik *blood borne cell* ke proses pembentukan lesi aterogenik (Falk, 2006).

Adanya *blood borne cell* tidak cukup untuk membentuk lesi aterosklerotik, maka dibutuhkan lebih banyak kemokin. Ox-LDL dan MCP-1 (*Monocyte chemoattractant protein*) merupakan kemokin yang kuat. MCP-1 akan merekrut monosit, sel T. Hal ini sejalan dengan pembentukan lipid dan makrofag yang memiliki kadar kolesterol ester (*foam cell*) yang tinggi dan menjadi marker awal aterosklerosis (Falk, 2006). Dengan adanya suplai terus menerus dari lipoprotein aterogenik maka makrofag akan melakukan fagositosis sampai akhirnya mati. Namun berbeda dengan reseptor LDL,

reseptor scavenger tidak di regulasi oleh akumulasi kolesterol selular. Kematian dari makrofag oleh mekanisme apoptosis maupun nekrosis akan menyebabkan formasi dari destabilisasi dan perlembekan *lipid rich core* pada plak. Namun pada kondisi yang optimal seperti kadar LDL yang rendah disertai kadar HDL yang tinggi, makrofag akan mengecil dengan efluksi kolesterol selular ke ekstraselular HDL via transporter membran atau disebut juga *reverse cholesterol transport*. Makrofag juga menyebabkan destabilisasi dan menghasilkan trombogenik substansi dengan mengeluarkan *matrix degrading proteolytic enzym* yang akan menginisiasi sel protektif untuk melawan sitotoksik lipid (Weber and Noels, 2011).

Aktivasi diatas akan menghasilkan sitokin dan faktor-faktor pertumbuhan yang akan merangsang proliferasi dan migrasi sel-sel otot polos dari tunika media ke tunika intima dan penumpukan molekul *matriks ekstraselular* seperti *elastin* dan *kolagen*, yang mengakibatkan pembesaran plak dan terbentuk *fibrous cap*. Pada tahap ini proses aterosklerosis sudah sampai pada tahap lanjut dan disebut sebagai plak aterosklerotik. Pembentukan plak aterosklerotik akan menyebabkan penyempitan lumen arteri, akibatnya terjadi berkurangnya aliran darah (Nurahmi *et al.*, 2006).

Trombosis sering terjadi setelah rupturnya plak aterosklerosis, terjadi pengaktifan platelet dan jalur koagulasi. Apabila plak pecah, robek atau terjadi perdarahan subendotel, mulailah proses trombogenik, yang menyumbat sebagian atau keseluruhan suatu arteri koroner. Pada saat inilah muncul berbagai presentasi klinik seperti angina atau infark miokard. Proses aterosklerosis ini dapat stabil, tetapi dapat juga tidak stabil atau progresif. Konsekuensi yang dapat menyebabkan kematian adalah proses

aterosklerosis yang bersifat tidak stabil/progresif yang dikenal juga dengan sindroma koroner akut (Ylaherttua, 1996).

2.2.1 Peran TC (*Total Cholesterol*) terhadap Aterosklerosis

Penyebab utama proses Aterogenesis yaitu masuknya partikel dari kolesterol yang kecil ke dalam sub endotel atau lebih tepatnya ke tunika intima oleh karena rusaknya endotel atau lumen vaskular. LDL adalah partikel kolesterol yang terkecil dan bersirkulasi di pembuluh darah sehingga LDL mudah masuk atau tertarik saat terdapat jejas pada endotel. Terperangkapnya LDL ke dalam tunika intima akan menyebabkan LDL teroksidasi oleh Makrofag yang ada di dalam lumen vaskular. LDL yang sudah teroksidasi atau Ox-LDL akan mengaktifkan Makrofag dan sel T untuk merangsang proses adesi sel inflamasi ke retikulum sarkoplasma dan membentuk *Foam cell* atau sel busa yang menjadi awal mulanya terbentuk lesi/plak aterosklerosis (Falk, 2006). Peningkatan kadar kolesterol LDL dan apolipoprotein B (apoB) 100, protein struktural utama LDL, secara langsung dikaitkan dengan risiko kejadian kardiovaskular aterosklerotik (ASCVD).

Apolipoprotein B (apoB) terjadi pada dua isoform, apoB100 dan apoB48. ApoB100 adalah apolipoprotein struktural utama dari low-density lipoprotein (LDL), dan hanya ada satu molekul apoB100 per partikel LDL183. ApoB100 diproduksi terutama oleh hati, di mana diperlukan untuk sintesis dan sekresi partikel-partikel lipoprotein (VLDL) yang kaya trigliserida yang sangat kaya akan trigliserida. ApoB48 diperlukan untuk sintesis dan sekresi chyolmicron yang kaya trigliserida yang memainkan peran penting dalam penyerapan lemak makanan dan vitamin yang larut dalam usus. Mirip dengan

metabolisme VLDL, kilomikron dimetabolisme dalam sirkulasi melalui hidrolisis trigliserida oleh LPL dan lipase hati untuk membentuk sisa-sisa kilomikron yang diperkaya dengan ester-ester, yang melepaskan asam lemak bebas yang dapat digunakan untuk energi oleh jaringan.

Respons terhadap retensi lipoprotein aterogenik di dinding arteri merupakan peristiwa awal yang memicu respons inflamasi dan mendorong perkembangan aterosklerosis. LDL harus dimodifikasi untuk mendorong pembentukan sel busa dan menyebabkan peradangan. Pengikatan proteoglikan menginduksi perubahan struktural pada LDL yang memengaruhi konfigurasi apoB100 dan lipid. pengikatan LDL ke proteoglikan membuat LDL lebih rentan terhadap oksidasi dan agregasi, yang mempromosikan pembentukan sel busa dan respons proinflamasi, dan proses ini terus berlangsung. LDL teroksidasi (oxLDL) dapat menginduksi produksi proteoglikan lebih lanjut oleh sel otot polos pembuluh darah, mempertahankan lebih banyak LDL di dinding arteri. Lebih jauh, makrofag mengekspresikan LPL, yang dapat berfungsi sebagai molekul penghubung, mengikat lipoprotein dan proteoglikan. LDL teroksidasi (oxLDL) untuk dikenali oleh reseptor pemulung pada makrofag dan sel-sel lainnya. Penyerapan oxLDL oleh makrofag mengarah pada akumulasi kolesterol yang nyata, mengubahnya menjadi sel busa dan memulai pengembangan lesi aterosklerotik. Selain berfungsi sebagai substrat untuk penumpukan kolesterol, oxLDL memberikan berbagai bioaktivitas yang konsisten dengan itu menjadi penting untuk mendorong atherogenesis.

Oksidasi fosfolipid yang mengandung asam lemak tak jenuh ganda yang terdapat dalam lipoprotein plasma menghasilkan pembentukan berbagai aldehida lipid reaktif dan fosfolipid teroksidasi yang mengubah lipoprotein ini menjadi partikel aterogenik. Penetrasi LDL ke dinding arteri terjadi pada titik-titik cabang di aorta dan tempat-tempat lain dengan aliran turbulen dan tegangan geser. Retensi LDL dalam intima, karena interaksi dengan matriks ekstraseluler seperti proteoglikan kaya kondroitin sulfat, menjauhkan LDL dari lingkungan antioksidan plasma dan mengekspos LDL terhadap oksidasi. Berbagai oksidase dan peroksidase menghasilkan oksidan kuat yang dapat dengan mudah mengoksidasi LDL. Ini termasuk myeloperoksidase (MPO), xanthine oxidase (XO), NADPH oksidase (NOXs), dan diinduksi nitric oxide synthase (iNOS). MPO yang dilepaskan dari neutrofil teraktivasi (dan pada tingkat lebih rendah dari monosit / makrofag) dapat terakumulasi dalam ruang subintimal dinding arteri. aktivasi neutrofil secara tidak langsung meningkatkan peluang oksidasi lipoprotein. Peningkatan kadar MPO plasma berkorelasi dengan peningkatan kadar oxLDL pada hiperkolesterolemia.

OxLDL juga mengaktifkan sejumlah respons seluler dalam makrofag, sel dendritik, sel endotel, sel T, dan sel otot polos yang secara agregat meningkatkan peradangan, pembentukan lesi, aterogenesis, dan plak aterosklerotik yang tidak stabil. OxLDL menginduksi ekspresi permukaan molekul adhesi dan pelepasan kemokin dari sel endotel, yang semuanya merupakan langkah penting dalam rekrutmen leukosit ke lokasi lesi. Paparan oxLDL mengaktifkan sel dendritik sehingga mereka menginduksi proliferasi sel T dan produksi IL-17. OxLDL juga mempromosikan proliferasi sel otot

polos, migrasi, dan transisi ke proinflamasi. OxLDL menginduksi sekresi oleh makrofag sitokin inflamasi (TNF, IL-1, MCP-1, dan IL-8) yang mengaktifkan tipe sel inflamasi lainnya. OxLDL mempromosikan kemotaksis monosit, neutrofil, eosinofil, dan sel T yang membawanya ke dinding arteri. Sebaliknya, oxLDL menghambat emigrasi makrofag keluar dari lesi aterosklerotik, karena menginduksi netrin-1. OxLDL menginduksi apoptosis makrofag dan perkembangan plak tidak stabil yang rentan terhadap ruptur.

Tingginya kadar LDL di sirkulasi menandakan rendahnya metabolisme kolesterol yang ada di tubuh, dalam artian lain berarti kadar HDL sebagai metabolisme kolesterol atau pengangkut kolesterol untuk penghancuran oleh hepar dalam tingkat rendah. HDL ialah protein lipid yang memiliki inti dominan ester kolesterol dan terdiri atas Apo – I, Apo-II, Apo C, Apo E, dan Apo D. HDL berfungsi sebagai pengangkut kolesterol dalam jalur *cholesterol transport* dari ekstra hepar ke dalam hepar HDL berfungsi sebagai penyimpan apolipoprotein C dan E yang menjadi bahan dalam metabolisme kilomikron dan VLDL (Calabresi *et al.*, 2015).

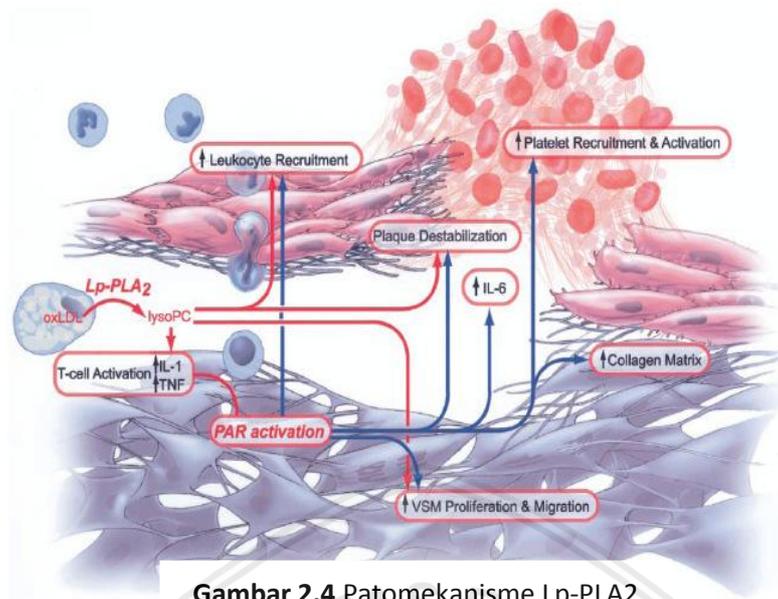
HDL berperan dalam proses *Reverse Cholesterol Transport* (RCT) sehingga HDL dapat meningkatkan pengangkutan kolesterol dari jaringan untuk dikembalikan ke hepar dan diekskresikan lewat empedu. HDL dibentuk di hepar dengan pembentukan Apo A-1 yang kemudian berinteraksi dengan *hepatic ATP-Binding Cassette Transporter A1* (ABCA 1) hepar lalu tersekresi dalam plasma dengan bentuk *Lipid poor Apo A1* yang berinteraksi dengan ABCA 1 yang mengambil kolesterol berlebih dari sel dan membentuk pre- β -HDL (nascent). Kolesterol bebas dari HDL diesterifikasi enzim LCAT untuk merubah pre- β -HDL (nascent) menjadi α -

HDL. LCAT adalah enzim yang bertugas mengikat lipoprotein atau lemak bebas dalam plasma dan disekresi oleh hati. LCAT diduga dapat mempertahankan gradien kolesterol yang tak teresterifikasi antara sel perifer dan HDL (Nurahmi *et al.*, 2006).

Pengukuran kadar TC dengan menggunakan cek darah lengkap yang nantinya akan digabungkan dengan reagen khusus yang akan di cek atau diperiksa menggunakan sentrifugasi (El Khoudary *et al.*, 2018). Dengan tingginya kadar TC maka akan mengganggu kadar kolesterol dalam tubuh dan meningkatkan kejadian dislipidemia yaitu faktor risiko utama terjadinya aterosklerosis (Bandeali and Farmer, 2012).

2.2.2 Peran Lp-PLA₂ terhadap Aterosklerosis

Pada penelitian selama ini Lp-PLA₂ telah terdeteksi pada lesi Aterosklerosis manusia. Pada aliran darah, dua per tiga dari total Lp-PLA₂ berikatan dengan LDL, satu per tiga lainnya berikatan dengan HDL dan VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*). Ikatan terbanyak dari Lp-PLA₂ adalah dengan sd-LDL (*small dense LDL*) pada apo-B, ikatan ini akan masuk ke tunika intima arteri dan akan menginduksi disfungsi endotel. Lp-PLA₂ mampu menghidrolisis bagian *sn-2* asam lemak dari Ox-LDL dengan mengekskresikan *Lysiphsphatidylcholine* (*LysoPC*) dan asam lemak bebas teroksidasi, kedua substansi tersebut merupakan agen proinflamasi dan pro-aterogemik serta dapat mempengaruhi proses aterogenesis secara langsung. Oleh karena itu banyak penelitian yang membuktikan apakah Lp-PLA₂ dapat menjadi biomarker terhadap terjadinya aterosklerosis untuk mengetahui lebih dini mengenai risiko penyakit kardiovaskuler (Immanuel and Tjiptaningrum, 2010).



Gambar 2.4 Patomekanisme Lp-PLA2

Ox-FA atau asam lemak teroksidasi juga dapat menyebabkan penarikan dan pengaktifan sel imun seperti makrofag, monosit dan apoptosis makrofag. Proses apoptosis inilah yang menginduksi perluasan inti nekrotik lesi aterosklerosis, penipisan pelapis/kapsul fibrosa dan destabilisasi plak yang berakibat rupturnya plak aterosklerosis. Sintesis Lp-PLA2 oleh makrofag terjadi di dalam plak aterosklerosis itu sendiri dan menghasilkan Lp-PLA2 bebas. Lp-PLA2 bebas menyebabkan pelepasan plak ke peredaran darah sistemik dan membuat plak menjadi tidak stabil dan mudah *rupture*. Patomekanisme inilah yang membuat Lp-PLA2 dapat menjadi penanda dari destabilisasi plak sebelum terjadinya pecahnya plak aterosklerosis (Cai *et al.*, 2013).

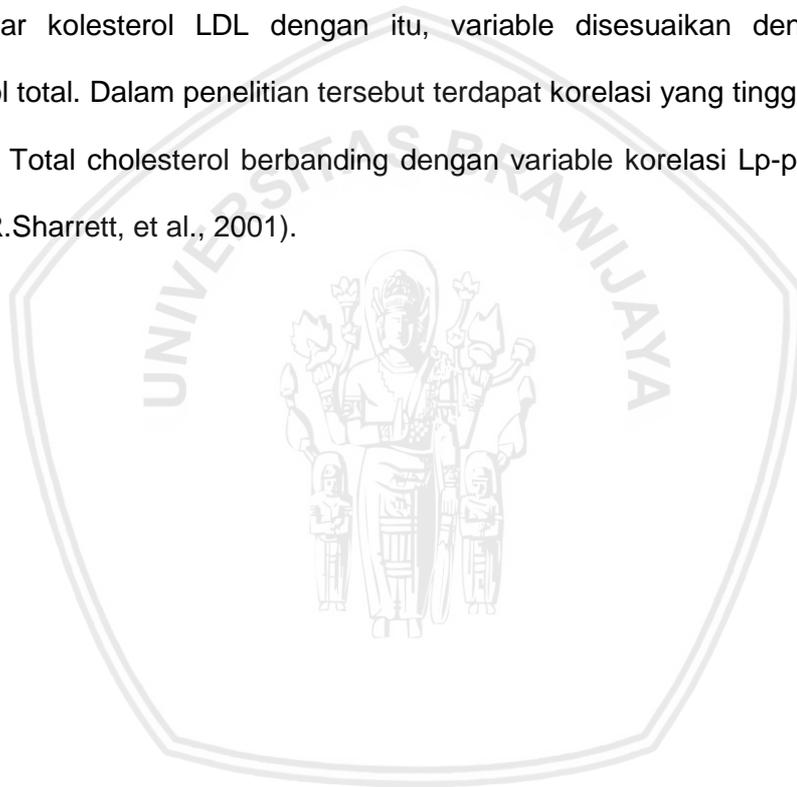
Ekspresi Lp-PLA2 akan semakin meningkat apabila resiko penyakit jantung semakin besar dikarenakan hubungan langsung Lp-PLA2 dengan proses atherogenesis (Caslake, Packard and Lp-pla, 2005). Penelitian post mortem atau pada jenazah oleh Steen pada tahun 2013 juga menjelaskan bahwa ditemukan ekspresi Lp-PLA2 pada berbagai plak aterosklerosis pada arteri koroner contohnya penebalan intima, fibroateroma dengan *thin cap*, dan dominan pada

plak yang ruptur. (Steen and O'Donoghue, 2013). Lp-PLA2 juga spesifik untuk marker inflamasi vaskular dan memiliki variasi yang sempit, hal tersebut dapat meningkatkan performa Lp-PLA2 disamping biomarker lainnya, sensitivitas yang dimiliki setara dengan *C-reactive protein (hs-CRP)* (Vittos *et al.*, 2012).

2.2.3 Hubungan TC dengan Lp-PLA2 pada Aterosklerosis

Hyperlipidemia adalah suatu kondisi yang ditandai dengan peningkatan konsentrasi Total kolesterol serum (TC) lipid aliran darah. Dislipidemia adalah istilah yang digunakan jika kadar lipidnya di luar kisaran normal. Tingkat kolesterol LDL yang tinggi (yang disebut "kolesterol jahat") sangat meningkatkan risiko aterosklerosis karena partikel LDL berkontribusi pada pembentukan aterosklerotik plak. Kadar HDL rendah ("kolesterol baik") adalah faktor risiko independen, karena transportasi kolesterol HDL berbalikan berfungsi untuk mencegah pembentukan plak, atau bahkan menyebabkan regresi plak begitu mereka memiliki terbentuk. HDL juga memiliki sifat anti-inflamasi yang membantu mengurangi risiko aterosklerosis. Lipoprotein adalah partikel yang mengandung trigliserida, fosfolipid dan kolesterol dan protein amphipathic yang disebut apolipoprotein. Empat jenis utama lipoprotein adalah kilomikron, Sangat Low-Density Lipoprotein (VLDL), Low-Density Lipoprotein (LDL), dan High-Density Lipoprotein (HDL). Sel mengambil kolesterol dengan endositosis yang dimediasi reseptor. LDL mengikat reseptor spesifik LDL dan transport ke dalam sel melalui *endocytic vesicle*. Tanpa berfungsi reseptor LDL, LDL tidak dihapus dari sirkulasi. Juga, karena kolesterol tidak bisa masuk ke dalam sel secara efisien, lalu, tidak ada umpan balik negative daripada kolesterol yang sintesis di hati.

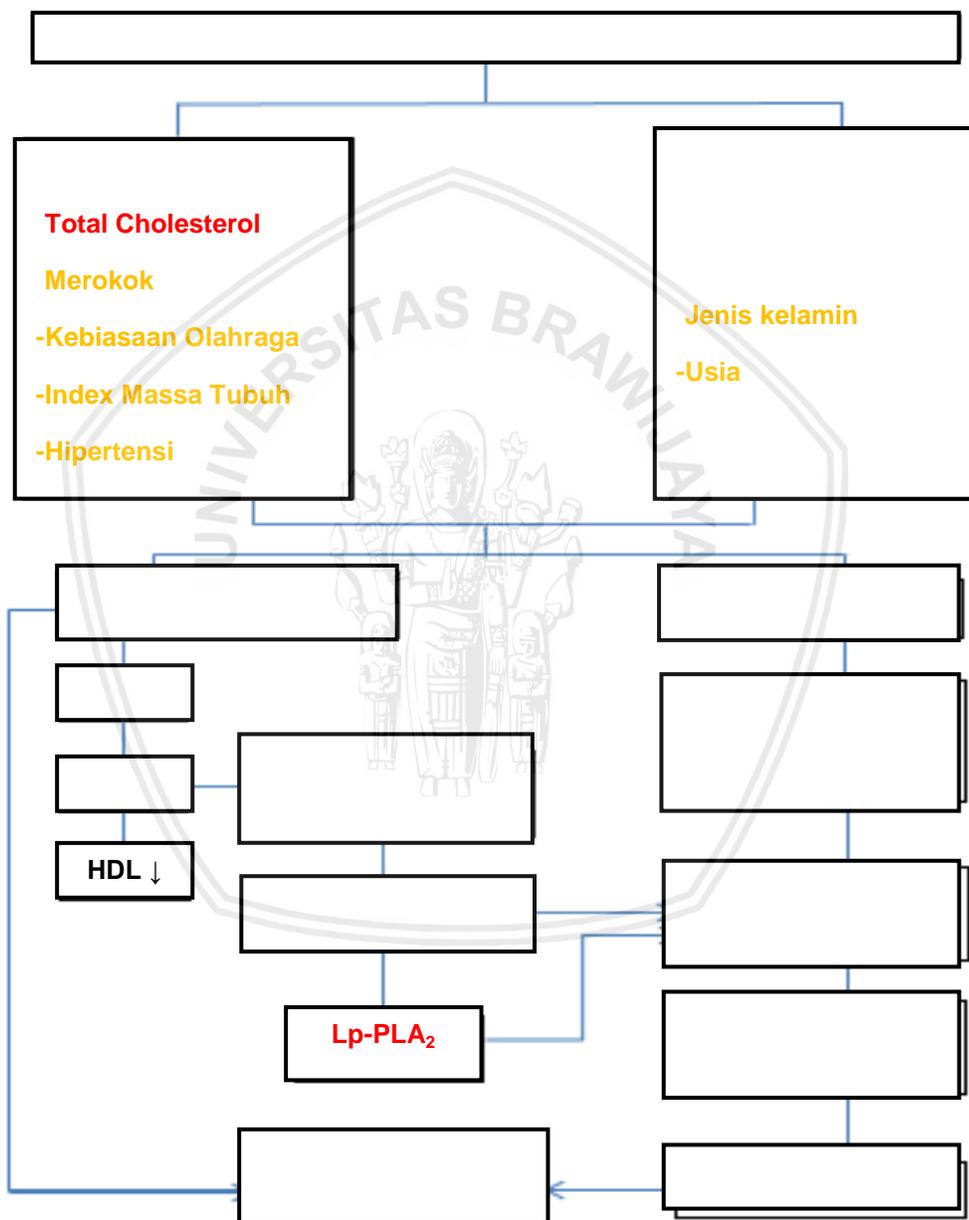
Menurut The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, yang berlanjut sepanjang 10 tahun, menunjukkan hubungan yang kuat antara jumlah Total Cholesterol, LDL-C, dan TG dengan peningkatan insiden arterosklerosis. Namun HDL -C menunjukan hasil berbalikan, dengan penurunan risiko arterosklerosis .Lp-PLA2 terikat dengan kolesterol LDL dan karenanya sangat berkorelasi dengan kadar kolesterol LDL. Dalam penelitian ini, tidak disediakan ada kadar kolesterol LDL dengan itu, variable disesuaikan dengan kadar kolesterol total. Dalam penelitian tersebut terdapat korelasi yang tinggi antara Lp-pla2 dan Total kolesterol berbanding dengan variable korelasi Lp-pla2 dengan LDL (A.R.Sharrett, et al., 2001).



BAB 3

KERANGKA PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep



-  = Variable yang diuji
-  = Variable yang diteliti
-  = saling mempengaruhi

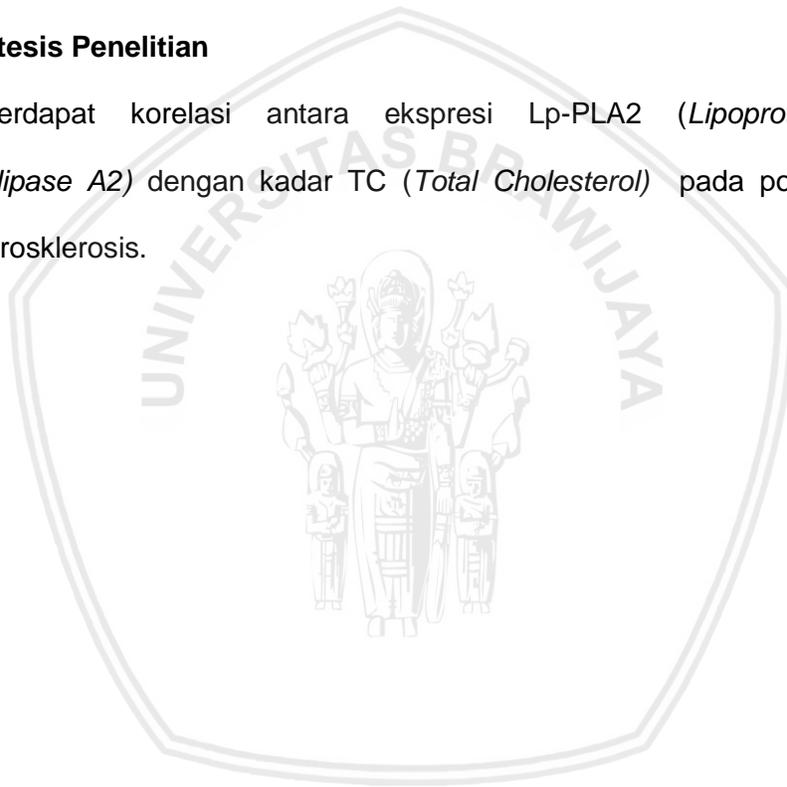
3.2 Penjelasan kerangka Konsep

Pada pasien berisiko aterosklerosis, terdapat risiko yang tidak dapat dimodifikasi yaitu genetik, usia dan jenis kelamin, serta faktor risiko yang dapat dimodifikasi seperti kolesterol, merokok, obesitas, dll. Faktor resiko Dislipidemia merupakan tumpuan karena merupakan suatu kelainan dari metabolisme lipoprotein yang ditandai dengan peningkatan atau penurunan fraksi lipid dalam plasma. Kelainan yang utama adalah meningkatnya kadar *Total Cholesterol* (TC). Dengan peningkatan TC pada tubuh pasien secara tidak langsung meningkatnya kadar LDL dan trigliserida dan menurunnya kadar HDL. Beberapa penelitian yang menyatakan bahwa ikatan LDL dan trigliserida dengan LpPLA2 akan meningkatkan aktivasi atau kinerja dari LpPLA2 sebaliknya HDL dengan LpPLA2 akan menurunkan aktivasi atau kinerja dari LpPLA2 itu sendiri. LpPLA2 biasanya disekresikan secara dominan oleh makrofag dan sebuah penelitian menunjukkan bahwa pengeluaran dari LpPLA2 meningkat secara signifikan pada aktivasi makrofag di lesi pada orang yang mengalami aterosklerosis. Namun beberapa penelitian membuktikan LpPLA2 merupakan pro-aterosklerosis karena LpPLA2 menstimulasi pro-inflamator dan pro-apoptotic mediator lemak lyso PC dan mengoksidasi asam lemak bebas dimana hal tersebut merupakan proses awal dari inti nekrosis pada aterosklerosis. LpPLA2 sangat mudah berikatan dengan LDL berbanding HDL karena rentan mengikat pada enzim apo B. Pada ikatan enzim ini dengan LDL biasanya akan menyebabkan

elevasi dari PAF (*platelet aggregating factor*) sedangkan pada HDL ikatan Apo A dari LpPLA2 ini menghasilkan PAF yang lebih rendah bahkan terdapat efek yang lain dari ikatan 2 substant tersebut. Jalur di atas akan membentuk akumulasi plaque yang nantinya akan menginisiasi penyempitan pembuluh darah yang akan menjadi penyakit aterosklerosis.

3.3 Hipotesis Penelitian

Terdapat korelasi antara ekspresi Lp-PLA2 (*Lipoprotein-associated phospholipase A2*) dengan kadar TC (*Total Cholesterol*) pada populasi dengan risiko aterosklerosis.



BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif analitik korelasional dengan pengambilan sampel darah vena dari populasi dengan risiko aterosklerosis di Kota Malang. Penelitian ini memiliki tujuan untuk mengetahui korelasi ekspresi Lp-PLA2 sebagai marker inflamasi dengan kadar *Total Cholesterol* pada populasi risiko aterosklerosis. Penelitian akan dilakukan setelah mendapatkan persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.

4.2 Populasi dan Sampel

Masyarakat yang menghadiri pemeriksaan kesehatan dengan faktor risiko aterosklerosis berdasarkan ACC-AHA (*American College Of Cardiology and the American Heart Association*) dari beberapa daerah di Kota Malang.

4.2.1 Populasi Sampel

Populasi sampel penelitian ini dipilih secara total sampling di antara 150 peserta yang menghadiri pemeriksaan kesehatan dengan faktor risiko atherosclerosis berdasarkan ACC-AHA dari beberapa daerah di Kota Malang.

4.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada jangka waktu bulan December 2018 sampai bulan Januari 2019. Pengambilan sampel darah vena dan pengisian kusioner dilaksanakan di dua tempat yaitu di Rumah Sakit Saiful Anwar dan beberapa desa di Kabupaten Malang. Analisis sampel dilaksanakan di Laboratorium Patologi Klinik Rumah Sakit Saiful Anwar Malang dan Laboratorium Biosains Universitas Brawijaya.

4.4 Variabel Penelitian

Pada penelitian ini terdapat dua variabel yang kami teliti untuk mengamati apakah terdapat hubungan antara variabel bebas dan variabel tergantung.

4.4.1 Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah ekspresi Lp-PLA₂ (*Lipoprotein-associated phospholipase A2*) pada populasi yang berisiko aterosklerosis.

4.4.2 Variabel Tergantung

Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah kadar TC (*Total Cholesterol*) pada populasi dengan risiko aterosklerosis.

4.5 Definisi Operasional

Tabel 4.1 Definisi Operasional

No.	Variabel	Definisi operasional	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala
1.	Lp-PLA ₂	Enzim inflamasi yang spesifik pada pembuluh darah. Enzim ini banyak dihasilkan oleh sel-sel inflamasi seperti makrofag, limfosit dan sel busa pada plak arteri.	ELISA (<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>)	ng/ml	Interval
2.	<i>Total Cholesterol</i> (TC)	Konsentrasi kolesterol dalam plasma darah.	Spektrofotometri	Mg/dl	Interval
3.	Populasi risiko	Masyarakat yang datang	-Usia > 30 tahun	Berat Badan :	Ordinal

	aterosklerosis	dalam kegiatan pemeriksaan kesehatan dan memiliki faktor risiko aterosklerosis berdasarkan ACC-AHA.	-Total kolesterol >200 mg/dl -Total HDL <40 mg/dl -Hypertensi >140/90 mmHg -Merokok -Riwayat keluarga PJK -Diabetes	Timbangan berat badan Tinggi Badan : Stature meter	
--	----------------	---	--	--	--

4.7 Bahan dan Alat Penelitian

Parameter yang diukur pada penelitian ini yaitu ekspresi Lp-PLA₂, oxLDL, hSCRIP, adiponektin, profil lipid, pengukuran antropometri dan tanda vital (tekanan darah, suhu, nadi, respirasi rate), dan pada penelitian ini akan difokuskan ke observasi hasil dari ekspresi Lp-PLA₂ dan kadar TC dari sampel.

Alat yang digunakan untuk pengambilan sampel darah vena adalah tabung 1,5 cc sampel 1 dan 2 dimasukkan ke dalam tabung yang berisi EDTA untuk diambil plasma darahnya, sementara sampel ke 3 dimasukkan ke dalam tabung mikrosentrifuge tanpa EDTA untuk diambil serumnya. Selanjutnya dilakukan sentrifugasi ketiga sampel darah tersebut untuk memisahkan plasma darah dan serum darah dengan sel darah. Untuk pemeriksaan TC digunakan secara enzimatik menggunakan Cholesterol High Performance reagent, dan untuk analisis ELISA menggunakan ELISA kit Lp-PLA₂, tube 15 ml, Tube 3ml, *Yellow tip*, *Blue tip* dan *Elisa reader*. Alat yang digunakan untuk pengukuran antropometri dan tanda

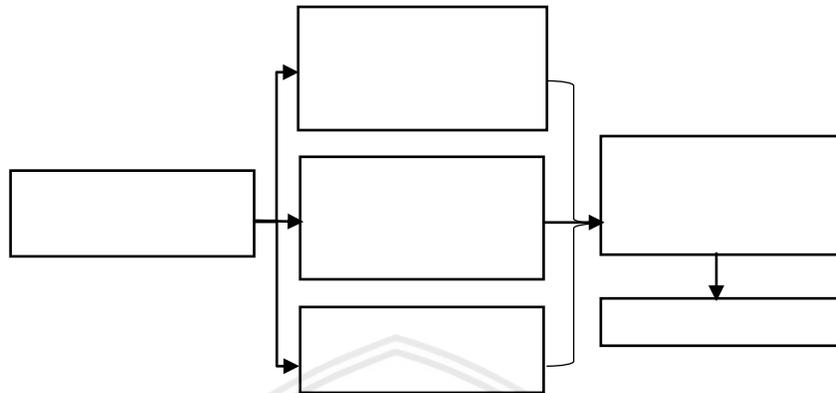
vital meliputi timbangan berat badan (injak), *mikrotoise* untuk mengukur tinggi badan serta tensi meter untuk mengukur tekanan darah, untuk bahan dan prosedur lengkap diantumkan pada lampiran 1,2 dan 3.

4.8 Teknik Analisa Data

Data kuantitatif di analisa deskriptif, factorial, inferensial dan path dengan program AMOS versi 20. Untuk analisis hasil penelitian akan digunakan program analisis statistic SPSS (*Statistical Product of Service Solution*). Data akan dianggap normal dan homogen apabila $p > 0.05$, lalu bisa dilanjutkan ke uji korelasi dan sebagainya. Langkah langkah yang dilakukan adalah sebagai berikut:

1. Uji normalitas dengan menggunakan *Kolmogrov smirnov Test* untuk memnentukan apakah penyeberan data normal atau tidak.
2. Uji Homogenitas dengan metode *Lavene Test*. Apabila 2 langkan ini mendapatkan nilai $P > 0.05$ maka peneliti dapat melanjutkan ke langkah selanjutnya.
3. Uji korelasi dengan cara *Spearman*, untuk mengetahui apakah terapat hubungan antara variable yang telah ditentukan.
4. Uji komparasi dengan cara *one way ANOVA > 2* kelompok dengan syarat sebaran data harus normal dan varian data harus homogen. Jika tidak homogen, digunakan metode *Kruskel Wallis*.
5. Uji koefisien regresi sederhana untuk mengetahui persamaan dari pengaruh peningkatan variabel bebas terhadap variabel tergantung.

4.9 Skema Penelitian



Gambar 4.1 Alur Penelitian



BAB 5

HASIL PENELITIAN DAN ANALISI DATA

Telah dilakukan penelitian pada 150 individu yang merupakan populasi dengan risiko aterosklerosis di Kebalen Wetan, Kota Malang. Dari penelitian didapatkan hasil persebaran karakteristik responden, kadar TC dan ekspresi Lp-PLA₂ dan dilakukan uji normalitas dan korelasi menggunakan SPSS.

5.1 Hasil Penelitian

5.1.1 Karakteristik Responden

Bersamaan dengan pengambilan darah sampel dilakukan pengisian kuesioner dan pengukuran antropometri serta tanda vital untuk mendukung pengelompokan risiko, di bawah ini adalah tabel prosentase karakteristik responden di tiap kelompok risiko.

Tabel 5.1 Karakteristik Responden

Risiko	RISK (prosentase)	TC (Total Cholesterol) (mg/dl)	Ekspresi Lp-PLA ₂ (ng/ml)
Jenis Kelamin			
Laki-laki	60%	182.1124	0.1000
Perempuan	40%	207.1967	0.0998
Uji Signifikansi (nilai P)	100%	0.016	0.643
Usia			
≤49 tahun	25%	41,2	0,994
50-69 tahun	61%	42	0,1012
70-89 tahun	14%	40,3	0,0986
Uji Korelasi (nilai P)	100%	0,232	0,024
Riwayat Merokok			
Perokok	41%	206.7742	0.0956
Bukan merokok	59%	182.1250	0.1030
Uji Signifikansi (nilai P)	100%	0.036	0.000
Kebiasaan Olahraga			
Olahraga	75%	186.5179	0.1021
Tidak Olahraga	25%	209.3947	0.0934
Uji Signifikansi (nilai P)	100%	0.007	0.000

IMT			
Underweight (<18,5)	7%	184.1818	0.1005
Normal (18,5-24,9)	50%	199.8767	0.0989
Overweight (25,0-29,9)	25%	191.0000	0.0980
Obese I (30,0-34,9)	11%	170.3529	0.1051
Obese II (35,0-39,9)	7%	188.7273	0.1046
Uji Signifikansi (nilai P)	100%	0.234	0.009
Tekanan darah Sistolik			
<120	26%	192.6154	0.0971
120-129	15%	168.3182	0.1076
130-139	10%	193.5333	0.0993
140-179	43%	200.7778	0.0997
≥180	6%	192.3133	0.0964
Uji Signifikansi (nilai P)	100%	0.070	0.026

= Uji Signifikansi dengan *Mann Whitney* atau *Kruskal Wallis*

Berdasarkan hasil tabel prosentasi dan korelasi di atas menunjukkan rerata TC paling tinggi pada jenis kelamin perempuan, perokok, responden yang tidak berolahraga, responden dengan kategori indeks masa tubuh termasuk normal, dan pada responden dengan tekanan darah rentan 140-179. Sedangkan nilai tertinggi pada rerata ekspresi Lp-PLA2 terdapat pada jenis kelamin laki-laki, bukan perokok, responden yang berolahraga, responden yang tergolong *Obese* kelas II, responden dengan tekanan darah sistolik 120-139. Untuk hasil rata-rata TC terendah didapati pada kelompok responden dengan tekanan darah rentan 120-129, sementara untuk rerata ekspresi Lp-PLA2 terendah terdapat pada responden yang tidak berolahraga dengan golongan responden yang merokok.

Pada hasil analisis hubungan karakteristik demografik responden terhadap TC (*Total Serum Cholesterol*) dengan Ekspresi Lp-PLA2 didapatkan jenis normalitas data yang berbeda-beda seperti yang dilampirkan pada lampiran 9, untuk data yang berdistribusi normal dan homogen maka digunakan *One Way*

Anova atau *Independent T-test*, sedangkan pada data tidak berdistribusi normal dan tidak homogen digunakan uji non paramerik *mann whitney* atau *Kruskal wallis*. Uji ini berfungsi untuk mengetahui adanya minimal 2 kelompok beda yang signifikan serta adanya hubungan antara karakteristik demografis dengan TC dan Lp-PLA2. Hasil analisis menunjukkan bahwa 10 dari 10 korelasi kadar TC dan ekspresi Lp-PLA2 terhadap karakteristik responden memiliki nilai homogen sehingga digunakan uji non parametrik. Pada hasil yang terdapat di lampiran 10 didapatkan 7 dari 10 parameter mempunyai nilai signifikan $p < 0,05$ sehingga meninterpretasikan antara karakter responden jenis kelamin, riwayat merokok, dan kebiasaan olahraga, memiliki hubungan dengan TC, sedangkan usia, kebiasaan olahraga, riwayat merokok, IMT, dan tekanan darah sistolik memiliki hubungan dengan ekspresi Lp-PLA2.

5.2 Pengujian Hubungan *Total Colesterol* dengan LP-PLA2

5.2.1 Analisis Data

Sebelum melakukan uji parametrik, data dari hasil penelitian harus memenuhi aturan dasar pengujian statistik yaitu kewajiban aturan normalitas data. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara dua variabel numerik-numerik sehingga pengujian yang sesuai adalah uji korelasi. Apabila data berdistribusi normal, maka uji korelasi yang digunakan adalah uji korelasi *Pearson* dilakukan dengan software SPSS versi 20.

5.2.2 Deskriptif Statistik

Berdasarkan lampiran 8, diperoleh rerata kadar TC sebesar 179.599 dengan standart deviasi sebesar 15,372. Konsentrasi TC terendah sebesar 117 dengan konsentrasi tertinggi mencapai 301. Untuk rerata konsentrasi Lp-PLA2 diperoleh sebesar 0.101271 dengan standart deviasi sebeasr 0,0094.

Konsentrasi Lp-PLA2 terendah sebesar 0,0831 dengan konsentrasi tertinggi mencapai 0,1381.

5.2.3 Uji Normalitas Data

Pada penelitian ini digunakan sampel lebih dari 50, jadi Uji normalitas yang digunakan adalah Kolmogorov-Smirnov, Berikut merupakan hasil uji normalitas dan korelasi data.

Hipotesis yang digunakan untuk uji asumsi ini adalah sebagai berikut:

- Ho : Data berdistribusi normal
- H1 : Data tidak berdistribusi normal

Dasar pengambilan keputusan (berdasarkan probabilitas (sig.2-tailed))

- Ho diterima jika Signifikansi > 0,05
- Ho ditolak jika Signifikansi < 0,05

Membandingkan signifikansi

Nilai signifikansi $0,004 < 0,05$, maka Ho ditolak

5.2.3 Pengujian Normalitas Data Total Colesterol dengan LP-PLA2

Pengujian kenormalan data *Total Colesterol* dengan LP-PLA2 dimaksudkan untuk mengetahui normal tidaknya data *Total Colesterol* dengan LP-PLA2. Pengujian kenormalan data dilakukan menggunakan *Kolmogorov Smirnov*, dengan kriteria apabila nilai probabilitas > *level of significance* (alpha = 5%) maka data tersebut dinyatakan normal. Hasil pengujian normalitas data *Total Colesterol* dengan LP-PLA2 dapat dilihat melalui tabel berikut :

	<i>Kolmogorov Smirnov</i>	Probabilitas
<i>Total Colesterol</i>	0.096	0.002
LP-PLA2	0.142	0.000

Berdasarkan tabel di atas dapat diketahui bahwa pengujian normalitas data *Total Colesterol* dengan LP-PLA2 menghasilkan statistik *Kolmogorov Smirnov* masing-masing sebesar 0.096 dan 0.142 dengan probabilitas sebesar 0.002 dan 0.000. Hal ini dapat diketahui bahwa pengujian normalitas data *Total Colesterol* dengan LP-PLA2 menghasilkan probabilitas $>$ α (5%), sehingga data *Total Colesterol* dengan LP-PLA2 dinyatakan normal.

5.2.4 Analisis Hubungan *Total Colesterol* dengan LP-PLA2 (*Spearman*)

Penjelasan interpretasi nilai koefisien korelasi

Semakin besar nilai signifikansi dari uji korelasi variabel, maka semakin tinggi korelasi yang dimiliki 2 variabel.

0	Tidak ada korelasi
0,00 – 0,25	Korelasi sangat lemah
0,25 – 0,50	Korelasi cukup
0,50 – 0,75	Korelasi kuat
0,75 – 0,99	Korelasi sangat kuat
1	Korelasi sempurna

Analisis hubungan antara variabel digunakan untuk mengetahui hubungan atau keterkaitan antar variabel, dalam hal ini adalah hubungan antara *Total Colesterol* dengan LP-PLA2. Kriteria pengujian menyebutkan apabila nilai signifikan *level of significance* $<$ nilai (α 5%) maka dinyatakan ada hubungan yang signifikan antara kedua variabel tersebut. Hasil analisis hubungan (keterkaitan) antar variabel kategori dapat dilihat melalui ringkasan dalam tabel berikut :

Hubungan		Koefisien	Probabilitas
Variabel 1	Variabel 2		
<i>Total Colesterol</i>	LP-PLA2	0.502	0.000

Berdasarkan tabel di atas diketahui bahwa hubungan antara antara *Total Colesterol* dengan LP-PLA2 menghasilkan nilai Koefisien sebesar 0.502. Hasil tersebut menunjukkan nilai Probabilitas (0.000) < *level of significance* (alpha ($\alpha=5\%$)). Dengan demikian dapat dinyatakan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara *Total Colesterol* dengan LP-PLA2.

Koefisien korelasi antara *Total Colesterol* dengan LP-PLA2 sebesar 0.502. Hal ini dapat dikatakan bahwa antara *Total Colesterol* dengan LP-PLA2 memiliki hubungan **Korelasi Kuat** dan positif (searah). Artinya semakin tinggi *Total Colesterol* maka LP-PLA2 akan semakin tinggi.

BAB 6

PEMBAHASAN

Bab ini akan membahas hasil dari penilitaian yang memiliki tujuan untuk mengetahui manfaat biomarker terbaru pada proses aterosklerosis yaitu dengan Lp-PLA₂. Secara khusus penelitian ini dilakukan untuk mengetahui apakah ada hubungan antara ekspresi Lp-PLA₂ dengan kadar TC pada populasi dengan risiko aterosklerosis. Sampel darah penelitian diambil dari populasi berisiko aterosklerosis di Kota Malang.

6.1 Ekspresi Lp-PLA₂ (*Lipoprotein-Associated Phospholipase A₂*) pada Populasi Risiko Aterosklerosis.

Lp-PLA₂ adalah enzim baru baru ini marak dibahas karena dapat digunakan sebagai biomarker baru untuk deteksi dini aterosklerosis pada penyakit jantung koroner (Vittos *et al.*, 2012), pada penelitian ini dibahas ekspresi Lp-PLA₂ pada populasi berisiko aterosklerosis di Kota Malang. Lp-PLA₂ sendiri merupakan golongan fosfolipid A₂ yang merupakan enzim peng-hidrolisis fosfolipid. Lp-PLA₂ sendiri akan diproduksi saat awal mula terjadinya pembentukan *foam cell* oleh makrofag dan pada saat lesi atau plak aterosklerosis dalam kapsul fibrosa yang akan mengalami *rupture (rupture prone lesion)* (Immanuel and Tjiptaningrum, 2010).

Pengukuran Lp-PLA₂ dapat dilakukan dengan 2 cara yaitu pengukuran massa dan pengukuran aktivitas. Pengukuran kadar Lp-PLA₂ diakukan dengan ELISA (*enzym linked immunosorbant assay*) dengan menggunakan antibodi monoklonal Lp-PLA₂. Untuk aktivitas dari Lp-PLA₂ diukur dengan *Radioimmunassay* yaitu Lp-PLA₂ yang

telah dilabel dengan radioaktif akan dihidrolisis oleh Lp-PLA2-AH, hasil dari penghitungan aktivitas Lp-PLA2 dinyatakan dalam *count per minute* (Cai *et al.*, 2013).

Aterosklerosis mempunyai patomekanisme yang multifaktorial serta bersifat progresif kronik, pada penelitian ini dilakukan analisis dari beberapa karakteristik demografis antara lain usia, jenis kelamin, riwayat merokok, dan indeks massa tubuh yang dapat mempengaruhi risiko dari mekanisme Aterosklerosis. Dari hasil pengukuran didapatkan rata-rata ekspresi Lp-PLA2 pada usia dengan rentang 50 tahun sampai 69 tahun memiliki rata-rata ekspresi Lp-PLA2 sebesar 0,1012 ng/mL dimana lebih tinggi dari usia kurang dari 49 tahun dan lebih dari 69 tahun, hal ini sesuai dengan teori Menurut *Vascular Disease Foundation* menyebutkan bahwa usia tua menjadi faktor utama terkena Aterosklerosis, karena paparan lama waktu paparan terhadap efek kumulatif penuaan pada vaskular dan faktor faktor aterogenik. Proses penuaan secara alami menyebabkan degenerasi sel endotel yang lebih rapuh, sel otot polos yang tidak elastis jauh berbeda dengan usia yang lebih muda. Rapuhnya vaskular akan meningkatkan resiko mudah pecahnya plak aterosklerosis yang mana diinduksi oleh Lp-PLA2, dengan rapuhnya vaskular maka kapsula fibrosa akan menipis dan mengekspresikan Lp-PLA2 untuk memperluas lesi aterosklerosis (Dong *et al.*, 2015), selain itu proses pembentukan *Fatty streak* pada Aterosklerosis muncul di aorta pada akhir dekade awal umur seseorang dan terdapat progresi pengerasan dari aterosklerosis pada sebagian besar arteri dengan bertambahnya umur (Ma'rufi and Rosita, 2014).

Apabila dilihat pada karakteristik jenis kelamin responden, hasil penelitian menunjukkan ekspresi Lp-PLA2 memiliki rata-rata tertinggi pada jenis

kelamin laki laki, hal ini sesuai dengan penelitian oleh Kelesoglu mengenai hubungan kadar testosteron laki-laki dengan Lp-PLA2, pada individu dengan kadar testosteron rendah memiliki level fibrinogen tertinggi, fibrinogen sendiri berhubungan positif dengan hs-CRP namun belum signifikan, pada penelitian selanjutnya individu yang memiliki kadar testosteron rendah memiliki kadar Ox-LDL dan Lp-PLA2 yang tinggi (Kelesoglu *et al.*, 2018), pada perempuan pre menopause akan lebih terlindungi dari risiko aterosklerosis karena memiliki *estrogen* yang bersifat *cardioprotective*. Namun, setelah menopause insidens penyakit yang berkaitan dengan aterosklerosis meningkat, dan bahkan pada usia tua prevalensinya melebihi laki-laki (Jackisch *et al.*, 2018)

Kebiasaan merokok dapat meningkatkan aktivitas dari ekspresi Lp-PLA2 karena proses sebelumnya yaitu peningkatan rangsangan stres oksidatif oleh nikotin dan katekolamin karena menurunnya tingkat oksigen karena inhalasi CO yang akan menyebabkan *endothel injury* dan mengubah kekuatan endothel (Kementrian Kesehatan RI, 2014), yang menginduksi meningkatnya kadar fibrinogen dan C-reactive protein yang meningkatkan sitokin pro-inflamasi sebagai awal terjadinya aterosklerosis (Cen *et al.*, 2015). Teori ini tidak sesuai dengan hasil data dimana tingkat Lp-PLA2 tertinggi dihasilkan pada kelompok bukan perokok setinggi 0.1030 ng/mL.

Rata-rata tertinggi konsentrasi Lp-PLA2 pada karakteristik yang dilihat dari Indeks Massa Tubuh (IMT) ada pada kategori Obese I dan Obese II dengan rata-rata 0.1051 ng/mL dan 0.1046 ng/mL secara berurutan. Hal ini berhubungan dengan penelitian sebelumnya oleh Jackisch *et. al* dijelaskan bahwa ikatan Lp-PLA2 dengan

sel adiposit pada populasi dengan *Obese* mengakibatkan induksi ox-LDL beredar di sirkulasi yang akan berpengaruh *on loop* terhadap peningkatan ekspresi Lp-PLA2 dan akan semakin meningkat apabila disertai dengan diabetes melitus tipe 2 (Jackisch *et al.*, 2018).

Aktivitas fisik seperti berolahraga dan melakukan kegiatan jasmani lainnya memiliki Lp-PLA2 yang cenderung lebih tinggi dibandingkan dengan responden yang tidak berolahraga sebesar 0.0934 ng/mL hal ini berkebalikan dengan teori oleh Adam Malik. Sedikit aktivitas fisik dapat memperburuk faktor risiko lainnya, seperti tinggi kolesterol dalam darah dan trigliserid, hipertensi, diabetes dan prediabetes, dan obesitas (Thompson *et al.*, 2003), yang termasuk prekursor terjadinya Aterosklerosis (Thompson *et al.*, 2003).

Tekanan darah sistolik yang tinggi memiliki pengaruh terhadap lapisan sel endotel dari vaskular, semakin tinggi tekanan darah sistolik maka semakin tinggi perlukaan dari *endothel* yang merupakan awal mula terjadinya Aterosklerosis. Pada hasil penelitian didapatkan responden dengan tekanan darah sistolik dibawah 120 mmHg memiliki tingkat Lp-PLA2 yang lebih rendah dibanding kelompok yang lain sebesar 0.0971 ng/mL. Hal ini sesuai dengan teori bahwa Hipertensi akan menyebabkan kerusakan pada endotel yang menyebabkan peningkatan tekanan hemodinamik pada endotel tersebut dan meningkatkan permeabilitas dinding arteri terhadap lipoprotein. Peningkatan konsentrasi Angiotensin II, meningkatkan inflamasi dan mempercepat terjadinya oksidasi LDL (Garg *et al.*, 2015).

Hasil dari penelitian menunjukkan bahwa 6 dari 7 kriteria responden memiliki hubungan dengan tingkat Lp-PLA2 hal ini dibuktikan dengan nilai signifikansi $P < 0,05$ yang mana berarti karakteristik responden memiliki hubungan dengan konsentrasi Lp-PLA2. Hal ini bisa membuktikan bahwa gaya hidup dan jenis kelamin serta usia bisa mempengaruhi konsentrasi Lp-PLA2 namun ada beberapa hasil yang tidak sesuai dengan teori teori sebelumnya ekspresi Lp-PLA2 sendiri tidak hanya dipengaruhi oleh hal yang diperiksa diatas namun banyak faktor lain yang mempengaruhi tinggi atau rendahnya tingkat Lp-PLA2. sehingga Lp-PLA2 memang berkorelasi sebagai marker untuk mengenali tingkat keparahan dari proses inflamasi pada vaskuler, namun beberapa karakteristik tidak dapat menjadi patokan mutlak dari proses terjadinya Aterosklerosis apabila dilihat satu persatu karena Aterosklerosis juga bersifat multifaktorial.

6.2 Kadar TC (*Total Serum Cholesterol*) pada Populasi Risiko Aterosklerosis

Kelainan metabolisme lipoprotein yang bermanifestasi dengan meningkatnya kadar TC merupakan dyslipidemia. Gangguan ini ditandai dengan meningkatnya total serum kolesterol, LDL dan penurunan konsentrasi HDL. Ketiga jenis lipoprotein ini berhubungan dalam proses aterosklerosis. Pembentukan lesi aterosklerosis diawali dengan adanya *shear* stress pada endotel yang menghasilkan endotel tidak intak lagi sehingga LDL terutama *small dense* LDL dapat dengan mudah masuk ke tunika intima, terlebih lagi apabila kadar kolesterol LDL di sirkulasi tinggi maka diperlukan HDL untuk reuptake kolesterol di sirkulasi agar bisa dikeluarkan. HDL sendiri berperan dalam proses *Reverse Cholesterol Transport* (RCT) sehingga HDL dapat meningkatkan pengangkutan kolesterol dari

jaringan untuk dikembalikan ke hepar dan diekskresikan lewat empedu. Kedua jenis lipoprotein ini berperan besar terhadap kadar TC tubuh. Oleh karena itu kadar LDL dan HDL yang tinggi berhubungan ketara dengan tingkat TC yang tinggi lalu meningkatkan kemungkinan dislipidemia yang akan mengarah ke penyakit jantung (Nurahmi *et al.*, 2006).

Pada hasil sampel darah dari subjek penelitian, didapatkan rerata dari TC sebesar 191.447 mg/dL dimana termasuk dalam rentan nilai normal dari TC secara keseluruhan. Terdapat beberapa faktor dari responden yang bisa mempengaruhi proses terjadinya penyakit aterosklerosis yaitu usia, riwayat merokok, IMT serat jenis kelamin. Dari hasil penelitian, kadar TC tertinggi dimiliki oleh responden yang tidak olahraga dan responden dengan kategori tekanan darah sistolik dalam rentan lebih 180. Sebesar 209.395 mg/dL dan 200.778 g/dL secara berurutan. Hipertensi berhubungan dengan abnormalitas lipid kolesterol total, dimana kehadiran dislipidemia meningkatkan risiko terjadinya hipertensi dan dengan demikian terjadi peningkatan risiko morbiditas dan mortalitas kardiovaskular. Kadar total kolesterol serum meningkat sesuai dengan peningkatan tekanan darah. Pada populasi dengan tingkat tekanan darah yang tinggi dengan kurang beraktivitas fisik mempunyai kecenderungan memiliki tingkat kolesterol yang tinggi (Nurahmi *et al.*, 2006).

Pada penelitian didapatkan pada karakteristik responden yang baik atau berarti sehat seperti Olahraga, tekanan darah sistolik normal antara rentan 120 sampai 129, dan bukan perokok memiliki kadar TC yang tinggi juga. Sehingga menandakan bahwa kadar TC dan karakteristik responden atau risiko aterosklerosis saling mempengaruhi satu sama lain, Hasil dari penelitian sudah sesuai dengan teori

yang ada dimana seharusnya kadar TC dapat menjadi *athero-distress* bagi tubuh, dari penelitian oleh El Khoudary disebutkan bahwa dengan peningkatan metabolisme dari lipoprotein TC. Peningkatan kadar kolesterol total dan LDL dalam darah akan memicu terbentuknya sel busa. Hal ini penting pada penelitian karena terbentuknya sel busa merupakan fase awal dari terjadinya aterosklerosis. Kolesterol yang beredar di darah dimana kolesterol tersebut akan menginduksi terjadinya dislipidemia yang dapat membuat plak aterosklerosis karena akumulasi kolesterol pada lumen pembuluh darah, sehingga semakin banyaknya TC maka akan semakin meningkatnya resiko dari Aterosklerosis (El Khoudary *et al.*, 2018).

Kelompok dengan diet aterogenik, akan meningkatkan kadar kolesterol dan selanjutnya akan meningkatkan jumlah sel busa. Dari pengukuran kadar kolesterol total didapatkan bahwa kelompok kontrol diet aterogenik lebih tinggi signifikan ($p \leq 0,05$) dibandingkan dengan kelompok kontrol diet normal. Hal ini menunjukkan bahwa diet aterogenik akan meningkatkan kadar kolesterol total dalam darah. Antara insidensi aterosklerosis dan konsentrasi TC terdapat korelasi positif (Feig, Feig and Dangas, 2016).

6.3 Korelasi Ekspresi Lp-PLA2 (*Lipoprotein-Associated Phospholipase A2*) dengan Kadar TC (*High Density Lipoprotein*) pada Populasi Risiko Aterosklerosis.

Lp-PLA2 merupakan enzim inflamasi yang spesifik pada pembuluh darah. Enzim ini banyak dihasilkan oleh sel-sel inflamasi seperti makrofag, limfosit dan sel busa pada plak arteri ketika arteri sedang mengalami inflamasi dan plak tersebut dalam keadaan rentan meluruh. Lp-PLA2 ini juga secara dominan ditemukan pada

inti aterosklerotik nekrosis yang rapuh dan kaya makrofag. Lp-PLA₂ menghidrolisis fosfolipid teroksidasi pada LDL yang terdapat di plak aterosklerosis, menghasilkan oxidized non-esterified free fatty acid (oxNEFA) dan lysophosphatidylcholine (lysoPC) yang dapat mengakibatkan inflamasi. Peningkatan Lp-PLA₂ sendiri berkorelasi dengan tingkat keparahan aterosklerosis, sedangkan lysoPC yang merupakan produk dari Lp-PLA₂ berkorelasi dengan adanya disfungsi endotel. Lp-PLA₂ merupakan pro-Aterosklerosis karena Lp-PLA₂ menstimulasi pro-inflamator dan pro-apoptotic mediator lemak lyso PC dan mengoksidasi asam lemak bebas dimana hal tersebut merupakan proses awal dari inti nekrosis pada aterosklerosis. Pada penelitian dengan metode DXMS Lp-PLA₂ sangat mudah berikatan dengan LDL maupun HDL (Li *et al.*, 2017), pada ikatan enzim ini dengan LDL biasanya akan menyebabkan elevasi dari PAF (*platelet aggregating factor*) sedangkan pada HDL ikatan dari Lp-PLA₂ ini menghasilkan PAF yang lebih rendah bahkan terdapat efek yang lain dari ikatan 2 substant tersebut (Immanuel and Tjiptaningrum, 2010)

Pada penelitian didapatkan hasil korelasi antara Lp-PLA₂ dengan TC berbanding lurus dan hasil ini sejajar dengan teori yang ada dimana apabila TC yang tinggi maka akan meningkatkan risiko aterosklerosis saat dibandingkan dengan variabel Lp-PLA₂ maka hasil menjadi signifikan, pada hasil penelitian didapatkan nilai koefisien korelasi $p=0.502$ dan bertanda positif dengan nilai signifikan $\alpha=0.000$. Nilai ini menunjukkan adanya pengaruh yang signifikan dengan kategori korelasi **Kuat** antara kadar TC dengan ekspresi Lp-PLA₂. Dimana hasil tersebut menggambarkan bila hasil berbanding lurus antara jumlah TC yang meningkat dan hasil Lp-PLA₂ juga

meningkat akan menimbulkan risiko tinggi terhadap aterosklerosis. Sehingga hasil dari penelitian sejalan dengan teori yang ada.

Pada hakikatnya tingkat TC yang tinggi akan meningkatkan risiko dari aterosklerosis, namun kadar TC dibawah rentan yang normal tidak selalu menghasilkan fungsi sebagai *atheroprotective*. Penelitian dari onat menggambarkan pada pasien dengan penyakit jantung koroner memiliki konsentrasi TC diantara rentan yang normal namun terdapat aktivitas inflamasi bila dibandingkan pada populasi sehat, hal ini mengindikasi bahwa terdapat faktor-faktor yang berbeda terhadap pembentukan plak arterosklerotik. Disfungsi produksi lipoprotein sering terjadi pada pasien *coronary artery disease* karena terdapat residu methionie pada apoA-I dan peningkatan apoC-III yang akan menginduksi oxidasi protein sehingga menimbulkan disfungsi pada lipoprotein, yang nantinya bila berikatan dengan Lp-PLA2 akan menimbulkan fungsi pro-inflamasi (Onat *et al.*, 2011).

Ikatan dari Lp-PLA2 dengan lipoprotein TC yang mengalami disfungsi juga akan meningkatkan risiko terbentuknya plak aterosklerosis. Menurut onat ikatan ini akan meningkatkan risiko terjadinya aterosklerosis walaupun kadar TC yang diperiksa dari sampel dibawah rentan normal < 200 mg/dL (Onat *et al.*, 2013).

Seperti yang sudah dijelaskan pada hubungan dari Lp-PLA2 dengan risiko aterosklerosis diatas dimana penghitungan dari Lp-PLA2 sendiri bermacam-macam untuk penghitungan yang digunakan dari penelitian ini adalah menggunakan penghitungan ekspresi menggunakan ELISA dimana kelebihan nya adalah peneliti dapat mengetahui jumlah konkrit dari massal Lp-PLA2 yang sekarang ada di tubuh sampel, namun kekurangan dari penghitungan ini adalah tidak dapat mengetahui

apakah jumlah yang ada tersebut adalah Lp-PLA2 bebas atau Lp-PLA2 yang sedang aktif bekerja. Untuk itu ada metode pengukuran lainnya yaitu penghitungan kualitatif dengan melihat aktivitas dari Lp-PLA2 itu sendiri, dari penelitian terbaru oleh Tselepis pada tahun 2016 menyatakan bahwa pengukuran aktivitas dengan *radioimmunoassay* dapat melihat Lp-PLA2 sedang berikatan dengan substansi apapun. Sehingga dapat mengetahui pengaruh pasti dari jenis ikatan Lp-PLA2 (Tselepis, 2016)

Dapat disimpulkan dari hasil penelitian di atas bahwa terdapat pengaruh signifikan antara TC dengan Lp-PLA2 dan berkorelasi Kuat.

6.4 Keterbatasan Penelitian

Terdapat beberapa faktor yang termasuk keterbatasan peneliti dalam melaksanakan penelitian mengenai korelasi konsentrasi Lp-PLA2 dengan kadar TC diantaranya tidak terlalu banyaknya jumlah sampel dan kontrol variabel berpengaruh lainnya pada populasi risiko aterosklerosis sehingga membatasi kekuatan dari studi statistik.

BAB 7

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan analisa statistik yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa :

1. Terdapat korelasi yang berbanding lurus antara konsentrasi Lp-PLA2 dengan kadar TC pada populasi aterosklerosis. Peningkatan kadar TC bersamaan dengan meningkatnya ekspresi Lp-PLA2. Pengukuran dengan menggunakan ekspresi signifikan untuk menjadi marker inflamasi dalam proses terjadinya aterosklerosis.
2. Terdapat hubungan antara konsentrasi Lp-PLA2 populasi aterosklerosis. Peningkatan kadar Lp-PLA2 meningkatkan risiko terjadinya penyakit aterosklerosis.
3. Terdapat hubungan antara konsentrasi TC populasi aterosklerosis. Peningkatan kadar TC meningkatkan ke risiko terjadinya penyakit aterosklerosis.

7.2 Saran

Berikut saran-saran peneliti untuk perbaikan di masa mendatang, yakni:

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang ekspresi Lp-PLA2 dengan kontrol variabel berpengaruh yang lain, sehingga korelasi yang dihasilkan lebih konkrit.

2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai perbedaan kadar Lp-PLA2 dan aktivitas Lp-PLA2 dalam proses inflamasi pada terjadinya aterosklerosis.



DAFTAR PUSTAKA

1. Bandeali, S. and Farmer, J. (2012) 'High-density lipoprotein and atherosclerosis: The role of antioxidant activity', *Current Atherosclerosis Reports*, 14(2), pp. 101–107. doi: 10.1007/s11883-012-0235-2.
2. Brown, R. A. *et al.* (2017) 'Current Understanding of Atherogenesis', *American Journal of Medicine*. Elsevier Ltd, 130(3), pp. 268–282. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.10.022.
3. Cai, A. *et al.* (2013) 'Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA-2): A novel and promising biomarker for cardiovascular risks assessment', *Disease Markers*, 34(5), pp. 323–331. doi: 10.3233/DMA-130976.
4. Calabresi, L. *et al.* (2015) 'HDL and atherosclerosis: Insights from inherited HDL disorders', *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids*. Elsevier B.V., 1851(1), pp. 13–18. doi: 10.1016/j.bbalip.2014.07.015.
5. Caslake, M. J., Packard, C. J. and Lp-pla, L. A. (2005) 'Lipoprotein-associated phospholipase A 2 as a biomarker for coronary disease and stroke', 2(10), pp. 529–535. doi: 10.1038/ncpcardio0321.
6. Cen, J.-M. *et al.* (2015) 'Study on the correlation between the concentration of plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 and coronary heart disease', *Chronic Diseases and Translational Medicine*. Elsevier Ltd, 1(2), pp. 105–109. doi: 10.1016/j.cdtm.2015.02.009.
7. Dong, L. *et al.* (2015) 'Lipoprotein-associated Phospholipase A2 is Associated with Angiographic Coronary Artery Disease and Coronary Artery

Risk Factors in the Elderly *', *International Journal of Gerontology*. Elsevier Taiwan LLC., 9(2), pp. 82–86. doi: 10.1016/j.ijge.2015.05.005.

8. Falk, E. (2006) '(2m) Pathogenesis of Atherosclerosis', *Journal of the American College of Cardiology*, 47(8), pp. C7-12. doi: 10.1016/j.jacc.2005.09.068.
9. Feig, J. E., Feig, J. L. and Dargas, G. D. (2016) 'The role of HDL in plaque stabilization and regression: Basic mechanisms and clinical implications', *Coronary Artery Disease*, 27(7), pp. 592–603. doi: 10.1097/MCA.0000000000000408.
10. Fernández-Friera, L. *et al.* (2017) 'Normal LDL-Cholesterol Levels Are Associated With Subclinical Atherosclerosis in the Absence of Risk Factors', *Journal of the American College of Cardiology*, 70(24), pp. 2979–2991. doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.024.
11. Franklin, S. S. and Wong, N. D. (2013) 'Hypertension and cardiovascular disease: Contributions of the Framingham Heart Study', *Global Heart*. World Heart Federation (Geneva), 8(1), pp. 49–57. doi: 10.1016/j.gheart.2012.12.004.
12. Garg, P. K. *et al.* (2015) 'Lipoprotein-associated phospholipase A 2 and risk of incident cardiovascular disease in a multi-ethnic cohort: The multi ethnic study of atherosclerosis', *Atherosclerosis*. Elsevier Ltd, 241(1), pp. 176–182. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.006.
13. Hoeg, J. M. (1998) *Lipoproteins and atherogenesis*, *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. doi: 10.1016/S0889-8529(05)70026-8.

14. Immanuel, S. and Tjiptaningrum, A. (2010a) 'Lipoprotein-Associated Petanda Penyakit Jantung Koroner', 2.
15. Immanuel, S. and Tjiptaningrum, A. (2010b) 'Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 (Lp-PLA2) sebagai Petanda Penyakit Jantung Koroner', *Maj Kedokt Indon*, 60(1), pp. 32–39.
16. Jackisch, L. *et al.* (2018) 'Differential expression of Lp-PLA2 in obesity and type 2 diabetes and the influence of lipids', *Diabetologia*. *Diabetologia*, 61(5), pp. 1155–1166. doi: 10.1007/s00125-018-4558-6.
17. Kelesoglu, M. *et al.* (2018) 'The relationship between lipoprotein-associated phospholipase A2 with cardiovascular risk factors in testosterone deficiency', *Türk Üroloji Dergisi/Turkish Journal of Urology*, 44(2), pp. 103–108. doi: 10.5152/tud.2017.30633.
18. Kemenkes RI (2014) 'Info Datin', *Kemenkes Ri*, 109(1), pp. 5–10. doi: 10.1017/CBO9781107415324.004.
19. Kementrian Kesehatan RI (2014) 'Pusat Data Informasi Kementrian Kesehatan RI Hipertensi', *Health Education & Behavior*, 2(4), pp. 328–335. doi: 10.1177/109019817400200403.
20. El Khoudary, S. R. *et al.* (2018) 'HDL (High-Density Lipoprotein) Metrics and Atherosclerotic Risk in Women', *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, p. ATVBAHA.118.311017. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311017.
21. Kim, N., Park, Y. and Lee, B. H. (2015) 'Effects of community-based virtual reality treadmill training on balance ability in patients with chronic stroke', 27(3), pp. 655–658. doi: 10.1589/jpts.27.655.

22. Li, D. *et al.* (2017) 'Lipoprotein-associated phospholipase A2 in coronary heart disease: Review and meta-analysis', *Clinica Chimica Acta*. Elsevier B.V., 465, pp. 22–29. doi: 10.1016/j.cca.2016.12.006.
23. Lomas, C. and Vera, M. (2012) 'Bibliotecas escolares y planes de lectura', *Textos de didáctica de la lengua y la literatura*, (60), pp. 7–12. doi: 10.5543/tkda.2012.55490.
24. Ma'rufi and Rosita (2014) 'Hubungan dislipidemia dan kejadian penyakit jantung koroner', *Jkki*, 6(1), pp. 1–7.
25. Miller, M. (2009) 'Dyslipidemia and cardiovascular risk: The importance of early prevention', *Qjm*, 102(9), pp. 657–667. doi: 10.1093/qjmed/hcp065.
26. Nurahmi *et al.* (2006) 'Nilai Small Dense LDL Remaja dan Kaitannya dengan Lipid Lainnya (The Value of sdLDL of Youngsters and Its Correlation with Other Lipids)', *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*, 13(123), pp. 17–19.
27. Onat, A. *et al.* (2011) 'Dual activity of serum lipoprotein-associated phospholipase A2 yielding positive and inverse associations with cardiometabolic risk', *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 49(8), pp. 1349–1357. doi: 10.1515/CCLM.2011.110.
28. Onat, A. *et al.* (2013) 'HDL disfonksiyonunun temelindeki lipoprotein(a)'ni apolipoprotein A-I'e agregasyonu major bir koroner risk faktörüdür', *Anadolu Kardiyoloji Dergisi*, 13(6), pp. 543–551. doi: 10.5152/akd.2013.175.
29. RISKESDAS (2013) 'Penyakit yang ditularkan melalui udara', *Jakarta: Badan*

Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan Republik Indonesia, (Penyakit Menular), p. 103. doi: 10.1007/s13398-014-0173-7.2.

30. Steen, D. L. and O'Donoghue, M. L. (2013) 'Lp-PLA2 Inhibitors for the Reduction of Cardiovascular Events', *Cardiology and Therapy*, 2(2), pp. 125–134. doi: 10.1007/s40119-013-0022-3.
31. Tellis, C. C. and Tselepis, A. D. (2014) 'Pathophysiological role and clinical significance of lipoprotein-associated phospholipase A(2) (Lp-PLA(2)) bound to LDL and HDL.', *Current pharmaceutical design*, 20(40), pp. 6256–6269. doi: 10.2174/1381612820666140622200916.
32. Thompson, P. D. *et al.* (2003) 'Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: A statement from the council on clinical cardiology (subcommittee on exercise, rehabilitation, and prevention) and the council on nutrition, physical', *Circulation*, 107(24), pp. 3109–3116. doi: 10.1161/01.CIR.0000075572.40158.77.
33. Tselepis, A. D. (2016) 'Oxidized phospholipids and lipoprotein-associated phospholipase A2 as important determinants of Lp(a) functionality and pathophysiological role', *Journal of Biomedical Research*, 32(1), pp. 13–22. doi: 10.7555/JBR.31.20160009.
34. Villard, E. F. and Guerin, M. (2013) *Reverse Cholesterol Transport in HDL Metabolism: Modulation of Structural and Functional Features of HDL Particles*, *The HDL Handbook: Biological Functions and Clinical Implications: Second Edition*. doi: 10.1016/B978-0-12-407867-3.00004-4.
35. Vittos, O. *et al.* (2012) 'Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2):

A review of its role and significance as a cardiovascular biomarker', *Biomarkers*, 17(4), pp. 289–302. doi: 10.3109/1354750X.2012.664170.

36. Wang, H. *et al.* (2015) *Atherosclerosis: Risks, Mechanisms, and Therapies*, *Atherosclerosis: Risks, Mechanisms, and Therapies*. doi: 10.1002/9781118828533.
37. Weber, C. and Noels, H. (2011) 'Atherosclerosis : current pathogenesis and therapeutic options', *Nature Medicine*. Nature Publishing Group, 17(11), pp. 1410–1422. doi: 10.1038/nm.2538.
38. World Health Organization (2016) 'WHO _ Cardiovascular diseases (CVDs)', *Cardiovascular diseases (CVDs)*. doi: 10.1053/jpon.2001.26875.
39. Ylaherttua, S. (1996) 'Pathogenesis of atherosclerosis', *Maturitas*. Elsevier Ltd, 23, pp. S47–S49. doi: 10.1016/S0378-5122(96)90014-6.