ANALISIS KORELASI KADAR LP-PLA2 (*LIPOPROTEIN-ASSOCIATED PHOSPHOLIPASE A2)* DENGAN KADAR TG (TRIGLISERIDA) PADA POPULASI RISIKO ATEROSKLEROSIS BERDASARKAN *FRAMINGHAM RISK SCORE*

TUGAS AKHIR

Untuk Memenuhi Persyaratan

Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran

Oleh :

Fadillah Putri Ramadhanty

155070101111058

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

2018

DAFTAR ISI

Halaman

Judul ..... **i**

Halaman Pengesahan ..... **ii**

Pernyataan Keaslian Tulisan ..... **iii**

Kata Pengantar ..... **iv**

Abstrak ..... **v**

Abstract ..... **vi**

Daftar Isi ..... **vii**

Daftar Tabel ..... **xiii**

Daftar Gambar ..... **xiv**

Daftar Lampiran ..... **xv**

Daftar Singkatan ..... **xvi**

BAB 1 PENDAHULUAN **1**

1.1 Latar Belakang 1

1.2 Rumusan Masalah 5

1.3 Tujuan Penelitian 5

1.3.1 Tujuan Umum 5

1.3.2 Tujuan Khusus 5

1.4 Manfaat Penelitian 6

1.4.1 Manfaat Teoritis 6

1.4.2 Manfaat Praktis 6

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA 7

2.1 Aterosklerosis 7

2.1.1 Epidemiologi Aterosklerosis 9

2.1.2 Faktor Risiko Atersklerosis 10

2.1.2.1 Faktor Risiko yang Dapat Dimodifikasi 11

2.1.2.2 Faktor Risiko yang Tidak Dapat Dimodifikasi 14

2.2 Framingham Risk Score 14

2.3 Patogenesis Aterosklerosis 19

2.3.1 Peran TG pada Aterosklerosis 22

2.3.2 Peran Lp-PLA2 pada Aterosklerosis 29

2.4 Hubungan antara TG dengan Lp-PLA2 30

BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN 34

3.1 Kerangka Konsep 34

3.2 Penjelasan Kerangka Konsep 35

3.3 Hipotesis Penelitian 36

BAB 4 METODE PENELITIAN 37

4.1 Rancangan Penelitian..... 37

4.2 Populasi dan Sampel..... 37

4.3 Kriteria Inklusi 37

4.4 Kriteria Eksklusi 38

4.5 Lokasi dan Waktu Penelitan 38

4.6 Variabel Penelitian 38

4.6.1 Klasifikasi Variabel Penelitian 38

4.6.2 Bahan dan Alat Penelitian 38

4.7 Bahan dan Alat 38

4.8 Definisi Istilah/Operasional 38

4.9 Teknik Analisis Data 38

4.10 Prosedur Penelitian 40

4.11 Alur Penelitian..... 40

BAB 5 HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA..... 41

5.1 Hasil Penelitian 41

5.1.1 Karakteristik Responden 41

5.1.2 Data Kadar Lp-PLA2 43

5.1.3 Data Kadar Trigliserida 44

5.2 Analisis Data 44

5.2.1 Deskriptif Statistik 44

5.2.2 Analisis Data 46

5.2.3 Uji Korelasi 47

BAB 6 PEMBAHASAN 48

6.1 Kadar Lp-PLA2 (*Lipoprotein-Associated Phospholipase A2*) pada Populasi Risiko Aterosklerosis Berdasarkan *Framingham Risk Score* 48

6.2 Kadar TG (Trigliserida) pada Populasi Risiko Aterosklerosis Berdasarkan *Framingham Risk Score* 54

6.3 Korelasi Kadar Lp-PLA2 (*Lipoprotein-Associated Phospholipase A2*) dengan Kadar TG (Trigliserida) pada Populasi Risiko Aterosklerosis Berdasarkan *Framingham Risk Score* 57

BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN 61

7.1 Kesimpulan 61

7.2 Saran 61

DAFTAR PUSTAKA 62

LAMPIRAN 72

HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

ANALISIS KORELASI KADAR LP-PLA2 (*LIPOPROTEIN-ASSOCIATED PHOSPHOLIPASE A2*) DENGAN KADAR TG (TRIGLISERIDA) PADA POPULASI RISIKO ATEROSKLEROSIS BERDASARKAN *FRAMINGHAM RISK SCORE*

Oleh :

Fadillah Putri Ramadhanty

155070101111058

Telah diuji pada :

Hari : Rabu

Tanggal : 21 November 2018

Dan dinyatakan lulus oleh:

Penguji-I

Dr. dr. Rr. Tinny Endang Hernowati, Sp.PK (K)
NIP 195212251980022001

Pembimbing-I/Penguji-II,

Dr. Titin Andri Wihastuti, S.Kp, M.Kes.
NIP 197702262031220 01

Pembimbing-II/Penguji-III,

dr. Asri Prameswari, Sp.PD.
NIP 201609850622 2001

Mengetahui,
Kepala Program Studi Sarjana Kedokteran

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

Universitas Brawijaya

ABSTRAK

Ramadhanty, Fadillah P. 2018. **Analisis Korelasi Kadar Lp-PLA2 (Lipoprotein-Associated Phospholipase A2) dengan Kadar TG (Trigliserida) pada Populasi Risiko Aterosklerosis berdasarkan *Framingham Risk Score***.Tugas akhir, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) Dr. Titin Andri Wihastuti, S.Kep., M.Kes., (2) dr. Asri Prameswari, Sp.PD.

Aterosklerosis merupakan radang kronik pada arteri yang mengakibatkan gejala-gejala penyakit pada jantung dan menjadi masalah utama terhadap morbiditas PKV (penyakit kardiovaskular). Faktor risiko aterosklerosis saat ini dapat dinilai dengan *Framingham risk score* (FRS). Peningkatan trigliserida merupakan salah satu faktor risiko aterosklerosis karena dapat meningkatkan kadar LDL. Lp-PLA2 adalan enzim yang menghidrolisis oxLDL dari hidrolisis LDL. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis korelasi antara kadar Lp-PLA2 dengan trigliserida pada populasi risiko aterosklerosis berdasarkan Framingham. Subjek penelitian berasal dari populasi risiko aterosklerosis seperti usia tua, perokok, obesitas, dan hipertensi, lalu dikelompokkan berdasar Framingham *Risk Score* menjadi kelompok *low risk, intermediate risk,* dan *high risk.* Selanjutnya diukur kadar Lp-PLA2 dengan metode ELISA dan trigliserida dengan spektrofotometri dari darah vena subjek. Setiap kelompok dilakukan uji normalitas dengan *Kolmogrov smirnov Test* dan analisis korelasi antar variabel dengan uji *Pearson.* Hasil penelitian menunjukkan korelasi kadar Lp-PLA2 dengan dengan kadar trigliserida pada seluruh kelompok risiko adalah tidak signifikan ($p>0.05$), sehingga dapat disimpulkan bahwa kadar Lp-PLA2 dengan kadar trigliserida tidak berkorelasi.

Kata kunci: Aterosklerosis, Lp-PLA2, Trigliserida, *Framingham Risk Score*

ABSTRACT

Ramadhanty, Fadillah P. 2018. **Analisis Korelasi Kadar Lp-PLA2 (Lipoprotein-Associated Phospholipase A2) dengan Kadar TG (Trigliserida) pada Populasi Risiko Aterosklerosis berdasarkan *Framingham Risk Score*.** Final Assignment, Medical Program, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Supervisors: (1) Dr. Titin Andri Wihastuti, S.Kep., M.Kes., (2) dr. Asri Prameswari, Sp.PD.

Aterosklerosis is a chronic inflammation of the arteries that connects the symptoms of Cardiovascular disease. Risk factors for aterosklerosis can now be assesed with the Framingham risk score (FRS). High triglycerides is a factor of aterosklerosis because it can increase LDL levels. Lp-PLA2 is an enzyme that hydrolyzes oxLDL from LDL hydrolysis. This study aimed to analyze the levels of Lp-PLA2 with triglycerides in the population at risk of aterosklerosis after Framingham. Research conducted on parents, the elderly, obesity, and hypertension, blamed on the Framingham Risk Score became a group of *low risk*, moderate risk, and *high risk*. Then the Lp-PLA2 levels were measured by the ELISA method and triglycerides by spectrophotometry from the subject's venous blood. Each group performed a normality test with Kolmogrov Smirnov Test and analysis of the influence of variables with Pearson variables. The results showed that Lp-PLA2 levels with triglyceride levels in all groups were not significant ($p > 0.05$), so it can be concluded that the levels of Lp-PLA2 with triglyceride levels were not correlated.

Keywords: Aterosklerosis, Lp-PLA2, Triglyceride, Framingham Risk Score

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit kardiovaskuler adalah penyakit pada jantung dan pembuluh darah, dimana terdapat gangguan sistemik yang mengakibatkan penyempitan pada pembuluh darah, sehingga timbul gejala nyeri dada atau gejala lain akibat gangguan jantung (World Health Organization, 2017). Pada *World Heart Day 2017* dinyatakan bahwa penyakit kardiovaskular merenggut nyawa sebanyak 17,7 juta orang per tahunnya, dan merupakan 31% dari penyebab kematian di dunia. Di Indonesia, berdasarkan data Riskesdas 2013, prevalensi penyakit jantung koroner sebesar 0,5% atau diperkirakan sekitar 883.447 orang, dimana Jawa Barat menempati peringkat tertinggi untuk jumlah penderita penyakit jantung koroner (Kementerian Kesehatan RI, 2013). Kematian akibat penyakit kardiovaskular diperkirakan akan terus meningkat mencapai 23,3 juta pada tahun 2030 (Kementerian Kesehatan RI, 2014). Hipertensi merupakan salah satu faktor risiko aterosklerosis yang dapat dimodifikasi (Farmer, 2007). Selama berturut-turut, dari tahun 2012 sampai 2014, di Malang, hipertensi primer menempati peringkat kedua dari sepuluh besar penyakit. Pada tahun 2013 prevalensi penderita hipertensi primer mencapai 50.612 kasus dan pada tahun 2014 mencapai 58.046 kasus (Dinas Kesehatan Kota Malang, 2014).

Penyakit kardiovaskular (PKV), terutama PJK (Penyakit Jantung Koroner) merupakan penyebab kematian utama di negara berkembang, dimana sebelumnya ialah penyakit menular. Tiga faktor utama PKV yaitu, kadar kolesterol total di plasma, riwayat hipertensi, dan kebiasaan merokok.

Hiperkolesterolemia mendapat posisi terpenting dalam tiga faktor PKV, dikarenakan dapat menyebabkan aterosklerosis (Hatma, 2012). Aterosklerosis merupakan kondisi radang kronik pada arteri yang dapat mengakibatkan gejala-gejala penyakit pada jantung seperti infark miokard dan stroke, dapat berupa ruptur atau erosi. Kondisi radang kronik inilah yang menyebabkan aterosklerosis menjadi risiko besar untuk PKV. Namun, penyebab pasti dari aterosklerosis ini masih belum dapat dijelaskan. Berbagai kondisi seperti gaya hidup, lingkungan, pola makan kurang serat, hipertensi, tingginya kadar trigliserida, LDL, dan rendahnya HDL, dapat mempengaruhi kejadian penyakit ini. Kondisi ini dinamakan faktor risiko yang dimana dapat meningkatkan kejadian aterosklerosis dengan memberikan kerusakan pada pembuluh darah.

Beberapa faktor risiko aterosklerosis tersebut, saat ini dapat dinilai dengan *Framingham risk score. Framingham risk score* adalah hasil dari *Framingham Heart Study* yang dimulai pada tahun 1948 oleh pelayanan kesehatan umum United States, yang sekarang menjadi *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI) dari *National Institutes of Health* (NIH). Dengan adanya studi ini, sekarang telah banyak pengobatan dan penelitian yang dapat dikembangkan dengan mencegah dan mengatasi risiko penyakit jantung kardiovaskular terutama yang dapat dimodifikasi (*National Institutes of Health*, 2017).

Framingham risk score menilai kejadian penyakit jantung seperti infark miokard, angina, stroke iskemik, stroke hemoragik, *transient ischemic attack* (TIA), *peripheral artery disease*, dan gagal jantung. Penilaian ini memprediksi kejadian penyakit tersebut dalam kurun waktu 10 tahun ke depan atau yang disebut *10-year risk prediction*. Alat ini dirancang untuk orang berumur diatas 20

tahun tanpa mengetahui penyakit jantung dan tidak memiliki diabetes. Parameter yang digunakan dalam penilaian risiko adalah, umur, adanya diabetes atau tidak, merokok, apakah ada riwayat hipertensi jika iya apakah sedang dalam pengobatan atau tidak, total kolesterol, HDL, dan BMI. Setelah penilaian, hasil dari tiap individu akan dikelompokkan menjadi tiga yaitu, kategori *low risk*, kategori *intermediate risk*, dan kategori *high risk*. Pada kategori *low risk* menandakan bahwa pada sepuluh tahun mendatang risiko individu tersebut akan terkena serangan jantung adalah kurang dari 10%, pada *intermediate risk*, risikonya adalah 10-20% dan pada kategori *high risk* risikonya lebih dari 20% (*Cleveland Clinic*, 2011).

Peningkatan kadar trigliserida merupakan salah satu risiko aterosklerosis. Kadar trigliserida yang tinggi merupakan penanda untuk beberapa jenis lipoprotein yang aterogenik. Meskipun kadar LDL dalam darah rendah, namun hipertrigliserida dapat menjadi risiko signifikan untuk PKV. Seperti dalam banyak kasus, walaupun seseorang dalam pengobatan untuk menurunkan LDL, namun tetap dalam risiko tinggi PKV karena hipertrigliserida juga berkontribusi secara independen dalam aterosklerosis (Sacks, 2012).

Trigliserida (TG) adalah salah satu jenis lemak yang dapat diperoleh baik dari makanan maupun dibentuk di dalam tubuh (*American Heart Association*, 2015). Walaupun TG sendiri tidak berdampak langsung secara aterogenik, namun penting dalam biomarker untuk menentukan pasien berisiko PKV. Hal ini dikarenakan TG masih berhubungan dengan substansi aterogenik dan apo C-III yang merupakan protein proinflamasi dan proaterogenik pada semua plasma lipoprotein. Beberapa lipoprotein yang kaya akan trigliserida atau juga yang disebut TRLs (triglyceride-rich lipoproteins) seperti VLDL, VLDL *remnant*, CM

remnant dapat menginduksi aterogenesis. Spesies TRL *remnant* tersebut merupakan hasil hidrolisis parsial oleh LPL (lipoprotein lipase) dari TRLs hepar dan usus yang telah mengambil kolesterol ester dari HDL melalui kolesterol ester transfer protein. Selanjutnya, *remnant* yang kaya akan kolesterol ini menginduksi akumulasi di endotel dan bersama makrofag membentuk sel busa. Sel busa inilah yang membentuk *fatty streak*, prekusor dari plak aterosklerosis (Sacks, 2012).

Pada pembentukan fatty streak dimulai dari infiltrasi LDL yang masuk ke dinding endotel. Saat LDL masuk ke dinding endotel, LDL teroksidasi menjadi oxLDL (*Oxidized Low-density Lipoprotein)*. OxLDL lalu dihidrolisis oleh menjadi Lyso-PC dan *oxidized non-esterified fatty acids* (oxNEFAs) oleh suatu enzim yaitu Lp-PLA2. Lp-PLA 2 merupakan suatu enzim phospholipase A2 yang berfungsi untuk meningkatkan aktivitas inflamasi, oksidasi, pada pembentukan plak aterosklerosis. Terdapat dua jenis Lp-PLA2. Lp-PLA2 yang beredar di sistem sirkulasi atau disebut *secreted* Lp-PLA2 dan Lp-PLA2 yang berada di dalam plak aterosklerosis. Lyso-PC (*Lysophosphatidylcholine*) dan oxNEFAs yang merupakan hasil hidrolisis oxLDL memicu peningkatan leukosit, sitokin pro inflamasi, meningkatkan oksidasi, dan memperluas *necroting lipid core*, dimana hal-hal tersebut meningkatkan aterogenesis (Davies, et.al, 2015).

Lp-PLA2 merupakan marker yang saat ini sering diteliti dalam kesensitifan dan keefektifan nya terhadap penilaian risiko aterosklerosis. Awalnya, Lp-PLA2 dipercayai dapat mengurangi kejadian aterosklerosis karena memiliki peran anti inflamasi, namun saat ini banyak hasil penelitian yang membuktikan bahwa baik kadar maupun aktivitas Lp-PLA2 meningkat pada aterosklerosis. Oleh karena itu, Berdasarkan penjelasan di atas, diperlukannya

penelitian lebih lanjut tentang korelasi kadar Lp-PLA2 dengan kadar trigliserida pada populasi risiko aterosklerosis. Meskipun sudah ada beberapa penelitian tentang korelasi ini, namun belum penelitian ini lebih mengamati pada populasi dengan risiko aterosklerosis *berdasarkan Framingham Risk Score*, di kota Malang.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana kadar Lp-PLA2 (*Lipoprotein Associated Phospholipase A2)* pada populasi risiko aterosklerosis berdasarkan *Framingham Risk Score*?
2. Bagaimana kadar TG (trigliserida) pada populasi risiko aterosklerosis berdasarkan *Framingham Risk Score*?
3. Apakah ada korelasi antara kadar Lp-PLA2 (*Lipoprotein Associated Phospholipase A2)* dengan kadar TG (trigliserida) pada populasi risiko aterosklerosis berdasarkan *Framingham Risk Score*?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui korelasi antara kadar Lp-PLA2 (*Lipoprotein Associated Phospholipase A2)* dengan kadar TG (trigliserida) pada populasi risiko aterosklerosis *berdasarkan Framingham Risk Score*.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis kadar Lp-PLA2 (*Lipoprotein Associated Phospholipase A2)* pada populasi risiko aterosklerosis berdasarkan *Framingham Risk Score*.
2. Menganalisis kadar TG (trigliserida) pada populasi risiko aterosklerosis berdasarkan *Framingham Risk Score*

3. Menganalisis korelasi kadar Lp-PLA2 (*Lipoprotein Associated Phospholipase A2)* dan kadar TG (trigliserida) pada populasi risiko aterosklerosis berdasarkan *Framingham Risk Score*.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Dapat dijadikan sebagai dasar teori untuk pengembangan ilmu pengetahuan sekaligus untuk pengembangan penelitian selanjutnya tentang aterosklerosis serta peran TG (trigliserida) dan Lp-PLA2 (*Lipoprotein Associated Phospholipase A2)* dalam aterosklerosis.

1.4.2 Manfaat Praktis

Mengetahui biomarker spesifik pada aterosklerosis, sehingga dapat dijadikan sebagai bahan pertimbangan dan pengembangan untuk pencegahan, diagnosis, maupun pengobatan aterosklerosis.

BAB 2

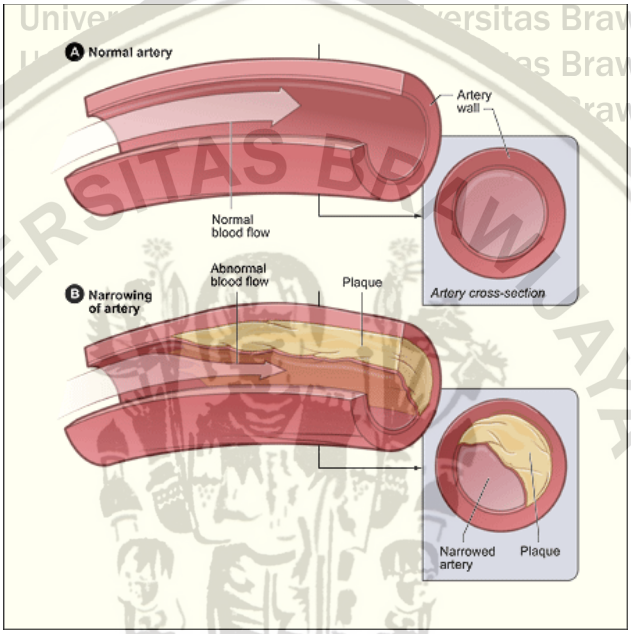
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Aterosklerosis

Aterosklerosis adalah lesi pada pembuluh darah atau yang disebut bercak ateroma, dimana bercak ini akan tumbuh ke dalam dan menyumbat pembuluh darah. Menurut AHA (*American Heart Association)*, aterosklerosis adalah suatu masalah besar dimana terdapat deposit lemak yang menyumbat arteri yang disebut plak. Plak ini terbentuk dari kolesterol, substansi lemak, sisa produk-produk seluler, kalsium, dan fibrin (*American Heart Association,* 2017). Lesi ini dapat diakibatkan oleh penumpukan lemak, kolesterol, kalsium, dan bahan lain yang ada di pembuluh darah. Sumbatan semakin lama akan membesar dan mempersempit jalur pembuluh darah, sehingga aliran darah yang berfungsi untuk membawa oksigen dan asupan nutrisi bagi organ tujuan terhambat. Terdapat dua mekanisme dimana lesi dapat menyumbat arteri, pertama, bagian dari plak akan pecah dan mengikuti aliran darah sampai menyumbat bagian arteri. Kedua, pembekuan akan terbentuk pada plak sehingga menyumbat arteri (*National Heart, Lung, and Blood Institute*, 2017).

Pada organ tertentu dapat berakibat fatal, salah satunya adalah jantung. Ketika aliran darah ke jantung terhambat, maka dapat menimbulkan gagal jantung yang berujung ke kematian. Tidak hanya jantung, organ lain seperti otak, ginjal, paru-paru, dan system lain di tubuh, akan menimbulkan gejala yang berhubungan dengan organ yang divaskularisasi. Beberapa penyakit akibat aterosklerosis ini ialah, pertama penyakit jantung koroner dimana terdapat sumbatan pada arteri koroner yang memvaskularisasi jantung sehingga terjadi

gejala sakit dada atau yang disebut angina, kedua, Penyakit arteri kronis yaitu terjadi sumbatan pada arteri karotis yang menyebabkan aliran ke otak terhambat sehingga stroke, ketiga penyakit arteri perifer yaitu terdapat sumbatan pada arteri organ-organ perifer seperti kaki, tangan, pelvis, sehingga timbul gejala kebas, nyeri, dan infeksi (*National Heart, Lung, and Blood Institute*, 2017).



Gambar 2.1 Perbedaan Arteri Normal dengan Atrosklerosis (*National Heart, Lung, and Blood Institute*, 2017)

Pencegahan terhadap aterosklerosis sangat penting mengingat banyak penyakit mematikan yang disebabkan oleh aterosklerosis. Namun, penyebab pasti dari aterosklerosis ini masih belum banyak diketahui. Berbagai kondisi seperti gaya hidup, lingkungan, pola makan dapat mempengaruhi kejadian penyakit ini. Kondisi ini dinamakan faktor risiko. Terdapat dua macam faktor risiko yaitu yang dapat dimodifikasi dan yang tidak dapat dimodifikasi. Faktor risiko yang dapat dikurangi ialah faktor risiko yang dapat dimodifikasi seperti,

merokok, pola makan yang tidak sehat, jarang berolahraga, dan gaya hidup konsumtif. Pencegahan seperti mengukur seberapa tinggi risiko aterosklerosis yang terjadi pada setiap individu, tentunya perlu, mengingat aterosklerosis tidak akan menimbulkan gejala sampai aterosklerosis ini akan menyebabkan stroke atau serangan jantung. (*National Heart, Lung, and Blood Institute*, 2017).

2.1.1 Epidemiologi Aterosklerosis

Aterosklerosis merupakan salah satu penyebab utama pada penyakit jantung, stroke, dan penyakit kardiovaskular. Di United States, hampir 801.000 kematian disebabkan oleh CVD, atau bisa disimpulkan 1/3 dari total kematian di US. Sekitar 92 juta orang dewasa mengidap penyakit kardiovaskular atau penyakit karena stroke. Selain itu sekitar 45,1% di US CHD menjadi penyebab kematian, diikuti dengan 16,5% karena stroke, gagal jantung 8,5%, hipertensi 9,1%, dan penyakit arteri 3,2%. CHD masih menjadi penyebab kematian global. Lebih dari 17,3 juta kematian per tahunnya pada 2013, dan diperkirakan akan tetap meningkat lebih dari 23,6 juta pada 2030 (*Benjamin et al.*, 2017).

Pada tahun 2013, di Indonesia prevalensi penyakit jantung koroner sebesar 0,5% atau sekitar 883,447 orang. Provinsi Jawa Barat menjadi wilayah dengan angka tertinggi penderita penyakit jantung koroner, sebanyak 160.812 orang. Sedangkan provinsi Maluku Utara menempati peringkat terendah untuk jumlah penderita penyakit jantung koroner. Menurut diagnosis/gejala, provinsi Jawa Timur menempati peringkat pertama untuk penyakit jantung koroner yaitu sekitar 1,3 atau sebanyak 375.127 orang. Begitu juga dengan prevalensi penderita penyakit gagal jantung, Jawa Timur masih mendapat posisi tertinggi, yaitu sebanyak 54.826 orang atau sekitar 0,19%. Pada penyakit stroke, di

Indonesia memiliki prevalensi sekitar 7,0% atau sejumlah 1.236.825. Sedangkan di Jawa Timur, berdasarkan diagnosis tenaga kesehatan, memiliki prevalensi sekitar 6,6% atau sebanyak 190.449 orang. Hipertensi merupakan salah satu faktor risiko aterosklerosis yang dapat dimodifikasi (Farmer, 2007). Selama berturut-turut, dari tahun 2012 sampai 2014, di Malang, hipertensi primer menempati peringkat kedua dari sepuluh besar penyakit. Pada tahun 2013 prevalensi penderita hipertensi primer mencapai 50.612 kasus dan pada tahun 2014 mencapai 58.046 kasus (Dinas Kesehatan Kota Malang, 2014).

2.1.2 Faktor Risiko Aterosklerosis

Penyebab pasti dari aterosklerosis belum dapat dibuktikan secara pasti, namun terdapat beberapa kondisi yang dapat meningkatkan kejadian aterosklerosis. Hal inilah yang disebut dengan faktor risiko. Terdapat beberapa faktor risiko yang dapat dimodifikasi seperti, tingginya kolesterol dan *low-density lipoprotein* (LDL), rendahnya *high-density lipoprotein* (HDL), hipertensi (tekanan darah melebihi normal), merokok, diabetes mellitus, obesitas, dan gaya hidup. Sedangkan, riwayat keluarga yang mengalami sakit jantung, gen, jenis kelamin, dan umur, merupakan faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi. Beberapa faktor lain seperti stress, konsumsi alkohol, dan *sleep apnea* (pola napas yang tidak teratur dan dangkal saat tidur), juga dapat menginduksi kejadian aterosklerosis (News Medical Life Sciences, *2009*). Faktor risiko meningkatkan kejadian aterosklerosis dengan memberikan kerusakan pada pembuluh darah. Saat kerusakan ini terjadi, tubuh melakukan proses penyembuhan. Proses penyembuhan inilah yang mengakibatkan plak makin besar dan menyumbat pembuluh darah. Proses ini dapat berlangsung semasa anak-anak. Oleh karena

itu, aterosklerosis merupakan penyakit yang memiliki progresifitas lambat (*National Heart, Lung, and Blood Institute*, 2009).

2.1.2.1 Faktor Risiko yang Dapat Dimodifikasi

1. Hipertensi

Hipertensi menjadi hal penting sebagai faktor risiko aterosklerosis. Di United States, kenaikan tekanan sistol dan diastol memiliki prevalensi yang tinggi sebagai faktor risiko yang dapat dikontrol. Setiap peningkatan tekanan sistol sebanyak 20 mm/Hg atau peningkatan tekanan diastol sebanyak 10 mm/Hg, berisiko dua kali untuk aterosklerosis yang berujung PKV (Penyakit kardiovaskular) seperti infark miokaridum, penyakit pada pembuluh darah otak, dan penyakit ginjal (Farmer, 2007).

Hipertensi dapat disebabkan oleh berbagai macam faktor, salah satunya adalah peningkatan angiotensin II. Angiotensin II dapat menyebabkan vasokontriksi, retensi cairan, dan peningkatan aldosteron, yang ketiganya itu menyebabkan hipertensi. Angiotensin II merupakan konversi dari angiotensin II oleh *angiotensin converting enzyme* (ACE) (Jefri, 2015). Angiotensin II dapat meningkatkan oksidasi LDL, ekspresi *lectin-like oxidized LDL receptor-1*, sekresi mediator proinflamasi, dan aktivasi sel-sel inflamasi yang ketiga proses tersebut berperan dalam pembentukan plak aterosklerosis. Selain itu, angiotensin II berperan pada ekspresi *platelet-derived growth factors* (Bhowmik, 2011).

2. Dislipidemia

Dislipidemia juga memegang peranan penting dalam aterosklerosis. Dislipidemia adalah peningkatan total kolesterol, LDL, TG, dan menurunnya

kadar HDL. Kondisi ini dapat memicu pembentukan plak aterogenik yang dapat meningkatkan risiko kejadian aterosklerosis. Tingginya kadar lipid di darah dapat mencegah menyempitnya pembuluh darah dan menambah ukuran plak ateroma. Plak yang berukuran kecil berisiko terhadap pecahnya plak, trombosis, dan aterosklerosis akut. Oleh karena itu dengan mengurangi LDL, dapat mengurangi deposit LDL pada plak ateroma dan membuatnya menjadi lebih stabil. Rendahnya kadar lipid juga dapat mengembalikan fungsi normal pembuluh darah, dan meningkatkan produksi *nitric oxide* (NO), mediator utama untuk vasodilatasi (Hossein, 2012).

3. Merokok

Merokok menjadi salah satu faktor aterosklerosis. Nikotin yang terkandung di rokok dapat meningkatkan sekresi norepenefrin yang dapat meningkatkan detak jantung, tekanan darah, dan agregasi platelet. Selain itu, nikotin juga dapat menyebabkan lesi pada pembuluh darah yang dimana dapat menginisiasi proses inflamasi pada pembuluh darah dan berlanjut ke aterosklerosis. Merokok juga berhubungan dengan profil lipid. Dengan menurunkan aktivitas dari lipoprotein lipase, yaitu enzim yang mengubah *tryglyceride-rich lipoprotein* dan kolesterol menjadi HDL, sehingga produksi HDL menurun. Merokok juga meningkatkan oksidasi dari LDL yang menstimulasi inflamasi pada pembuluh darah, meningkatkan tromboksan A2, koagulasi, kadar fibrinogen, yang semua itu meningkatkan risiko aterosklerosis (Ambrose, 2004).

Kandungan di dalam rokok seperti nikotin, dapat menurunkan kadar *nitric oxide* (NO) dengan mempengaruhi kerja enzim NO sintase. NO berfungsi sebagai vasodilator pembuluh darah. Gangguan vasodilatasi pada pembuluh

darah merupakan gejala awal yang timbul dari aterosklerosis. Perokok juga didapatkan memiliki kadar trigliserida, kolesterol, dan LDL yang lebih tinggi daripada yang tidak merokok dan memiliki kadar HDL lebih rendah. Selain itu, merokok dapat meningkatkan oksidasi LDL (Ambrose, 2004).

4. **Diabetes**

Kadar gula yang tinggi dalam darah atau yang biasa disebut hiperglikemia dapat mengakibatkan rusaknya endotel. Tidak hanya tingginya kadar gula, efek samping seperti resisten insulin juga berperan dalam kerusakan pada endotel. Apabila endotel mengalami kerusakan, akan meningkatkan agregasi trombosit, memicu inflamasi, dan berkurangnya *nitric oxide*. Hal ini berisiko tinggi menjadi plak aterosklerosis. Hiperglikemia meningkatkan produksi *reactive oxygen species* (ROS) yang dapat merusak mitokondria, sehingga meningkatkan regulasi dari protein kinase C, aktivasi hexomine, dan polyol, yang berakibat pembentukan lesi aterosklerosis (Jeffrey, 2012).

5. Aktivitas Fisik

Aktivitas fisik adalah seluruh kegiatan yang berpotensi dapat meningkatkan pengeluaran kalori dari dalam tubuh. Aktivitas fisik seperti *aerobic*, dibuktikan dapat menurunkan angka kejadian morbiditas akibat aterosklerosis koroner. Aktivitas fisik juga dapat menurunkan berat badan, meningkatkan kolesterol HDL, fungsi miokardial, dan kapasitas vasodilator (Farmer, 2004).

2.1.2.2 Faktor Risiko yang Tidak Dapat Dimodifikasi

Menurut penelitian yang membuktikan faktor risiko pada aterosklerosis, umur menjadi salah satu faktor aterosklerosis. Didapatkan data dimana pada populasi yang berumur lebih dari 60 tahun lebih banyak yang mengidap aterosklerosis daripada yang berumur 10-19 tahun. Selain itu didapatkan bahwa laki-laki lebih rentan terhadap aterosklerosis. Secara signifikan, juga didapatkan risiko tinggi aterosklerosis pada *non-vegetarian*, perokok, dan mengkonsumsi alkohol. Pada perokok banyak didapatkan lesi pada aorta dan *right coronary aorta* (RCO) dibandingkan dengan yang tidak merokok (Bobade, 2012).

2.2 *Framingham Risk Score*

Pencegahan aterosklerosis dapat dilakukan dengan menilai risiko terjadinya PKV (penyakit kardiovaskular) pada setiap individu. Penilaian tersebut saat ini menggunakan *Framingham risk score.* Framingham risk score ini dari hasil *Framingham Heart Study* yang dimulai pada tahun 1948 oleh pelayanan kesehatan umum United States, yang sekarang menjadi *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI) dari *National Institutes of Health* (NIH). Studi ini tidak hanya untuk mengetahui sejarah penyakit kardiovaskular, namun juga menjadi informasi tentang risiko major dari penyakit kardiovaksular. Dengan adanya studi ini, sekarang telah banyak pengobatan dan penelitian yang dapat dikembangkan dengan mencegah dan mengatasi risiko penyakit jantung kardiovaskular terutama yang dapat dimodifikasi (National Institutes of Health, 2017).

Hasil penelitian pertama tahun 1957 dipublikasikan setelah hampir sepuluh tahun sejak partisipan pertama diperiksa. Hasil studi tersebut ditemukan bahwa risiko untuk terjadinya penyakit kardiovaskular mencapai empat kali lipat

dalam seribu orang yang memiliki tekanan darah lebih atau sama dengan 160/95 mmHg. Selain itu penyakit stroke juga diketahui sebagai risiko yang ditimbulkan oleh hipertensi. Namun, pada tahun 1964, obat penurun tekanan darah yang dipelajari yaitu beta bloker, subjek yang masuk dalam variabel kontrol dimana memiliki normotensi, termasuk didalamnya sistol 170 mmHg. Hal ini dipercayai karena pada umur lebih dari 70 tahun batas normal tekanan darah dapat mencapai sistol 210 mmHg dan diastolik 120mmHg (Levy, *et al.,* 2013).

Peneliti di Framingham tahun 1971 menganalisis subjek dalam 14 tahun untuk menilai meningkatnya risiko penyakit kardiovaskular seiring dengan meningkatnya tekanan darah. Hasilnya adalah, tekanan sistol memiliki hubungan yang lebih kuat daripada tekanan diastol dalam penyakit kardiovaksular. Akhirnya, pada tahun 1977, pentingnya mengontrol tekanan darah dimasukkan dalam paduan pertama pada *Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure.* Meskipun awalnya tekanan diastol tetap menjadi patokan untuk menilai risiko penyakit kardiovaskular, namun pada dekade selanjutnya dihilangkan karena terdapat penelitian lanjut bahwa menurunkan angkat tekanan sistol hubungannya signifikan dengan penurunan risiko penyakit kardiovaskular (Levy, *et al.,* 2013).

Tahun 1961, hasil studi dari Thomas Dawber dan William Kannel mengumumkan bahwa risiko penyakit kardiovaskular yaitu hipertensi, hyperlipidemia, dan diabetes mellitus. Konsep faktor risiko ini menjadi landasan terbentuknya *clinical risk scores*. Pada tahun 1998 akhirnya dikenalkan faktor risiko tersebut dalam *Framingham Risk Score* oleh Wilson dan rekannya. Skor ini yang menjadi pedoman dalam *Adult Treatment Panel of the National Cholesterol*

Education Program di United States. Skor ini mengategorikan individu dalam *low risk, intermediate risk,* atau *high risk* dalam sepuluh tahun kedepan (Levy, *et al.,* 2013).

Peneliti di Framingham pada paruh pertama abad ke-20 menemukan hubungan antara diabetes melitus dengan penyakit kardiovaskular. Diabetes juga dinyatakan lebih memiliki risiko sangat tinggi untuk gagal jantung dan penyakit jantung hipertensi. Selanjutnya, awal abad ke-20, kolesterol dinyatakan berhubungan dengan penyakit kardiovaskular oleh Ancel Keys. Pada tahun 1977, Framingham menemukan bahwa kadar HDL berbanding terbalik dengan insiden penyakit kardiovaskular dan sebaliknya memiliki hubungan yang searah dengan konsentrasi LDL. Akhirnya, pada tahun 1998, *National Cholesterol Education Program* memasukkan total kolesterol dan total HDL dalam skor Framingham (Levy, *et al.,* 2013).

Selain risiko yang sudah disebutkan sebelumnya, banyak risiko seperti obesitas, proteinuria, hipertrofi ventrikel kiri, fibrilasi atrium, merokok, dan olahraga yang berperan dalam studi Framingham ini. Framingham risk score menilai kejadian penyakit jantung seperti infark miokard, angina, stroke iskemik, stroke hemoragik, transient ischemic attack (TIA), *peripheral artery disease*, dan gagal jantung. Penilaian ini memprediksi kejadian penyakit tersebut dalam kurun waktu 10 tahun ke depan atau yang disebut *10-year risk prediction*. Alat ini dirancang untuk orang berumur diatas 20 tahun tanpa mengetahui penyakit jantung dan tidak memiliki diabetes. Parameter yang digunakan dalam penilaian risiko adalah, umur, adanya diabetes atau tidak, merokok, apakah ada riwayat hipertensi jika iya apakah sedang dalam pengobatan atau tidak, total kolesterol, HDL, dan BMI. Setelah penilaian, hasil dari tiap individu akan dikelompokkan

menjadi tiga yaitu, kategori *low risk*, kategori *intermediate risk*, dan kategori *high risk*. Pada kategori *low risk* menandakan bahwa pada sepuluh tahun mendatang risiko individu tersebut akan terkena serangan jantung adalah kurang dari 10%, pada ***intermediate risk***, risikonya adalah 10-20% dan pada kategori *high risk* risikonya lebih dari 20% (Cleveland Clinic, 2011). Namun faktor risiko berupa riwayat keluarga dengan hiperkolesterolemia, kadar fibrinogen, aktivitas fisik, tidak menjadi parameter dalam penilaian *framingham risk factor*. Hal ini menyebabkan individu dengan *low risk* atau *intermediate risk* dengan riwayat keluarga hiperkolesterolemia, harus tetap waspada dan menerima terapi karena berisiko dalam berkembangnya aterosklerosis yang simtomatik (Farmer, 2007).

Tabel 2.3 Regresi Koefisien dan Hazard Rasio - Model Primer

Men (10-year Baseline Survival: S0(10) – 0,88936)				
Variable	**Beta**	**p-value**	**Hazard Ratio**	**95% CI**
Log of Age	3.06117	<.0001	21.35	(14.03, 32.48)
Log of Total Cholesterol	1.12370	<.0001	3.08	(2.05, 4.62)
Log of HDL Cholesterol	-0.93263	<.0001	0.40	(0.30, 0.52)
Log of SBP if not treated	1.93303	<.0001	6.91	(3.91, 12.20)
Log of SBP if treated	1.99881	<.0001	7.38	(4.22, 12.92)
Smoking	0.65451	<.0001	1.92	(1.65, 2.24)
Diabetes	0.57367	<0,001	1.78	(1.43, 2.20)
Women (10-year Baseline Survival: S0(10) = 0,95012)				

Variable	Beta	p-value	Hazard Ratio	95% CI
Log of Age	2.32888	<.0001	10.27	(5.65, 18.64)
Log of Total Cholesterol	1.20904	<.0001	3.35	(2.00, 5.62)
Log of HDL Cholesterol	-0.70833	<.0001	0.49	(0.351, 0.691)
Log of SBP if not treated	2.76157	<.0001	15.82	(7.86, 31.87)
Log of SBP if treated	2.82263	<.0001	16.82	(8.46, 33.46)
Smoking	0.52873	<.0001	1.70	(1.40, 2.06)
Diabetes	0.69154	<.0001	2.00	(1.49, 2.67)

Tabel di atas diperoleh dari laman resmi *Framingham Heart Study* dimana dijabarkan tentang seberapa besar pengaruh setiap risiko terhadap hasil skor Framingham. Berdasarkan tabel tersebut, pada laki-laki, usia merupakan risiko yang paling mempengaruhi hasil bisa dilihat dari nilai hazard ratio yaitu 21,35. Sedangkan pada perempuan, tekanan sistol yang diterapi menempati urutan pertama dengan nilai hazard ratio 16,82. Artinya, saat memasukkan angka pada variable risiko tersebut, maka risiko itulah yang paling besar pengaruhnya dalam hasil skor Framingham untuk memprediksi persentase penyakit kardiovaskular dalam sepuluh tahun kedepan. (Framingham Heart Study, 2018).

2.3 Patogenesis Aterosklerosis

Aterosklerosis bermula akibat cedera pada endotel yang mengakibatkan respon inflamasi kronik pada dinding arteri. Cedera endotel disebabkan oleh

tingginya kadar LDL (*low-density lipoprotein)* dan radikal bebas akibat kebiasaan merokok, hipertensi, minuman beralkohol, diabetes mellitus, dan infeksi virus atau bakteri. Tingginya kadar LDL disebut dalam keadaan hiperkolesterolemia. Hiperkolesterolemia akan menyebabkan penimbunan di endotel dan peningkatan permeabilitas endotel. LDL akan teroksidasi dan dicerna oleh makrofag sehingga membentuk foam cell atau sel busa yang merupakan prekusor pembentukan bercak ateroma. Cedera endotel menyebabkan peningkatan ekspresi molekul adesi seperti VCAM-1 dan I-CAM 1, peningkatan PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) yang menghambat fibrinolisis, dan penurunan tPA (tissue plasminogen activator). Hal ini menyebabkan lipoprotein aterogenik masuk ke dinding pembuluh darah dan selanjutnya membentuk plak aterosklerosis (Lintong, 2009).

1. Inflamasi

Inflamasi merupakan pencetus awal dari aterosklerosis karena terdapat marker inflamasi berupa fibrinogen dan C reactive protein (CRP). Beberapa studi juga menemukan sel radang lain seperti adanya makrofag, monosit, dan limfosit T di plak ateroma. Aterosklerosis dimulai dengan peningkatan permeabilitas endotel dan kadar LDL di darah, menyebabkan terkumpulnya lipoprotein apoB di sub endotel. Penjelasan bagaimana peningkatan permeabilitas endotel dapat mendeposisi LDL masih belum jelas, namun terdapat penelitian tentang bagaimana tekanan darah dapat menurunkan permeabilitas endotel terhadap LDL, sehingga mencegah penumpukan LDL di dinding endotel. Selain permeabilitas, lipoproteinase lipase, sphingomyelinase, dan *phospholipase* A2 berperan terhadap deposit LDL (Cai, 2013).

Pertama-tama, terdapat peningkatan ekspresi dari molekul adesi pada endotel oleh *vascular cell adhesion molecule* (VCAM1). Hal ini mengakibatkan monosit, sel pertama yang masuk ke lapisan endotel di tunika intima. Setelah masuk, monosit teraktifasi dengan mengekspresikan reseptor *scavenger* dan mulai **mengfagositosis** *oxidized low-density lipoproteins* (oxLDL). *Oxidized low-density lipoproteins* atau yang disingkat oxLDL, merupakan hasil perubahan LDL oleh suatu enzim yaitu *lipoprotein-associated phospholipase* A2 (Lp-PLA2) (Ballantyne, 2009). LDL yang terakumulasi dengan makrofag membentuk *foam cell* atau sel busa. Sel busa dan limfosit T menginduksi pelepasan berbagai mediator inflamasi (IL-1, TNF-alpha, growth factor) yang merekrut sel-sel radang. Sel-sel radang ini akan menstimulasi proliferasi sel endotel, sel otot polos, dan pemecahan kolagen pada plak aterosklerosis. Ukuran plak berpengaruh terhadap tingginya risiko penyumbatan pada pembuluh darah, namun karena semakin tinggi proses inflamasi yang memecah plak aterosklerosis, pecahan tersebut dapat langsung mengalir ke arteri yang lebih kecil sehingga dapat menyumbat total arteri yang **memvaksularisasi** organ-organ penting seperti jantung dan otak (Cai, 2013).

2. Imunitas Selular

Sel imun juga berhubungan dengan aterosklerosis. Penurunan pada sel imun khususnya, sel limfosit T, menurunkan kejadian plak aterosklerosis. Terdapat banyak respon imun spesifik pada proses aterosklerosis. Respon imun dari limfosit T hanya reaktif pada LDL yang teroksidasi atau oxLDL. Limfosit T yang reaktif terhadap oxLDL memiliki T-helper 1 khusus yang menginduksi sitokin proinflamasi yang membentuk plak aterosklerosis. Pada plak aterosklerosis ditemukan ekspresi T-helper 1 dan beberapa sitokin proinflamasi

seperti interferon-gamma, IL-2, IL-1, IL-5, IL-8, dan TNF. Osteoprotegerin atau yang disingkat OPG juga berperan dalam pembentukan aterosklerosis. OPG ada suatu inhibitor osteoklas, dan merupakan keluarga dari reseptor TNF. Kekurangan OPG selain menyebabkan osteoporosis, dapat menyebabkan kalsifikasi pada aorta dan arteri renal. Telah dibuktikan bahwa OPG dapat mencegah pembentukan lesi pada pembuluh darah. OPG ditemukan di otot polos pembuluh darah, yang berperan pada proses apoptosis sel endotel (Borba, 2008).

3. Imunitas Humoral

Imunitas Humoral berperan pada lesi aterosklerosis. Pada plasma ditemukan Ig M dan Ig G yang membentuk kompleks imun dengan oxLDL.. Selain itu HSP 60 juga ditemukan pada lesi aterosklerotik. Hsp 60 dapat meningkatkan sekresi sitokin proinflamasi seperti TNF alfa dan matriks, metalloproteinase oleh makrofag dan meningkatkan ekspresi molekul adesi pada sel endotel, sehingga dapat mempertahankan dan mengembangkan plak aterosklerosis. Hsp 60 juga telah dibuktikan memiliki hubungan erat dengan LDL (Borba, 2008).

4. Otot Polos

Selain radang, sel otot polos di tunika media endotel dapat berperan dalam progesifitas aterosklerosis.. Sel otot polos akan menembus ke tunika intima dan mengubah *fatty streak* menjadi suatu ateroma *fibro fatty* yang matang dan menyokong pertumbuhan lesi aterosklerotik menjadi progresif. Setelah terjadi cedera pada endotel, maka terjadi agregasi trombosit dan mengakibatkan pertumbuhan sel otot polos pada tunika arteri. Sel-sel ini akan menginduksi

pengeluaran matriks ekstraseluler yang akan menjerat LDL darah sehingga terbentuklah plak aterosklerosis (Hansson, 2009).

2.3.1 Peran TG pada Aterosklerosis

Trigliserida merupakan jenis lemak yang sering ditemukan di dalam tubuh baik berasal dari makanan maupun dibentuk sendiri oleh tubuh (*American Heart Association*, 2015). Menurut *National Lipid Association* (NLA), trigliserida adalah lemak esensial yang ditranportasikan dalam aliran darah dengan kolesterol. Trigliserida juga menjadi sumber utama energi yang dipakai dan disimpan di dalam tubuh (*National Lipid Association*, 2011). Lemak ini akan disimpan di dalam jaringan tubuh. Makanan yang diserap di usus akan masuk ke dalam sirkulasi darah yang dimana lemak akan di transpor ke jaringan tubuh. Trigliserida juga dapat dibentuk oleh hati. Kadar trigliserida biasanya dihitung secara bersamaan dengan menghitung kolesterol. Untuk mendapatkan hasil yang akurat, pengukuran kadar trigiliserida harus dilakukan saat berpuasa minimal 12 jam sebelumnya. Hal ini dikarenakan kadar trigliserida dapat naik dari hasil absorbsi makanan atau minuman. Kadar trigliserida yang tinggi dalam darah berhubungan langsung dengan peningkatan risiko penyakit jantung koroner, diikuti dengan risiko lainnya seperti hipertensi, merokok, dan obesitas. Penderita dengan hipertrigliserida dapat mempengaruhi mekanisme pembekuan yang dapat menuju ke stroke atau serangan jantung. Setelah makanan di absorbsi di usus, dibentuk trigliserida baru dalam bentuk kilomikron. Trigliserida dihidrolisis di kapiler oleh lipoprotein lipase, menghasilkan gliserol dan asam lemak bebas, yang keduanya disimpan di jaringan lemak atau adipose. Ketika dibutuhkan lipase menghidrolisis trigliserida dari adipose ke asam lemak dan

gliserol yang akan masuk aliran darah. Asam lemak dioksidasi di mitokondria dan peroksisom untuk menghasilkan energi, oleh karena itu trigliserida berperan penting dalam menghasilkan energi dua kali lebih besar dibandingkan karbohidrat dan protein (*Cayman Chemical Company,* 2018). Beberapa hal yang dapat dilakukan untuk menurunkan kadar trigliserida adalah mengurangi alkohol, olahraga teratur, dan memperhatikan makanan terutama yang mengandung lemak jenuh.

Pengukuran kadar trigliserida memilki berbagai manfaat seperti, sebagai diagnosis hiperlipoproteinemia primer dan sekunder, dislipidemia, dan trigliseridemia. Metode yang sering dilakukan adalah dengan enzim hidrolisis dari trigliserida ke gliserol dan asam lemak bebas, diikuti oleh pengukuran kolorimetrik atau fluorometrik dari pelepasan gliserol (*Cayman Chemical Company,* 2018). NCEP (*National Cholesterol Edcuation Program)* pada ATP (*Adult Treatment Panel*) III menyatakan bahwa trigliserida berperan penting terhadap plak di dinding endotel. Hipertrigliserida juga dapat memicu penyakit pankreatitis selain menyebabkan penyakit kardiovaskular. ATP III menetapkan batas maksimal trigliserida yaitu 150 mg/dL (Summit, 2012).

a. *The Friedwald Formula*

Formula ini sudah lama digunakan untuk menghitung LDL-C dari jumlah kolesterol, trigliserida, dan HDL-C yang diperoleh dari pasien yang sudah puasa dan kadar trigliserida-nya kurang dari 400 mg/dL. Formula ini digunakan dengan mensubstrasikan HDL-C dan VLDL (trigliserida dibagi 5 dari total kolesterol) (*Schaefer, et.al., 2016*).

b. Penilaian Lipoprotein dengan Ultrasentrifugasi

Trigliserida dan lipoprotein lainnya dibawa dalam plasma pada partikel lipoprotein secara umumnya. Lipoprotein membawa trigliserida di intinya. Dalam keadaan puasa, usus menghasilkan kilo mikron yang memiliki densitas lebih dari 0,94g/mL, karena kolesterol dan fosfolipid memasuki usus dari empedunya setiap saat bahkan setelah puasa yang lama (Schaefer*, et.al., 2016*).

c. Penilaian Lipoprotein dengan Metode Presipitasi

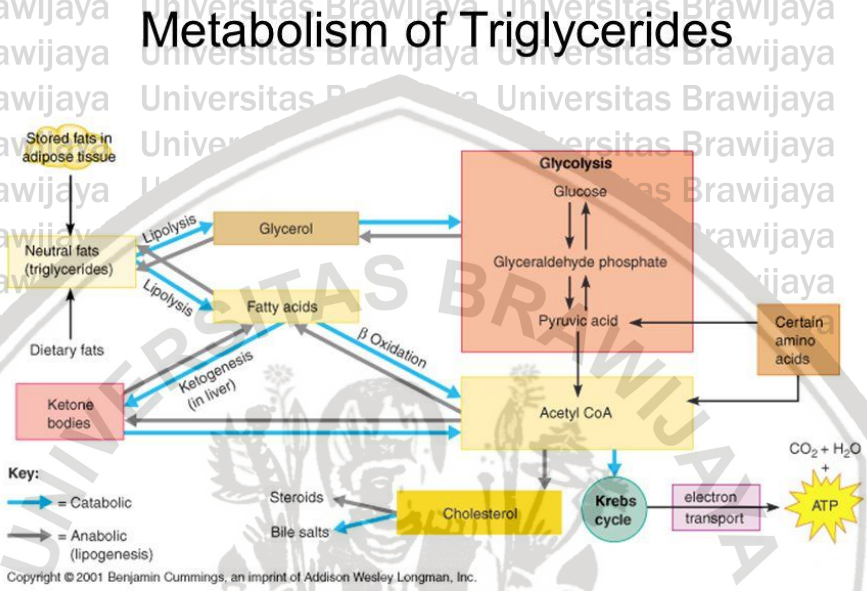
Melalui presipitasi dan menghilangkan lipoprotein yang mengandung apoB, dan meninggalkan HDL, jadi jumlah kolesterolnya dapat dihitung melalui analisis enzim yang otomatis (*Schaefer, et.al., 2016*).

d. *Cayman's Triglyceride Colorimetric Assay*

Alat ini merupakan alat yang sederhana dan sensitif untuk mengukur trigliserida di plasma, serum, dan jaringan. Alat ini menggunakan enzim hidrolisis dari trigliserida oleh lipase untuk membentuk gliserol dan asam lemak bebas. Gliserol yang dihasilkan akan dihitung oleh *coupled enzymatic reaction system* (*Cayman Chemical Company,* 2018).

Lipoprotein adalah makro molekular kompleks yang membawa lipid dan protein di plasma. Lipoprotein memiliki berbagai variasi tergantung dari komposisi, ukuran, densitas, dan fungsi lipoprotein itu sendiri. Trigliserida dan kolesterol ester membentuk inti dari lipoprotein, yang ditutupi oleh fosfolipid dan beberapa kolesterol bebas dan protein. Apo lipoprotein merupakan protein yang ada di permukaan lipoprotein. Protein ini berfungsi sebagai regulasi kadar lipid di plasma dan transport lipoprotein. Apo B_{100} dibutuhkan untuk sekresi VLDL, IDL,

dan LDL. Apo B_{48} adalah potongan dari Apo B_{100} yang dibutuhkan untuk sekresi kilo mikron dari usus kecil.



Gambar 2.4 Metabolisme Trigliserida (Marieb, 2001)

Setelah makanan masuk, lemak dan kolesterol yang di absorbsi di usus halus digabungkan dengan kilo mikron baru, dimana terdapat 80% sampai 90% trigliserida di bagian lipidnya. Kilomikron disekresi di sistem limfatik dan masuk ke vena subclavia. Pada adipose dan otot, kilo mikron berikatan dengan *glycosylphosphatidylinositol-anchored HDL-binding protein 1* (GPIHBP1) dan menghidrolisis trigliserida oleh lipoprotein lipase (LPL), setelah diaktivasi oleh apo CII. Hasil dari hidrolisis tersebut adalah asam lemak bebas yang dapat digunakan oleh sel lemak untuk bergabung menjadi trigliserida kembali atau sebagai energi di jaringan otot (Ballantyne, et.al., 2011).

Very Low-Density Lipoproteins (VLDL) dibentuk di retikulum endoplasma di dalam hati. VLDL trigliserida diperoleh dari kombinasi gliserol dan asam lemak

bebas yang diambil dari plasma atau yang baru disintesis di hati. VLDL trigliserida ini dapat dihidrolisis oleh LPL menjadi VLDL yang lebih kecil dan IDL. Secara struktur IDL mirip dengan kilo mikron, namun IDL dapat menjadi LDL. Hipertrigliserisa merupakan hasil dari peningkatan produksi atau penurunan katabolisme TRL yang dapat mempengaruhi langsung kadar LDL dan HDL. Seperti yang diketahui bahwa ketika VLDL trigliserida meningkat, maka kadar trigliserida di dalam LDL dan HDL juga meningkat. LDL dapat meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular karena LDL rentan mengalami modifikasi oksidatif (Ballantyne, et.al., 2011).

Hipertrigliserida memegang peran penting dalam terjadinya aterosklerosis. Tingginya kadar trigliserida (TG) merupakan marker untuk pengobatan. Pasien yang kadar LDL nya sudah mencapai target, namun masih memiliki hipertrigliserida, tetap memiliki risiko PKV (Penyakit kardiovaskular). Pasien yang berisiko dengan hipertrigliserida adalah penderita diabetes, sindrom metabolik, jarang beraktivitas, dan dengan PKV. TG sendiri tidak berdampak langsung secara aterogenik, namun penting dalam biomarker untuk menentukan pasien berisiko PKV. Hal ini dikarenakan TG masih berhubungan dengan substansi aterogenik dan apo C-III yang merupakan protein proinflamasi dan proaterogenik pada semua plasma lipoprotein. Spesies dari *triglyceride-rich lipoproteins* (TRLs) yang mencakup VLDL dan VLDL *remnant*, dapat memicu pembentukan aterosklerosis. VLDL *remnant* merupakan hasil dari hidrolisis oleh lipoprotein lipase yang ada di hepar dan usus yang mengambil kolesterol ester dari HDL melalui protein transfer kolesterol ester. Selanjutnya, *remnant* yang kaya akan kolesterol ini menginduksi akumulasi di endotel dan bersama

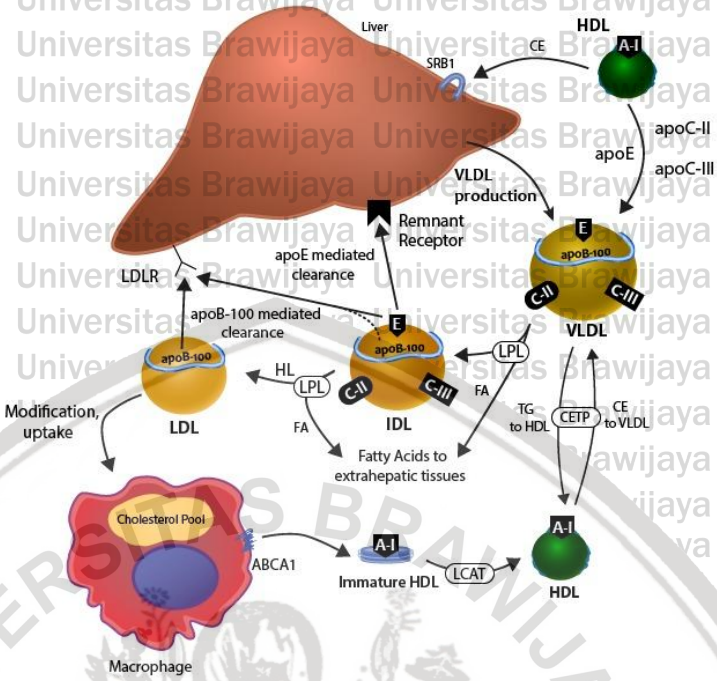
makrofag membentuk sel busa. Sel busa inilah yang membentuk *fatty streak*, prekusor dari plak aterosklerosis (Sacks, 2012).

TRLs remnant dapat mengakibatkan akumulasi di endotel, oleh karena itu perlu **dimetabolisme** oleh hati. Hipertrigliserida meningkatkan produksi VLDL yang mengandung apo C-III oleh hati dan menghambat klirens VLDL dari sirkulasi darah. Klirens VLDL dapat menurun akibat aktivitas LPL dan hepatic TG lipase yang menurun, dan kurangnya apo E dan rasio apo E dengan C-III dapat mengakibatkan turunnya abilitas hati untuk mengambil lipoprotein. Selain itu TRLs juga secara langsung mengakibatkan banyak respon pro aterogenik termasuk meningkatkan infiltrasi monosit melalui *Tumor necrosis factor*-α (TNF-α), interleukin (IL)-1β, *Monocyte chemotactic protein*-1, *Intercellular adhesion molecule*-1, and *Matrix metalloproteinase*-3. Peningkatan molekul adesi ini terlibat dalam disfungsi endotel yang menjadi tanda awal dari aterosklerosis. TRLs juga menurunkan molekul ateroprotektif dan efek anti inflamasi dari HDL melalui penghambatan efluks sterol dari monosit dan makrofag (Sacks, 2012).

Aterogenitas dari TRLs berhubungan dengan kandungannya yaitu apo C-III. VLDL dan LDL yang mengandung apo C-III menginduksi aterosklerosis melalui aktivasi monosit dan sel endotel untuk menghasilkan molekul adesi dimana proses tersebut menyebabkan induksi TNF-α dan IL-1β, aktivasi faktor transkripsi proinflamasi yaitu factor-κB, rhoA, and protein kinase C, aktivasi resistensi insulin di sel endotel yang akhirnya dapat mengurangi produksi *nitric oxide* menyebabkan disfungsi vaskular, dan peningkatan oksidasi dan ikatan proteoglikan.

Seluruh lipoprotein yang mengandung apoB, lipoprotein yang kaya trigliserida, dan Lp(a) adalah aterogenik, atau dalam kata lain dapat menginduksi aterosklerosis. Apolipoprotein B (apoB) merupakan struktur utama dari apolipoprotein dari LDL. ApoB dibentuk terutama di hati, dimana dibutuhkan untuk sintesis dan sekresi dari *triglyceride-rich very low-density lipoprotein (VLDL).* Pada sirkulasi, VLDL di metabolisme menjadi low-density lipoprotein (IDL) dan LDL melalui hidrolisis dari trigliserida oleh lipoprotein lipase (LPL) dan *hepatic lipase*. Di manusia, apoB48 diproduksi di usus melalui mekanisme yang unik oleh *apobec-1 enzyme complex184*. Sintesis dan sekresi dari *triglyceride-rich chylomicrons* membutuhkan apoB48. Kilomikron inilah yang berperan penting dalam proses absorbsi lemak di usus. Proses metabolism kilo mikron sama dengan VLDL, yaitu di sirkulasi melalui hidrolisis trigliserida oleh LPL dan hepatic lipase membentuk *cholesteryl ester-enriched chylomicron remnants,* yang menghasilkan asam lemak yang dapat digunakan untuk keperluan jaringan tubuh (Davies, et.al, 2015).

ApoB100 adalah produksi dan sekresi dari VLDL oleh hati. VLDL dimetaboisme ke IDL dan LDL melaui hidrolisis trigliserida oleh LPL dan HL. VLDL membutuhkan apoE dari HDL. ApoE memediasi klirens dari trigliserida dan IDL. VLDL juga berperan dalam membentuk sel busa dengan internalisasi melalui apoE reseptor di makrofag. LDL, IDL, dan VLDL dapat dimodifikasi oleh reseptor makrofag seperti reseptor scavenger dan *lectin-like receptors*. HDL dapat mengurangi pembentukan sel foam melalui stimulasi pengeluaran kolesterol. ApoE dapat memediasi klirens dari lipoprotein dengan trigliserida yang tinggi seperti IDL dan kilo mikron. Individu dengan hipertrigliserida memiliki kadar LDL yang tinggi (Davies, et.al, 2015).



Gambar 2.4 Skema Trasnportasi Lipoprotein
(Davies, et.al, 2015)

Apolipoprotein berhubungan langsung dengan trigliserida, terutama apoB. Infiltrasi apoB pada dinding arteri merupakan inisiasi penting dalam respon inflamasi yang dapat berkembang menjadi aterosklerosis. Cedera pada arteri menyebabkan disfungsi endotel yang memodifikasi apoB dan infiltrasi monosit ke ruang sub endotel. Internalisasi dari apoB oleh makrofag dapat membentuk sel foam yang merupakan awal dari aterosklerosis (Davies, et.al, 2015).

Pembentukan sel foam pada ateroma merupakan hasil oksidasi LDL. Walaupun trigliserida tidak berperan langsung terhadap pembentukan sel foam ini, namun, peningkatan trigliserida dapat mempengaruhi kadar LDL di plasma darah. Selain itu, TRL juga dapat berperan langsung pada proses aterogenesis, disebabkan adanya ekspresi apo B dan CE (*Cholesteryl Ester*) yang berujung

dengan pembentukan sel foam, meskipun kandungan CE lebih banyak pada LDL. Pada beberapa kondisi seperti diabetes melitus yang tidak terkontrol dapat menyebabkan CE lebih banyak pada TRL dibandingkan LDL. TRL juga dapat menginduksi aterosklerosis melalui ekspresi Apo CIII melalui responnya dengan makrofag dan sel endotel. TRL dapat mempercepat penuaan, penurunan fungsi endotel, peningkatan ekspresi gen proinflamasi seperti interleukin-6, apoptosis, dan membuat respon inflamasi pada endotel menjadi *tumor increase faktor-a* (Liu, *et.al*., 2009).

2.3.2 Peran Lp-PLA 2 pada Aterosklerosis

Lp-PLA 2 merupakan suatu biomarker yang spesifik untuk inflamasi pembuluh darah dan aterosklesrosis. Pada guideline Adult Treatment Panel III (ATP III), Lp-PA2 telah menjadi tolok ukur untuk menilai risiko CVD. Penilaian faktor risiko sebagai prognosis terhadap penyakit kardiovaskular sangat penting bagi individu yang berisiko terhadap penyakit kardiovaskular untuk mencegah dan menyusun rencana pengobatan selanjutnya. Namun, beberapa penilaian faktor risiko seperti Framingham risk score, Reynlod risk scoring, memiliki beberapa kelemahan dan ketidakakuratan. Oleh karena itu AHA/CDC menambahkan penilaian C-reactive protein (Hs-CRP) ke *traditional risk* untuk meningkatkan sensitivitas dan akurasi dari penilaian risiko. Akan tetapi, Hs-CRP hanya sebagai indikator inflamasi secara umum, tidak spesifik terhadap inflamasi vaskular. Aktivitas Lp-PLA2 meningkat pada plak yang mudah ruptur atau pecah dibandingkan plak yang stabil. Lp-PLA2 ditemukan cukup tinggi pada lesi yang terdapat agregasi makrofag dan banyak terdapat ox-LDL (Cai, *et. al*., 2013).

Lp-PLA2 merupakan suatu jenis enzim phospholipase A2. Terdapat dua jenis Lp-PLA2. Lp-PLA2 yang beredar di sistem sirkulasi atau disebut *secreted* Lp-PLA2 dan Lp-PLA2 yang berada di dalam plak aterosklerosis. Namun, jenis Lp-PLA2 yang berada di dalam plak aterosklerosis, dapat keluar ke sirkulasi menjadi *secreted* Lp-PLA2. *Secreted* Lp-PLA2 mayoritas berikatan dengan ApoB dari LDL dan menghidrolisis LDL menjadi lysophosphotidylcholine (Lyso-PC) dan asam araknoid. Sedangkan Lp-PLA2 yang berada di plak menghidrolisis oxLDL menjadi Lyso-PC dan *oxidized non-esterified fatty acids* (oxNEFAs). Lyso-PC dan oxNEFAs memicu peningkatan leukosit, sitokin pro inflamasi, meningkatkan oksidasi, dan memperluas *necroting lipid core*, dimana hal-hal tersebut meningkatkan aterogenesis.

Telah diketahui sebelumnya bahwa jenis Lp-PLA2 yang berada di plak dapat keluar ke sirkulasi menjadi *secreted Lp-PLA2*, sehingga mengukur kadar Lp-PLA2 dapat mewakili Lp-PLA2 yang berada di plak. Menurut beberapa penelitian, pasien yang memiliki kadar Lp-PLA 2 lebih dari 200mg/mL, berisiko tinggi untuk penyakit kardiovaskular (Cai Cai, *et. al*., 2013). Pengukuran ekspresi Lp-PLA2 menggunakan metode ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay).* (*Medical Dictionary of ELISA,* 2003*).*

*2.*4 Hubungan antara TG dengan Lp-PLA2

Lp-PLA2 berikatan dengan ApoB dari LDL dan menghidrolisis LDL menjadi lysophosphotidylcholine (Lyso-PC) dan asam **araknoid**. Sedangkan Lp-PLA2 yang berada di plak menghidrolisis oxLDL menjadi Lyso-PC dan *oxidized non-esterified fatty acids* (oxNEFAs). Trigliserida tidak secara langsung berhubungan dengan Lp-PLA2, namun LDL membutuhkan lipoprotein yang kaya

akan trigliserida dalam penyebarannya. Apolipoprotein B (apoB) merupakan struktur utama dari apolipoprotein dari LDL. Trigliserida dan kolesterol ester membentuk inti dari lipoprotein, yang ditutupi oleh fosfolipid dan beberapa kolesterol bebas dan protein. Apolipoprotein merupakan protein yang ada di permukaan lipoprotein. Protein ini berfungsi sebagai regulasi kadar lipid di yang dimana termasuk LDL. ApoB dibentuk terutama di hati, dimana dibutuhkan untuk sintesis dan sekresi dari *triglyceride-rich very low-density lipoprotein (VLDL).* Pada sirkulasi, VLDL di metabolisme menjadi low-density lipoprotein (IDL) dan LDL melalui hidrolisis dari trigliserida oleh lipoprotein lipase (LPL) dan *hepatic lipase*. Di manusia, apoB48 diproduksi di usus melalui mekanisme yang unik oleh *apobec-1 enzyme complex184*. Sintesis dan sekresi dari *triglyceride-rich chylomicrons* membutuhkan apoB48. Kilomikron inilah yang berperan penting dalam proses absorbsi lemak di usus. Proses metabolism kilo mikron sama dengan VLDL, yaitu di sirkulasi melalui hidrolisis trigliserida oleh LPL dan hepatic lipase membentuk *cholesteryl ester-enriched chylomicron remnants,* yang menghasilkan asam lemak yang dapat digunakan untuk keperluan jaringan tubuh (Davies, et.al, 2015).

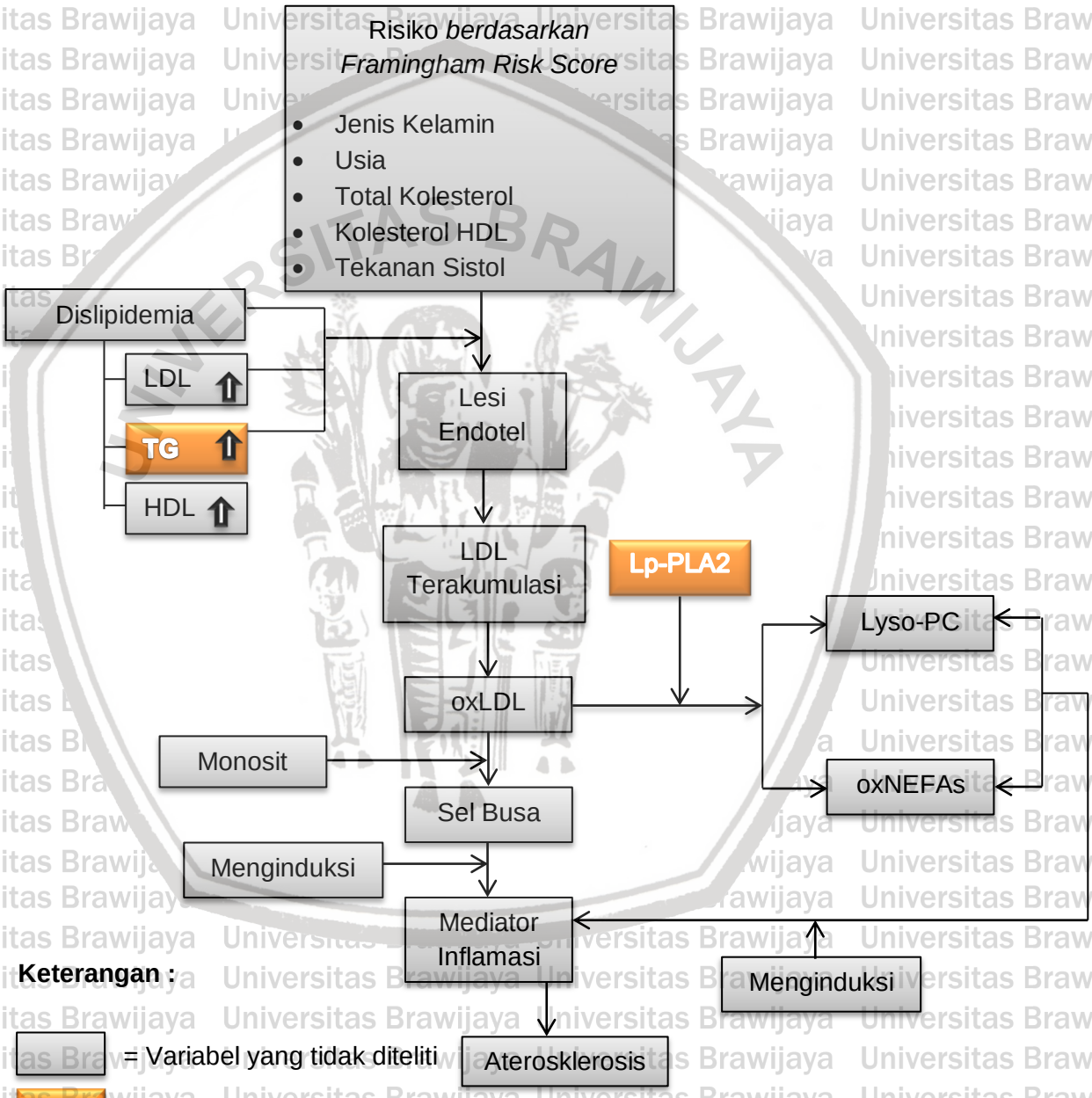
Pasien yang kadar LDL nya sudah mencapai target, namun masih memiliki hipertrigliserida, tetap memiliki risiko PKV (Penyakit kardiovaskular). Hipertrigliserida dapat ditemukan pada penderita diabetes, sindrom metabolik, jarang olahraga, dan pasien dengan PKV. Trigliserida yang banyak ditemukan dalam spesies dari *triglyceride-rich lipoproteins* (TRLs) yang mencakup VLDL dan VLDL remnant, dapat memicu pembentukan aterosklerosis. VLDL remnant merupakan hasil hidrolisis oleh lipoprotein lipase yang akan terakumulasi di

endotel lalu difagosit oleh makrofag membentuk sel busa. Sel busa ini merupakan prekusor awal dari aterosklerosis. (Sacks, 2012).

BAB 3

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

3.1 Kerangka Konsep



Keterangan :

= Variabel yang tidak diteliti

= Variabel yang diteliti

Gambar 3.1 Kerangka Konsep

3.2 Penjelasan Kerangka Konsep

Aterosklerosis dimulai dari banyak kondisi atau penyakit yang dapat meningkatkan kejadian penyakit tersebut. Hal ini dinamakan sebagai faktor risiko. Faktor risiko berdasarkan skor Framingham terdiri dari usia, jenis kelamin, total kolesterol, kolesterol HDL, dan tekanan sistol. Aterosklerosis dimulai dari adanya cedera endotel yang dapat disebabkan oleh faktor seperti yang telah disebutkan, bersifat kronik pada dinding arteri. Hipertrigliserida merupakan salah satu gejala dislipidemia yang dapat meningkatkan risiko aterosklerosis. Walaupun tidak secara langsung menimbulkan aterosklerosis namun TG masih berhubungan dengan substansi aterogenik dan apo C-III yang merupakan protein proinflamasi dan proaterogenik pada semua plasma lipoprotein. Beberapa lipoprotein yang kaya akan trigliserida atau juga yang disebut TRLs (triglyceride-rich lipoproteins) seperti VLDL, VLDL remnant, CM *remnant* dapat menginduksi aterogenesis. Spesies TRL *remnant* tersebut merupakan hasil hidrolisis parsial oleh LPL (lipoprotein lipase) dari TRLs hepar dan usus yang telah mengambil kolesterol ester dari HDL melalui kolesterol ester transfer protein. Selanjutnya, *remnant* yang kaya akan kolesterol ini menginduksi akumulasi di endotel dan bersama makrofag membentuk sel busa. Sel busa inilah yang membentuk *fatty streak*, prekusor dari plak aterosklerosis. (Sacks 201).

Aterosklerosis dimulai dari infiltrasi LDL, ke dalam tunika intima. Saat LDL masuk ke dinding endotel, LDL teroksidasi menjadi oxLDL (*Oxidized Low-density Lipoprotein)*. OxLDL lalu dihidrolisis oleh menjadi Lyso-PC dan *oxidized non-esterified fatty acids* (oxNEFAs) oleh suatu enzim yaitu Lp-PLA2. Lp-PLA 2 merupakan suatu enzim phospholipase A2 yang berfungsi untuk meningkatkan aktivitas inflamasi, oksidasi, pada pembentukan plak aterosklerosis. Terdapat

dua jenis Lp-PLA2. Lp-PLA2 yang beredar di sistem sirkulasi atau disebut *secreted* Lp-PLA2 dan Lp-PLA2 yang berada di dalam plak aterosklerosis. Lyso-PC (*Lysophosphatidylcholine*) dan oxNEFAs yang merupakan hasil **hidrolisis** oxLDL memicu peningkatan leukosit, sitokin pro inflamasi, meningkatkan oksidasi, dan memperluas *necroting lipid core*, dimana hal-hal tersebut meningkatkan aterogenesis (Cai, *et. al*., 2013).

3.3 Hipotesis

1. Kadar Lp-PLA2 (*Lipoprotein Associated Phospholipase A2)* meningkat seiring peningkatan risiko aterosklerosis *berdasarkan Framingham Risk Score*
2. Kadar TG (trigliserida) meningkat seiring peningkatan risiko aterosklerosis *berdasarkan Framingham Risk Score*
3. Terdapat korelasi antara kadar Lp-PLA2 (*Lipoprotein Associated Phospholipase A2)* dengan kadar TG (trigliserida) pada populasi risiko aterosklerosis *berdasarkan Framingham Risk Score*

BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode deskriptif analitik korelasional dengan menggunakan sampel darah vena yang diambil pada populasi risiko aterosklerosis. Setelah itu subjek dikelompokkan berdasarkan *Framingham Risk Score*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi antara kadar Lp-PLA2 (*Lipoprotein Associated Phospholipase A2)* dengan kadar TG (trigliserida) pada populasi dengan risiko aterosklerosis berdasarkan skor Framingham.

4.2 Populasi dan Sampel

Populasi pada penelitian ini adalah populasi risiko aterosklerosis di kota Malang. Setelah itu subjek dikelompokkan dengan Framingham berdasarkan berat ringannya faktor risiko (*low risk* <10%, *intermediate risk* 10-20%, dan *high risk* >20%). Adapun komponen yang diperhatikan dalam penentuan kelompok risiko meliputi hal sebagai berikut: jenis kelamin, usia, total kolesterol, total HDL, tekanan sistol, dan kebiasaan merokok.

4.3 Kriteria Inklusi

a) Usia >20 tahun

b) Total kolesterol ≥160 mg/dl

c) Kolesterol HDL <60 mg/dl

d) Tekanan darah sistolik ≥120 mm/Hg dan riwayat pengobatan

e) Merokok

4.4 Kriteria Eksklusi

a). Subjek yang baik kadar trigliserida dan Lp-PLA2 dalam darah tidak dapat diukur

b). Tidak memiliki riwayat hipertensi dan diabetes

c). Tidak menderita obesitas

4.5 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan dalam periode bulan Mei sampai bulan Juni 2017. Pengambilan sampel darah vena dan pengisian kuesioner 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.

4.6 Variabel Penelitian

4.6.1 Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah kadar trigliserida pada populasi dengan risiko aterosklerosis

4.6.2 Variabel Terikat

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah kadar Lp-PLA2 pada populasi dengan risiko aterosklerosis

4.7 Bahan dan Alat

Alat yang dibutuhkan yaitu :Spuit, Wing needle , Alcohol swab, Container EDTA, Jack connector, Tourniquet, Glove, Plester , ELISA kit Lp-PLA, oxLDL, hsCRP dan adiponektin, Tube 15 ml, Tube 3 ml, Yellow tip, Blue tip, timbang

berart badan, tensimeter, pengukur tinggi badan. Alat yang dibutuhkan ELISA reader.

4.8 Definisi Istilah/Operasional

Tabel 4.8 Definisi Istilah/Operasional

No.	Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala
1.	Populasi Risiko Aterosklerosis	Populasi yang memiliki gejala atau penyakit yang dapat meningkatkan kejadian aterosklerosis seperti obesitas dan hipertensi	*Framingham Risk Score*, dengan menilai komponen risiko; jenis kelamin, usia, total kolesterol, total HDL, tekanan sistol, dan kebiasaan merokok	• *Low risk* (<10%) • *Intermediate risk* (10-20 %) • *High risk* (>20%)	Ordinal
2.	Lp-PLA2	Enzim phospholipase A2 yang merupakan biomarker yang spesifik untuk inflamasi pembuluh darah dan aterosklerosis	ELISA (*Enzyme-linked immunosorbent assay*)	ng/ml	Rasio
3.	TG	Lemak esensial yang ditranportasikan dalam aliran darah dengan kolesterol.	Spektrofotometri	mg/dl	Rasio

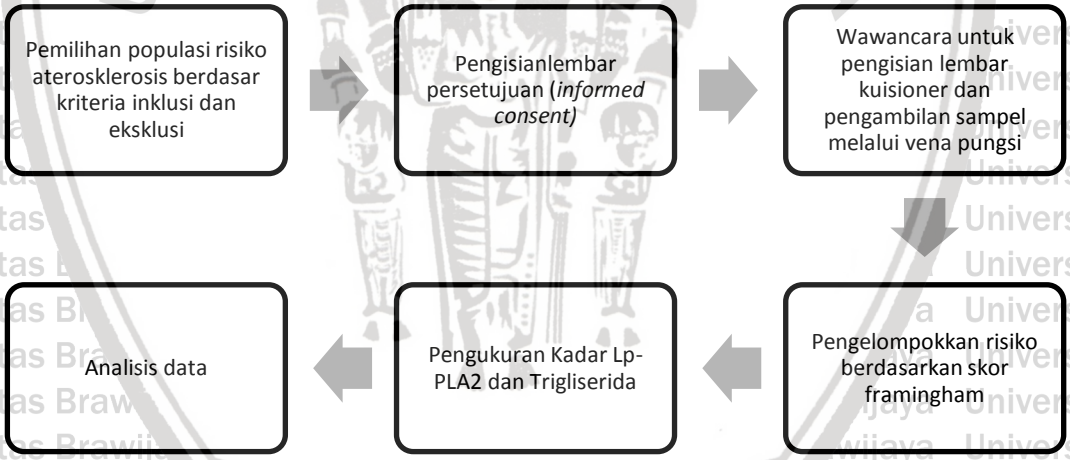
4.9 Teknik Analisis Data

Setiap kelompok risiko berdasarkan Framingham dilakukan uji normalitas dengan *Kolmogrov Smirnov Test* dan analisis korelasi antar variabel dengan uji *Pearson.*

4.10 Prosedur Penelitian

Sebelum melakukan penelitian, mengajukan etik dengan mengumpulkan formulir layak etik, proposal, dan penjelasan etik penelitian. Setelah itu menentukan populasi risiko aterosklerosis dengan skor Framingham. Melakukan wawancara untuk pengisian kuesioner dan pengambilan darah vena. Sampel darah yang didapatkan diukur kadarnya menggunakan ELISA untuk Lp-PLA2 dan spektrofotometri untuk TG (trigliserida) di Laboratorium Biosains Universitas Brawijaya.

4.11 Alur Penelitian



Gambar 4.11 Alur Penelitian

BAB 5

HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui korelasi kadar Lp-PLA2 (Lipoprotein-associated Phospholipase A2) dengan kadar TG (Trigliserida) pada populasi risiko aterosklerosis dengan Framingham.

5.1 Hasil Penelitian

5.1.1 Karakteristik Responden

Berikut adalah tabel persentase karakteristik responden pada setiap kelompok risiko.

Tabel 5.1 Karakteristik Responden

Risiko	*Low risk* (%)	*Intermediate risk* (%)	*High risk* (%)
Jenis Kelamin			
Laki-laki	54	92	96
Perempuan	46	8	4
Usia			
30-49 tahun	15	16	16
50-69 tahun	77	62	54
70-89 tahun	8	22	30tis
Riwayat Merokok			
Perokok	29	39	54,1
Berhenti merokok	16,6	16,6	12.5
Bukan perokok	54,4	44,4	33,4
Kebiasaan Olahraga			
Olahraga	73,7	73,4	38,4
Tidak Olahraga	26,3	26,6	61,6
Pekerjaan			
Wiraswasta	13,3	18,2	16,6
Swasta	13,3	13,6	16,6
Ibu rumah tangga	33,3	22,7	0
Lain-lain (Petani, buruh, guru, tidak bekerja/pensiun)	40,1	45,5	66,8

IMT			
Underweight	3,3	11,4	8
Normal	26,6	20	47
Overweight	14,4	17,1	16
Obese I	28,8	37,1	20
Obese II	25,5	14,2	8
Tekanan Sistol (mmHG)			
<120	35,95	25	12
120-129	8,98	11,11	4
130-139	10,11	8,33	16
140-179	38,20	50	56
≥180	6,74	5,55	12
Total Kolesterol (mg/dL)			
<200	64,04	72,97	44
200-239	16,85	10,81	36
≥240	19,10	16,21	20
Total HDL (mg/dL)			
≥40	66,66	54,05	24
<40	33,33	45,94	76

Berdasarkan tabel di atas, pada risiko jenis kelamin, semua kelompok risiko, persentase laki-laki lebih besar daripada perempuan. Hal ini dapat disimpulkan bahwa jenis kelamin laki-laki berisiko tinggi terkena penyakit kardiovaskular daripada perempuan. Pada risiko usia, rentang umur 50-69 tahun di setiap kelompok risiko menempati persentase tertinggi.

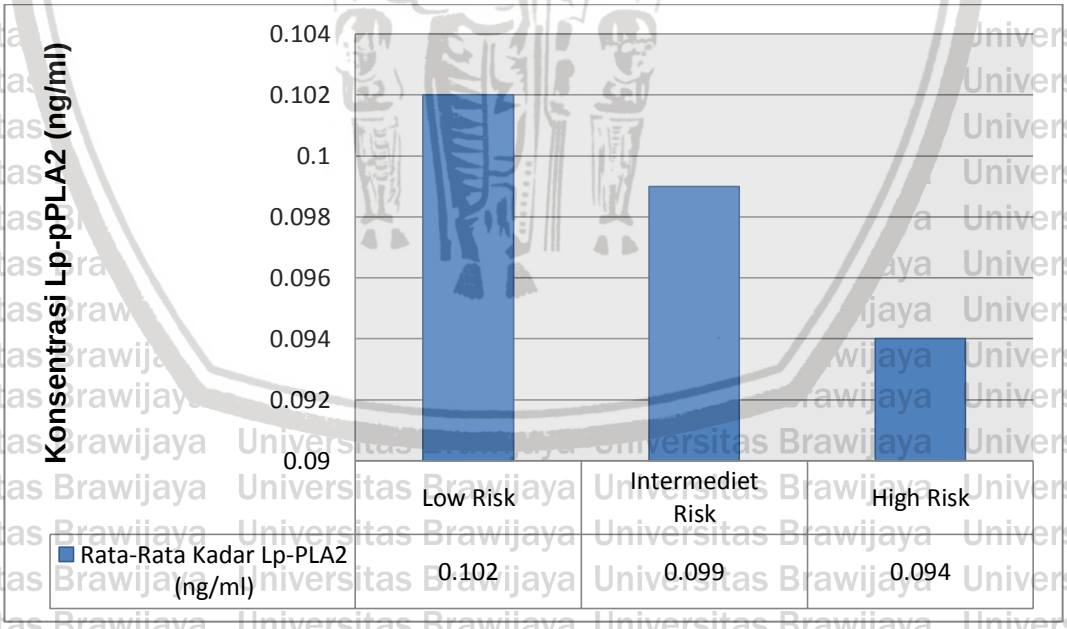
Pada kelompok *low risk* dan *intermediate risk*, persentase responden yang tidak merokok lebih besar daripada yang merokok dan berhenti merokok. Sedangkan pada kelompok *high risk* persentase merokok lebih besar daripada yang tidak merokok dan berhenti merokok.

Pada kelompok *low risk* dan *intermediate risk*, persentase responden yang olahraga rutin lebih besar dibanding yang tidak berolahraga rutin. Sedangkan pada kelompok *high risk*, persentase responden yang berolahraga lebih kecil dibanding yang tidak berolahraga.

Berdasarkan pengelompokan dari IMT, pada kelompok *low risk* dan *intermediate risk*, persentase tertinggi adalah obesitas I, dan persentase terendah yaitu obesitas II. Sedangkan pada kelompok *high risk*, persentase kelompok tertinggi adalah normal, dan persentase kelompok terendah yaitu obesitas II.

Tekanan sistol menurut pengelompokan AHA 2017, baik kelompok *low risk*, *intermediate risk*, dan *high risk* memiliki persentase tertinggi di tekanan 140-179 mmHg. Pada total kolesterol, seluruh kelompok risiko memiliki persentase tinggi pada <200 mg/dL. Pada total HDL, kelompok *low risk* dan *intermediate* memiliki persentase tinggi di lebih dari sama dengan 40 mg/dL, sedangkan *high risk* <40 mg/dL.

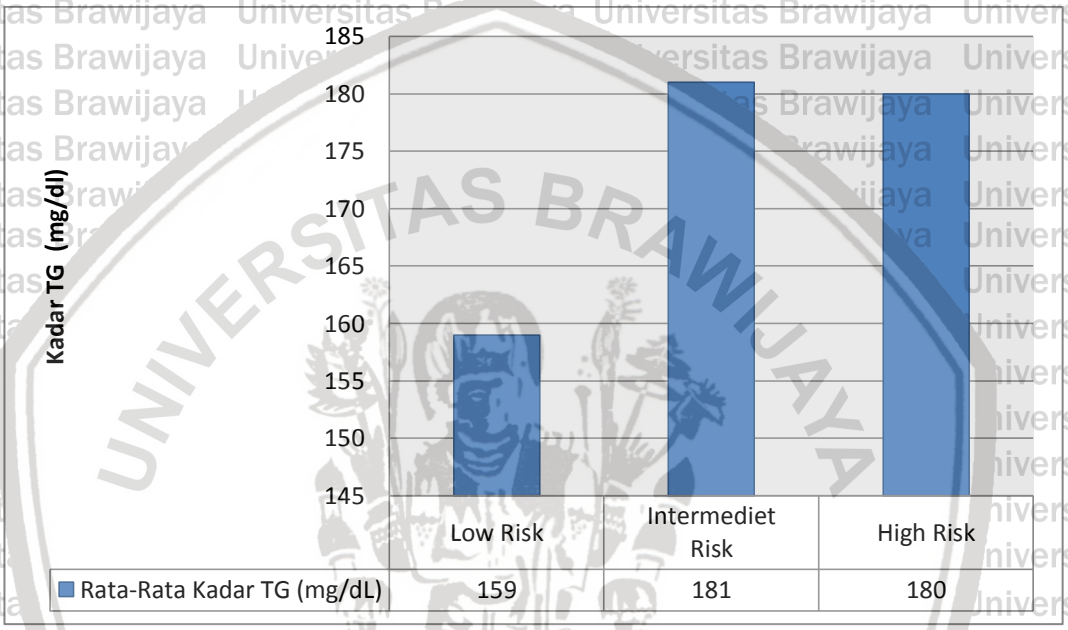
5.1.2 Data Kadar Lp-PLA2



Gambar 5.1 Rata-Rata Kadar Lp-PLA2 pada Setiap Kelompok Risiko

Berdasarkan gambar grafik di atas, rata-rata kadar Lp-PLA2 tertinggi dimiliki oleh kelompok *low risk*. Sedangkan rata-rata kadar Lp-PLA2 terendah adalah kelompok *high risk*.

5.1.3 Data Kadar TG



Gambar 5.2 Rata-Rata Kadar TG (Trigliserida) pada Setiap Kelompok Risiko

Berdasarkan gambar grafik di atas, rata-rata kadar TG (trigliserida) tertinggi dimiliki oleh kelompok *intermediate risk*. Sedangkan rata-rata kadar Lp-PLA2 terendah adalah kelompok *low risk*.

5.2 Analisis Data

5.2.1 Deskriptif Statistik

Pada kelompok low diperoleh rata-rata kadar TG sebesar 159 mg/dL dengan standar deviasi sebesar 105,216. Kadar TG terendah sebesar 39 mg/dL dengan kadar tertinggi mencapai 685 mg/dL. Untuk rata-rata kadar Lp-PLA2

diperoleh sebesar 0,1020 ng/mL dengan standar deviasi sebesar 0,0093. Kadar Lp-PLA2 terendah sebesar 0,0850 ng/mL dengan kadar tertingginya mencapai 0,1381.

Tabel 5.2 Variabel Lp-PLA2 dan TG (trigliserida) berdasarkan Kelompok Risiko

Kelompok	Variabel	N	Mean ± Standar Deviasi
Low	Kadar TG (mg/dL)	91	159 ± 105,21
	Kadar Lp-PLA2 (ng/mL)	91	0,1020 ± 0,0093
Intermediate	Kadar TG (mg/dL)	38	181 ± 114,69
	Kadar Lp-PLA2 (ng/mL)	38	0,0992 ± 0,0084
High	Kadar TG (mg/dL)	26	180 ± 105,38
	Kadar Lp-PLA2 (ng/mL)	26	0,0948 ± 0,0094

Pada kelompok *intermediate* diperoleh rata-rata kadar TG sebesar 181 mg/dL dengan standar deviasi sebesar 114,6979. Kadar TG terendah sebesar 60 mg/dL dengan kadar tertinggi mencapai 670 mg/dL. Untuk rata-rata kadar Lp-PLA2 diperoleh sebesar 0,0992 ng/mL dengan standar deviasi sebesar 0,008435. Kadar Lp-PLA2 terendah sebesar 0,0880 ng/mL dengan kadar tertingginya mencapai 0,1156 ng/mL.

Pada kelompok high diperoleh rata-rata kadar TG sebesar 180 mg/dL dengan standar deviasi sebesar 105,3811. Kadar terendah sebesar 13 dengan kadar tertinggi mencapai 433 mg/dL. Untuk rata-rata kadar Lp-PLA2 diperoleh sebesar 0,09488 ng/mL dengan standar deviasi sebesar 0,009451. Kadar Lp-PLA2 terendah sebesar 0,08313 ng/mL dengan kadar tertingginya mencapai 0,1146 ng/mL.

5.2.2 Analisis Data

Sebelum melakukan uji parametrik, suatu data hasil penelitian harus memenuhi asumsi dasar pengujian statistik yaitu asumsi normalitas data. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara dua variabel sehingga pengujian yang sesuai adalah uji korelasi. Apabila data terdistribusi normal, maka uji korelasi yang digunakan adalah uji korelasi *Pearson*. Apabila data tidak terdistribusi normal, maka pengujian statistik parametrik akan digantikan dengan statistik non-parametrik khususnya uji korelasi *Spearman*.

Uji Asumsi Normalitas Data

Hipotesis yang digunakan untuk uji asumsi ini adalah sebagai berikut:

H0 : Data yang diambil terdistribusi normal

H1: Data yang diambil tidak terdistribusi normal

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

- Jika probabilitas (sig.2-tailed) > 0,05 maka Ho diterima
- Jika probabilitas (sig.2-tailed) < 0,05 maka Ho ditolak

Variabel kadar TG memiliki nilai Sig. (0,200) yang lebih besar dari taraf nyata 5% (0,050) maka disimpulkan bahwa data kadar TG terdistribusi normal. Pada variabel kadar Lp-PLA2 memiliki nilai Sig. (0,200) yang lebih besar dari taraf nyata 5% (0,050) maka disimpulkan bahwa data kadar Lp-PLA2 juga terdistribusi normal. Karena asumsi normalitas terpenuhi pada kedua variabel yang akan dikorelasikan maka pada kelompok low, pengujian hubungan antara kadar TG dengan kadar Lp-PLA2 menggunakan uji korelasi *Pearson*.

Variabel kadar TG memiliki nilai Sig. (0,066) yang lebih besar dari taraf nyata 5% (0,050) maka disimpulkan bahwa data kadar TG terdistribusi normal. Pada variabel kadar Lp-PLA2 memiliki nilai Sig. (0,200) yang lebih besar dari taraf nyata 5% (0,050) maka disimpulkan bahwa data kadar Lp-PLA2 juga terdistribusi normal. Karena asumsi normalitas terpenuhi pada kedua variabel yang akan dikorelasikan maka pada kelompok *intermediate*, pengujian hubungan antara kadar TG dengan kadar Lp-PLA2 menggunakan uji korelasi *Pearson.*

Variabel kadar TG memiliki nilai Sig. (0,200) yang lebih besar dari taraf nyata 5% (0,050) maka disimpulkan bahwa data kadar TG terdistribusi normal. Pada variabel kadar Lp-PLA2 memiliki nilai Sig. (0,200) yang lebih besar dari taraf nyata 5% (0,050) maka disimpulkan bahwa data kadar Lp-PLA2 juga terdistribusi normal. Karena asumsi normalitas terpenuhi pada kedua variabel yang akan dikorelasikan, maka pada kelompok *intermediate*, pengujian hubungan antara kadar TG dengan kadar Lp-PLA2 menggunakan uji korelasi *Pearson*.

5.2.3 Uji Korelasi

Pada analisis hubungan antara kadar TG dengan kadar Lp-PLA2 pada kelompok low, diperoleh nilai signifikansi > taraf nyata 5% (0,119 > 0,050) maka disimpulkan terdapat hubungan yang tidak signifikan antara kadar TG dengan kadar Lp-PLA2 pada kelompok low. Koefisien korelasi yang bertanda negatif menunjukkan bahwa hubungan yang terjadi antara kadar TG dengan kadar Lp-PLA2 adalah tidak searah, artinya baik peningkatan maupun penurunan kadar TG terhadap kadar Lp-PLA2 tidak saling berhubungan. Kategori koefisien korelasi yang sebesar 0,010 masuk dalam kategori **sangat lemah**. Artinya

hubungan antara kadar TG dengan kadar Lp-PLA2 pada kelompok *intermediate risk* adalah tidak signifikan dan sangat lemah.

Pada analisis hubungan antara kadar TG dengan kadar Lp-PLA2 pada kelompok *intermediate*, diperoleh nilai signifikansi > taraf nyata 5% (0,918 > 0,050) maka disimpulkan terdapat hubungan yang tidak signifikan antara kadar TG dengan kadar Lp-PLA2 pada kelompok *intermediate*. Koefisien korelasi yang bertanda positif menunjukkan bahwa hubungan yang terjadi antara kadar TG dengan kadar Lp-PLA2 adalah searah, artinya peningkatan kadar TG mengakibatkan peningkatan kadar Lp-PLA2. Kategori koefisien korelasi yang sebesar 0,018 masuk dalam kategori **sangat lemah**. Artinya hubungan antara kadar TG dengan kadar Lp-PLA2 pada kelompok *intermediate* adalah tidak signifikan dan sangat lemah.

Pada analisis hubungan antara kadar TG dengan kadar Lp-PLA2 pada kelompok high, diperoleh nilai signifikansi > taraf nyata 5% (0,553 > 0,050) maka disimpulkan terdapat hubungan yang tidak signifikan antara kadar TG dengan kadar Lp-PLA2 pada kelompok high. Koefisien korelasi yang bertanda negatif menunjukkan bahwa hubungan yang terjadi antara kadar TG dengan kadar Lp-PLA2 adalah tidak searah, artinya baik peningkatan maupun penurunan kadar TG terhadap kadar Lp-PLA2 tidak saling berhubungan. Kategori koefisien korelasi yang sebesar 0,124 masuk dalam kategori **sangat lemah**. Artinya hubungan antara kadar TG dengan kadar Lp-PLA2 pada kelompok *intermediate* adalah tidak signifikan dan sangat lemah.

BAB 6

PEMBAHASAN

Berikut ini adalah pembahasan dari hasil penelitian yang bertujuan untuk menganalisis korelasi kadar Lp-PLA2 (*Lipoprotein-Associated Phospholipase A2*) dengan kadar TG (Trigliserida) pada populasi risiko aterosklerosis berdasarkan Framingham.

6.1 Kadar Lp-PLA2 (*Lipoprotein-Associated Phospholipase A2*) pada Populasi Risiko Aterosklerosis Berdasarkan *Framingham Risk Score*

Lp-PLA2 (*Lipoprotein-associated phospholipase A2*) adalah suatu enzim *phospholipase* A2. Enzim ini memecah *phosphatidylcholine* yang teroksidasi pada LDL di dinding pembuluh darah yang dimana akan meningkatkan kejadian aterogenesis melalui induksi monosit dan leukosit. Oleh karena itu, saat ini keberadaannya menjadi penting untuk biomarker inflamasi pada pembuluh darah dan menjadi tolok ukur untuk menilai risiko penyakit kardiovaskular pada pedoman *Adult Treatment Panel* III (ATP III). Semakin tinggi kadar Lp-PLA2, semakin tinggi pula risiko untuk terjadi penyakit arteri koroner (Cai, *et. al*., 2013).

Beberapa penelitian, salah satunya penelitian Moldoveanu, et. al. menyatakan bahwa kadar Lp-PLA2 memiliki hubungan yang signifikan dengan risiko penyakit kardiovaskular dan menjadi biomarker yang signifikan untuk inflamasi vaskular (Moldoveanu, *et. al*.). Populasi risiko aterosklerosis ini dikelompokkan menjadi tiga kelompok risiko menurut *Framingham Heart Study*.

Setelah mendapatkan hasil ELISA, rata-rata kadar Lp-PLA2 dihitung per kelompok berdasar skor Framingham dimana pada *low risk* didapatkan hasil

yang lebih tinggi dari pada *high risk*. Hal ini tidak sesuai dengan beberapa penelitian salah satunya yaitu dari Berger, *et. al.*, yang menyatakan bahwa tingginya kadar Lp-PLA2 berhubungan dengan tingginya risiko untuk menderita penyakit kardiovaskular, yaitu penyakit arteri koroner, dan jurnal dari Cai, *et. al.* yang menyatakan bahwa Lp-PLA2 dapat menjadi biomarker karena dinilai bahwa kadarnya yang tinggi mampu menginterpretasikan risiko penyakit kardiovaskular (Cai *et al.*, 2013).

Penghitungan rata-rata kadar Lp-PLA2 pada kelompok *low risk* adalah 0.102 ng/mL. Berdasarkan hasil tersebut didapatkan bahwa kelompok *low risk* memiliki rata-rata kadar tertinggi dibanding kelompok *high risk*. Pada data karakteristik responden, didapatkan bahwa berdasarkan IMT, kelompok *obese* I menempati persentase tertinggi di kelompok *low risk*. Menurut WHO obesitas adalah akumulasi lemak yang berlebih pada tubuh (*World Health Organization*, 2018). Peningkatan lemak merupakan salah satu kondisi dari sindroma metabolik. Pada penelitian Noto *et al.* menyatakan bahwa kadar Lp-PLA2 dapat meningkat pada sindrom metabolik (Noto, *et al.,* 2006). Selain itu, tekanan darah sistol juga ikut mempengaruhi hasil pengelompokan. Pada kelompok *low risk* mayoritas memiliki tekanan sistol 140-179 mmHg. Pada hasil penelitian Ahn *et al.,* menyatakan bahwa peningkatan tekanan sistol memiliki hubungan yang positif dengan Lp-PLA2. Oleh karena itu, dua hal tersebut di atas mungkin dapat menjadi alasan mengapa kadar Lp-PLA2 tinggi pada kelompok *low risk* (Ahn, *et al.,* 2017). Persentase tertinggi pada jenis kelamin di kelompok *low risk* adalah laki-laki yaitu 54%. Menurut penelitian Banarjee *et al*, jenis kelamin lak-laki memilki aktivitas dan massa Lp-PLA2 yang lebih tinggi dibandingkan perempuan, hal ini juga dapat menjadi alasan mengapa kadar Lp-PLA2 tinggi pada *low risk*

(Benarjee, *et al*, 2008) Pada *low risk*, mayoritas rentang usia yaitu 50-69 tahun. Namun, menurut penelitian Sun *et al,* umur tidak berkorelasi dengan kadar maupun aktivitas Lp-PLA2 (Sun, *et al,* 2018). Pada kebiasaan merokok, persentase tertinggi di *low risk* adalah bukan perokok yaitu sebesar 54,4%. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya bahwa merokok dapat menginduksi aktivitas dan kadar Lp-PLA2 pada penderita penyakit kardiovaskular (Chrysohoou, *et al,* 2009).

Rata-rata kadar Lp-PLA2 pada kelompok *intermediate risk* adalah 0.099 ng/mL. Pada data karakteristik responden didapatkan persentase laki-laki 92%, lebih besar dibandingkan perempuan yaitu 8%, dimana menurut Ford, kematian dan angkat kejadian penyakit kardiovaskular lebih tinggi jauh daripada perempuan (Ford, 2007). Selain itu, pada kelompok *intermediate risk* mayoritas adalah bukan perokok. Pada penelitian sebelumnya disebutkan bahwa kematian karena penyakit kardiovaskular lebih rendah pada yang bukan perokok dan bekas perokok daripada perokok (Sun, *et al.,* 2006). Selain itu, berdasarkan IMT, kelompok Obesitas I memiliki persentase tertinggi di *intermediate risk*, dimana sesuai penelitian sebelumnya bahwa penderita sindrom metabolik memiliki Lp-PLA2 yang lebih tinggi (Noto, *et al.,* 2006). Ketiga hal tersebut mendukung bahwa rata-rata kadar Lp-PLA2 pada kelompok *intermediate risk* dapat lebih tinggi dari kelompok *high risk*.

Kebiasaan olahraga pada kelompok *intermediate risk* mayoritas adalah berolahraga (73,4%). Menurut penelitian Balasubramanyam *et al,* diet yang intensif dan olahraga yang terprogram pada penderita dislipidemia dapat menurunkan kadar Lp-PLA2 secara signifikan (Balasubramanyam *et al,* 2013). Total kolesterol dan HDL memiliki persentase tertinggi pada kelompok kadar

terendah, dimana menurut penelitian sebelumnya bahwa HDL dan total kolesterol (LDL dan TG) berkorelasi signifikan dengan Lp-PLA2 (Tellis, 2014). Data karakteristik tersebut bertentangan dengan rata-rata kadar Lp-PLA2, bahwa yang didapatkan di *intermediate risk* lebih tinggi daripada *high risk*, dimana dengan tingginya persentase dari karakteristik-karakteristik tersebut seharusnya memiliki kadar Lp-PLA2 yang lebih rendah.

Rata-rata Kadar Lp-PLA2 pada kelompok *high risk* adalah 0.094 ng/mL. Nilai tersebut merupakan nilai terendah dari semua kelompok risiko. Hal ini sama dengan penjelasan sebelumnya di kelompok *low risk* bahwa kadar Lp-PLA2 dipengaruhi oleh sindrom metabolik yang salah satu nya adalah obesitas. Pada data karakteristik kelompok *high risk*, mayoritas merupakan individu dengan BMI normal. Oleh karena itu rendahnya rata-rata konsentrasi Lp-PLA2 pada kelompok *high risk* dapat dipengaruhi oleh rendahnya persentase obesitas pada kelompok *high risk* (Noto, *et al.,* 2006). Selain itu pada tabel karakteristik juga didapatkan bahwa total kolesterol di *high risk* rata-rata dibawah 200 mg/dL. Pada hasil studi Barutçuoğlu *et al.* dan Ouyang *et al.,* menyatakan bahwa peningkatan total kolesterol diikuti oleh peningkatan yang signifikan dalam Lp-PLA2 (Barutcuoglu, *et al.)*. Hal ini mungkin bisa menjadi penyebab mengapa Lp-PLA2 rata-rata kadarnya paling rendah di kelompok *high risk* (Ouyang, *et al.,* 2012).

Persentase jenis kelamin laki-laki sebesar 96% pada *high risk*. Menurut penelitian Banarjee *et al*, jenis kelamin laki-laki memilki aktivitas dan massa Lp-PLA2 yang lebih tinggi dibandingkan perempuan (Benarjee, *et al*, 2008). Mayoritas populasi pada kelompok *high risk* tidak berolahraga yaitu sebesar 61,6%. Berdasarkan penelitian sebelumnya menyatakan bahwa aktivitas fisik dapat menurunkan kadar Lp-PLA2 (Balasubramanyam *et al,* 2013). Mayoritas

tekanan sistol pada kelompok *high risk* adalah di 140-179 mmHg. Menurut studi sebelumnya, peningkatan tekanan darah dapat meningkatkan kadar Lp-PLA2 (Ahn, *et al.,* 2017). Pada persentase data karakteristik didapatkan bahwa kadar Lp-PLA2 di kelompok *high risk* seharusnya dapat lebih tinggi daripada kelompok risiko lain.

Setelah melihat ketidak sesuaian tersebut, dapat ditentukan bahwa Lp-PLA2 tidak secara *independent* mempengaruhi risiko penyakit kardiovaskular terutama dalam fungsinya sebagai biomarker pada penentuan kelompok risiko berdasarkan Framingham, seperti dalam penelitian Berger, *et. al.* yang mengatakan bahwa kadar Lp-PLA2 memang tinggi pada orang dengan CAD (Coronary Artery Disease), namun setelah hasil tersebut dihubungkan dengan penambahan risiko lain seperti umur, jenis kelamin, merokok, hipertensi, dan profil lipid, Lp-PLA2 bukan menjadi prediktor yang tidak berterkergantungan untuk menimbulkan penyakit kardiovaskular. Hal ini juga dinyatakan dalam pembahasan *Framingham Heart Study* pada *American Heart Association* (AHA), bahwa pengelompokan risiko penyakit kardiovaskular memiliki berbagai biomarker dan rumus persamaan untuk dapat mengelompokkan risiko seseorang untuk mengidap penyakit kardiovaskular dalam sepuluh tahun. Umur, jenis kelamin, tekanan darah sistol, profil lipid, dan kebiasaan merokok, semuanya menjadi tolok ukur untuk menentukan risiko penyakit kardiovaskular. Disebutkan juga bahwa umur, jenis kelamin, BMI memiliki hubungan yang kuat dalam menentukan risiko penyakit kardiovaskular ditandai dengan korelasinya $p<0.001$ untuk setiap biomarker. Hal ini dapat dilihat dari hasil penelitian bahwa rata-rata umur responden semakin tinggi pada kelompok *high risk*, dan jenis kelamin pada kelompok *intermdiate* risk dan *high risk* 90% adalah laki-laki (Cheng, et. al., 200).

Pada *AHA Medical Scientific Statement*, menyatakan bahwa Framingham memiliki persamaan untuk menentukan risiko seseorang mengidap penyakit kardiovaskular berdasarkan beberapa biomarker. Biomarker utama yang masuk persamaan tersebut adalah tekanan darah, tekanan sistol dan tekanan diastol, riwayat merokok, dan profil lipid terutama kadar HDL dan kolesterol total. Disebutkan juga bahwa banyak biomarker yang menentukan pengelompokan risiko seperti penambahan umur, terutama ada jenis kelamin wanita sangat mempengaruhi hasil dari pengelompokan tersebut. Framingham juga tidak dapat digunakan pada seseorang dengan kondisi yang sangat ekstrem pada salah satu risikonya, seperti contoh, seseorang memiliki hipertensi *malignant* atau diabetes yang sangat parah dan memiliki kadar kolesterol sangat tinggi, karenanya salah satu risiko tersebut bisa langsung menempati pengelompokan risiko yang tidak sesuai distribusinya dengan risiko lain (Anderson, 1991).

Kadar Lp-PLA namun masih dapat menjadi biomarker untuk tingginya risiko penyakit kardiovaskular, hanya saja tidak sesuai untuk pengelompokan Framingham yang memiliki multibiomaker. Kadar Lp-PLA2 secara signifikan tinggi pada faktor risiko yang menunjang penyakit kardiovaskular seperti jenis kelamin laki-laki, tingginya kadar LDL kolesterol, rendahnya kadar HDL, dan fibrinogen. Semakin tinggi kadar Lp-PLA2, semakin tinggi tingkat keparahan penderita penyakit arteri koroner (Berger, et.al. 2005). Pada penelitian Gossl, *et. al.,* kadar Lp-PLA2 yang bersirkulasi di dalam darah berhubungan dengan prognosis, namun tidak berkorelasi dengan beban aterosklerotik penyakit kardiovaskular. Pada pasien dengan plak di arteri karotis, memiliki peningkatan kadar Lp-PLA2 yang tinggi di *necrotic core* dari plak tersebut, dan pada plak yang mudah ruptur. Namun, kadar LDL tidak berhubungan dengan kadar Lp-PLA2 di

plak aterosklerosis, dimana seperti yang kita ketahui LDL merupakan biomarker penting untuk aterosklerosis pada penyakit kardiovaskular. Oleh karena itu penting untuk mengidentifikasi apakah Lp-PLA2 yang dikorelasikan dalam bentuk aktivitas Lp-PLA2, kadar Lp-PLA2, atau kadar Lp-PLA2 itu sendiri, dimana hal ini juga dilakukan di penelitian Berglund, *et.al.,* dimana dilakukan pengukuran aktivitas dan massa atau kadar Lp-PLA2 untuk mengorelasikan dengan risiko penyakit kardiovaskular. (Gossl, *et. al.,* 2008).

6.2 Kadar TG (Trigliserida) pada Populasi Risiko Aterosklerosis Berdasarkan *Framingham Risk Score*

TG atau singkatan dari trigliserida merupakan salah satu bentuk lemak yang disimpan dan dapat dibentuk oleh tubuh sebagai simpanan energi (*American Heart Association*, 2015). Kadar trigliserida yang tinggi dalam darah berhubungan langsung dengan peningkatan risiko penyakit jantung koroner, diikuti dengan risiko lainnya seperti hipertensi, merokok, dan obesitas. Hal ini dibuktikan dalam penelitian Friedemann, bahwa peningkatan salah satu risiko dapat menyebabkan penebalan tunika media dan peningkatan tekanan darah (Friedemann, 2012). Penderita dengan hipertrigliserida dapat mempengaruhi mekanisme pembekuan yang dapat menuju ke stroke atau serangan jantung. Kadar trigliserida sekarang ini sudah menjadi parameter dalam panduan ATP (*Adult Treatment Panel*) III, dimana ditetapkan batas maksimalnya adalah 150 mg/dL. Lebih dari itu, hipertrigliserida dapat mengakibatkan pankreatitis, terutama pada kadar 500 mg/dL (Summit, 2012).

Pada hasil penelitian, didapatkan rata-rata kadar trigliserida pada setiap kelompok risiko. Hasilnya adalah rata-rata kadar trigliserida terendah terapat di

kelompok *low risk*, sedangkan rata-rata kadar trigliserida yang tinggi pada kelompok *intermediate risk* dan *high risk*. Hal ini sesuai dengan teori yang telah disebutkan di atas bahwa semakin tinggi kadar trigliserida dalam darah semakin tinggi risiko seseorang mengidap penyakit kardiovaskular. Hal ini sesuai dengan penelitian Friedemann*, et. al.* bahwa peningkatan kadar trigliserida dapat meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular sebesar tiga sampai empat kali lipat (Friedemann*, et. al.*, 2012)

Hasil pengukuran didapatkan rata-rata trigliserida pada kelompok *low risk* adalah 159 mg/dL, dimana merupakan angka terendah diantara kelompok risiko Framingham. Pada data karakteristik, didapatkan laki-laki persentasenya lebih tinggi dari perempuan. Hal ini sesuai dengan Backhouse *et al.* bahwa laki-laki memiliki lemak viseral dan lemak subkutan lebih sedikit dibandingkan dengan perempuan. Hal ini dikarenakan perempuan memiliki klirens metabolik, tingkat pembuangan nonoksidatif, dan kecepatan oksidasi yang dikoreksi untuk pengeluaran energi lebih besar daripada laki-laki (Backhouse, 2012). Hal ini didukung dengan kadar asam lemak dan VLDL lebih tinggi dari laki-laki terutama pada perempuan *post-menopouse*. Selain itu, mayoritas kelompok *low risk* adalah tidak merokok. Menurut penelitian sebelumnya, merokok dapat meningkatkan aktivitas CETP atau *Cholesterol Ester Transfer Protein*. CETP merupakan *lipid transfer factor* yang berfungsi untuk pertukaran kolesterol ester di HDL dengan trigliserida di LDL dan VLDL. CETP juga meningkatkan trigliserida di HDL (He,*et al.,* 2013). Pada kebiasaan olahraga, mayoritas populasi kelompok *low risk* adalah sering berolahraga (73,7%). Menurut Bruce, pada subjek yang rutin olahraga selama delapan minggu, dapat meningkatkan

oksidasi lemak yang ditandai dengan penurunan TG pada pasien diabetes. (Bruce, 2004).

Pada karakteristik menurut IMT, mayoritas populasi *low risk* termasuk *Obese* I. Berdasarkan penelitian sebelumnya, obesitas berkorelasi langsung dengan peningkatan TG di plasma (Cabezas, *et al.,* 2013). Selain itu tekanan sistol pada *low risk* mayoritas masuk dalam rentang 140-179 mmHG. Menurut penelitian Pyörälä, pasien yang diberikan simvastatin untuk menurunkan tekanan darah dapat menurunkan kejadian sindrom metabolik, dimana seperti yang diketahui sebelumnya bahwa salah satu tanda sindrom metabolik adalah dengan peningkatan kadar TG. Oleh karena itu dengan melihat dua data karakteristik di atas, bertentangan dengan rata-rata kadar TG yang terendah pada kelompok *low risk* dibanding kelompok risiko lainnya (Pyörälä, 2004).

Pengukuran rata-rata trigliserida pada kelompok *intermediate risk* adalah 181 mg/dL. Nilai tersebut lebih tinggi dibandingkan rata-rata kadar Lp-PLA2 pada kelompok *low risk*. Berdasarkan data karakteristik, mayoritas kelompok *intermediate risk* merupakan obesitas I. Obesitas dengan kadar trigliserida sangat kuat hubungannya. Obesitas meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular melalui peningkatan trigliserida plasma, tingginya kolesterol LDL, rendahnya kolesterol HDL, dan kadar insulin serta glukosa darah yang meningkat. Lipid yang kadarnya meningkat di darah dapat secara langsung melukai endotel dan berlanjut menjadi aterosklerosis (Cabezas, *et al.,* 2013). Selain itu, data karakteristik seperti jenis kelamin yang mayoritasnya adalah laki-laki, juga mendukung tingginya kadar TG pada kelompok ini (Backhouse, 2012). Begitu juga dengan tekanan sistol, mayoritas populasi *intermediate risk* memiliki tekanan sistol dengan rentang 140-170 mmHg, yang dimana sesuai dengan studi

sebelumnya, dibuktikan dapat meningkatkan kadar TG di plasma (Pyörälä, 2004). Sedangkan pada kebiasaan merokok, persentase tertinggi pada kelompok *intermediate risk* adalah tidak merokok, dan pada kebiasaan olahraga, mayoritas adalah sering berolahraga. Kedua data karakteristik tersebut bertentangan dengan penelitian sebelumnya (Bruce, 2004).

Rata-rata trigliserida pada kelompok *high risk* adalah 180 mg/dL. Angka tersebut lebih rendah 1 mg/dL daripada kelompok *low risk* hal ini kemungkinan dikarenakan mayoritas kelompok *high risk* tidak menderita obesitas I seperti kelompok *intermediate*, bahkan mayoritas kelompok *high risk* adalah normal menurut BMI (Cabezas, *et al.,* 2013). Namun, rata-rata pada kelompok *high risk* tetap lebih tinggi daripada rata-rata trigliserida kelompok *low risk*, dikarenakan persentase perokok pada kelompok *high risk* sangat tinggi dibanding baik yang bukan perokok maupun bekas perokok. Sesuai dengan penelitian sebelumnya menyatakan bahwa merokok berhubungan dengan kadar TG yang tinggi, glukosa, HbA1c, dan rendahnya kadar HDL (Koda, *et al.,*2016). Hal ini juga didukung dengan data karakteristik yang sama seperti hasil penelitian sebelumnya yaitu; jenis kelamin yang mayoritasnya ada laki-laki, tidak rutin atau tidak sering berolahraga, dan rentang tekanan sistol sebesar 140-170 mmHg.

6.3 Korelasi Kadar Lp-PLA2 (*Lipoprotein-Associated Phospholipase A2*) dengan Kadar TG (Trigliserida) pada Populasi Risiko Aterosklerosis Berdasarkan Framingham *Risk Score*

Lp-PLA2 adalah enzim yang dibagi menjadi dua jenis yaitu yang berada di dalam plak aterokslerosis dan yang berada di sirkulasi darah atau disebut *secreted* Lp-PLA2. Lp-PLA2 yang berada di plak menghidrolisis oxLDL menjadi

Lyso-PC dan *oxidized non-esterified fatty acids* (oxNEFAs) (Anping Cai, *et. al*., 2013). Walaupun Lp-PLA2 hanya berhubungan langsung dengan lipoprotein LDL, namun lipoprotein yang lain dapat mempengaruhi baik kadar LDL maupun Lp-PLA2, seperti TG (trigliserida). Trigliserida adalah salah satu bentuk lipoprotein yang ada dalam tubuh. Hipertrigliserida meningkatkan pembentukan *small dense* LDL (sdLDL). LDL jenis ini memiliki fenotip B yang dimana meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular (Blanco, *et.al.,* 2013).

Setelah sampel darah diambil untuk mengukur variabel, dilakukan hasil uji korelasi antar kadar trigiliserida dan Lp-PLA2 pada setiap kelompok risiko. Pada kelompok *low risk* didapatkan hasil uji korelasi hubungannya tidak signifikan dan sangat lemah dengan koefisien korelasi negatif, yang dapat diartikan bahwa hubungannya tidak searah. Hal ini tentunya tidak sesuai dengan teori yang menyatakan bahwa semakin tingginya kadar trigliserida, semakin tinggi juga kadar Lp-PLA2, atau sebaliknya. Namun, hasil ini sama dengan hasil penelitian Cen, yang menyatakan bahwa kadar Lp-PLA2 menunjukkan korelasi positif dengan hs-CRP pada penyakit kardiovaskular, namun tidak pada kadar Tch, TG, Apo-A1, Apo-B, HDL-c, LDL-c, Lp(a), dan Glu. Dalam pembahasan penelitian tersebut juga dinyatakan bahwa Lp-PLA2 80% berikatan dengan LDL, 15%-20% dengan HDL dan sisanya dengan VLDL. (Cen, 2015).

Pada kelompok *intermediate risk* hasil korelasi yang didapat sama seperti *low risk* yaitu tidak signifikan dan sangat lemah, namun didapatkan koefisien korelasi positif yaitu memiliki hubungan yang searah dimana sesuai dengan teori yaitu meningkatnya kadar trigliserida akan meningkatkan Lp-PLA2. Hasil ini sesuai dengan hasil penelitian Anuurad yang menyatakan kadar Lp-PLA2 berhubungan positif dengan kadar kolesterol LDL dan trigliserida (Anuurad,

2010). Hal ini juga didukung oleh hasil penelitian Packard *et al* bahwa Lp-PLA2 merupakan prediktor yang independen dari CRP, kadar fibrinogen, leukosit, umur, tekanan sistol, trigiliserida plasma, HDL, dan LDL (risiko relatif 1.18 per 1 peningkatan standar deviasi di Lp-PLA2, *P*=0.005) (Packard, *et al*, 2000). Namun korelasinya tetap tidak signifikan, dimana hasil tersebut sama dengan penelitian sebelumnya (Cen, 2015).

Hasil korelasi kelompok *high risk* juga sama dengan kedua kelompok risiko sebelumnya yaitu tidak signifikan dan sangat lemah dengan korelasi negatif. Hasil ini juga bertentangan dengan teori yaitu kadar trigliserida yang tinggi berhubungan langsung dengan lemak intra torak dan perikardial, dimana hal ini meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular (Hoffman, et.al., 2008). Namun, sama dengan hasil penelitian Berger, *et.al.,* menyatakan bahwa hubungan Lp-PLA2 dengan umur, BMI, riwayat merokok, hipertensi, tekanan darah sistol dan diastol, trigliserida, homosistein, dan CRP, tidak signifikan. Sedangkan Lp-PLA2 berhubungan signifikan dengan kreatinin, kolesterol LDL, fibrinogen, dan korelasi negatif dengan HDL. (Berger, et.al., 2004).

Pada beberapa hasil penelitian sebelumnya menyatakan bahwa kadar Lp-PLA2 memilki hubungan yang tidak signifikan dengan risiko penyakit kardiovaskular, seperti pada hasil penelitian Berglund, *et. al*. Pada penelitian tersebut didapatkan hasil aktivitas Lp-PLA2 yang tinggi, setelah menambah umur dan jenis kelamin, secara signifikan, memiliki kadar HDL yang rendah, kadar trigliserida yang rendah, dan tekanan darah yang tinggi. Pada penelitian tersebut juga dikatakan bahwa hubungan yang signifikan dengan peningkatan risiko penyakit karodivaskuler, didapatkan dari hasil aktivitas Lp-PLA2, namun tidak untuk kadar atau massa Lp-PLA2 itu sendiri. Penelitiannya tentang korelasi

dengan faktor risiko kardiovaskular juga menunjukkan bahwa hubungan kadar Lp-PLA2 dengan kadar lipid tidak memiliki hubungan yang kuat seperti hubungannya dengan aktivitas Lp-PLA2 (Berglund, *et. al*., 2007). Hal ini juga didukung oleh hasil penelitian Nozadze, bahwa aktivitas Lp-PLA2 berkorelasi positif dengan TG, asam urat, dan berkorelasi negatif dengan kadar HDL. (Nozadze, 2014).

BAB 7

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian mengenai korelasi antara kadar Lp-PLA2 (*Lipoprotein Associated Phospholipase A2)* dengan kadar TG (trigliserida) pada populasi risiko aterosklerosis berdasarkan *Framingham Risk Score*, dapat disimpulkan bahwa:

7.1.1 Kadar Lp-PLA2 (*Lipoprotein Associated Phospholipase A2)* pada populasi risiko aterosklerosis menurun seiring bertambahnya risiko berdasarkan *Framingham Risk Score* dengan rata-rata tertinggi pada kelompok *low risk*

7.1.2 Kadar TG (*Trigliserida)* pada populasi risiko aterosklerosis meningkat seiring bertambahnya risiko berdasarkan *Framingham Risk Score* dengan rata-rata tertinggi pada kelompok *intermediate risk*

7.1.3 Kadar Lp-PLA2 tidak berhubungan signifikan dengan kadar trigliserida pada populasi risiko aterosklerosis di semua kelompok berdasarkan *Framingham Risk Score*.

7.2 Saran

Perlunya diadakan penelitian lebih lanjut antara perbedaan antara kadar Lp-PLA2 dan aktivitas Lp-PLA2 dalam proses terjadinya aterosklerosis.

DAFTAR PUSTAKA

Ahn, H. Y., Kim, M., Lee, S. H., Lee, J. H. dan Yoo, H.J. Online Journals, 2017*: Associations among oxidative stress, Lp-PLA$_2$ activity and arterial stiffness according to blood pressure status at a 3.5-year follow-up in subjects with prehypertension*., (Online), (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28142077, diakses 15 Oktober 2018).

Ambrose, J. A. dan Barua, R. S. The Pathophysiology of Cigarette Smoking and Cardiovascular Disease, 2004, 43 (10): 1731-1737.

American Heart Association, 2015, *What Are High Blood Cholesterol and Trglycrides?*. An Updated Coronary Risk Profile A Statement for Health Professionals, 1991, 83 (1): 356-362.

American Heart Association. *Aterosklerosis*, 2017, (Online), (cholesterol/aterosklerosis#.WemQlvmCzIU, diakses 20 Oktober 2017).

Anderson, K. M., Kannel, W. B., Odell, P. M. dan Wilsan, W. F. An Updated Coronary Risk Profile A Statement for Health Professionals, 1991, 83 (1): 356-362.

Anuurad, E., Ozturk, Z., Enkhmaa, B., Pearson, T.A. and Berglund, L., 2010. Association of lipoprotein-associated phospholipase A2 with coronary artery disease in African-Americans and Caucasians. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *95*(5), pp.2376-2383.

Backhouse, K. *et al.*, Online Journals, 2012*: Gender differences in VLDL1 and VLDL2 triglyceride kinetics and fatty acid kinetics in obese postmenopausal women and obese men.,* (Online),

(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22508714, diakses 5 Oktober 2018).

Balasubramanyam, A. *et al*, Online Journals, 2013*: Intensive lifestyle modification reduces Lp-PLA2 in dyslipidemic HIV/HAART patients.*, (Online), (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19394616 25 Oktober 2018).

Ballantyne, C. M., Gotto, A. M. dan O'Keefe, J.H.*, Dyslipidemia & Aterosklerosis Essentials,* 4th Ed., Jones and Bartlett Publishers, United States of America, 2009. p. 3-5.

Ballantyne, C., Bittner, V., Criqui, M. H., Ginsberg, H. N., Miller, M. dan Stone, N. J. *et al.* Triglycerides and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association, *Circulation.* 2011, 123: 2292-2333.

Baradaran, A., Doudi, M., Nasri, H., Rafieian-Kopaei, M. dan Setorki, M., Online Journals, 2014*: Aterosklerosis: Process, Indicators, Risk Factors and New Hopes,*(Online),(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4258672/?report=classic110 Juni 2018).

Banerjee, S. *et al*, Online Journals, 2008*: Influence of race and sex on lipoprotein-associated phospholipase A2 levels: observations from the Dallas Heart Study.*, (Online), (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18061193 25 Oktober 2018).

Barutcuoglu, B., Basol, G., Kelesoglu, M., Kizilay, F., Mutaf, I. dan Sarac, F. *et al*., Online Journals, 2018*:* The relationship between lipoprotein-associated phospholipase A2 with cardiovascular risk factors in testosterone deficiency., (Online), (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29511577 15 Oktober 2018).

Benjamin E.J., Blaha, M. J., Chiuve, S. E., Cushman, M., Das, S. R. dan Deo R. *Heart Disease and Stroke Statistics 2017 At-a-Glance.,* 2017, *Circulation*. 10.1161

Berger, P. B., Brilakis, E. S., Elesber, A. A., Lennon, R. J., McConnel, J. P. dan Meyer, J. G. Association of lipoprotein-associated phospholipase A2 levels with coronary artery disease risk factors, angiographic coronary artery disease, and major adverse events at follow-up, 2005, 26. 137-144.

Berglund, G., Hedblad, B., Nelson, J. J. dan Persson, M., Elevated Lp-PLA2 Levels Add Prognostic Information to the Metabolik Syndrome on Incidence of Cardiovascular Events Among Middle-Aged Nondiabetic Subjects, 2007;27:1411-1416.

Bhowmik, J., Biswas,M. dan Mukhopadhyay J. 2011. Hypertension and Aterosklerosis – The Cardiovascular Risk Continuum. Medicine Update. Hal 1-6.

Biessen, E. A. L., Gijbels, M. J. J., Loos, C.M., Stoger, J.L., Manca, M. dan Velden, S. *et al.* Aterosklerosis, 2012, (225): 461-468.

Blanco-Vaca, F., Bonet-Marques, R., Juan-Franci, E. D., Sanchez-Hernandez, J.dan Sanchez-Quesada, J. L. *et al.,* Impact of the LDL subfraction phenotype on Lp-PLA2 distribution, LDL modification and HDL composition in type 2 diabetes, 2013, 12: 112.

Bobade, H. J., Keche, A. S. dan Tirpude B. H. Correlation of Risk Factors with Coronary Aterosklerosis, 2012, 34 (2): 0971-0973.

Borba, E. F. dan Pereira, I. A. The role of inflammation, humoral and cell mediated autoimmunity in the pathogenesis of aterosklerosis, 2008;138(37–38):534–539.

Bruce, C.R., Kriketos, A.D., Cooney, G.J. and Hawley, J.A., 2004. Bruce, C.R., Kriketos, A.D., Cooney, G.J. and Hawley, J.A., 2004. Disassociation of muscle triglyceride content and insulin sensitivity after exercise training in patients with Type 2 diabetes. Diabetologia, 47(1), pp.23-30.

Cabezas, M. C. *et al.*, Online Journals, 2013*: Dyslipidemia in Obesity: Mechanisms and Potential Targets.,* (Online), (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3705344/, diakses 5 Oktober 2018).

Cai, A., Mai, W., Qiu, R., Zheng, D. dan Zhou, Y. Lipoprotein-associatedphospholipase A2 (Lp-PLA2): A novel and promising biomarker for cardiovascular risks assessment, 2013, 323-331.

Cayman Chemical Company, 2018, *Triglyceride Colorimetric Assay Kit,* Ann Arbor, MI, United States of America.

Cen, J.M., Cheng, J., Xiong, Q.Y., Mei, B.Q., Cai, W.B. and Yang, X.L., 2015. Study on the correlation between the concentration of plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 and coronary heart disease. Chronic diseases and translational medicine, 1(2), pp.105-109.

Chaikof, E. L. dan Siracuse, J. J. The Pathogenesis of Diabetic Aterosklerosis, G.V. Shrikhande and J.F. McKinsey (eds.), New York, 2012. P. 13-26.

Cheng, S., Coglianese, E., Elizabeth, L., Larson, M. G., Wang, T. J. dan Wollert, K. C. *et al*. Prognostic Utility of Novel Biomarkers of Cardiovascular Stress: The Framingham Heart Study.

Chrysohoou, C. *et al*, Online Journals, 2009*: Smoking induces lipoprotein-associated phospholipase A2 in cardiovascular disease free adults: the ATTICA Study.,* (Online),(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19394616 25 Oktober 2018).

Cleveland Clinic, 2011, WHAT'S YOUR RISK OF DEVELOPING A HEART ATTACK OR CORONARY DISEASE?. An Updated Coronary Risk Profile A Statement for Health Professionals, 2011, Sydell and Arnold Miller Family Heart & Vascular Institute.

Conroy, R. M., De Backer, G., Fitzgerald, A. P., Menotti, A., Pyorala, K. dan Sans, S. *et al.*, Online Journals, 2003*: Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project,* (Online), (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12788299, diakses 15 Juni 2018).

Davies S. S., Jerome, W. G., Linton E. F., Linton, M. F., Vickers, K. C. dan Yancey, P. G., Online Journals, 2015*: The Role of Lipids and Lipoproteins in Aterosklerosis,* (Online), (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343489/, diakses 12 Juni 2018).

Dinas Kesehatan Kota Malang, 2015, Profil Kesehatan Kota Malang Tahun 2014, Malang.

Farmer, J. A. & Gotto, A. M. 2007, '*Aterosklerosis: Pathogenesis, Morphology,and Risk Factors*', 74, no. 6, hh. 1593–1613. Ford ES, Capewell S.

Coronary heart disease mortality among young adults in the U.S. from 1980 through 2002: concealed leveling of mortality rates. JAm Coll Cardiol. 2007;50:2128–2132

Framingham Heart Study, 2018. Cardiovascular Disease (10-year risk). https://www.framinghamheartstudy.org/fhs-risk-functions/cardiovascular-disease-10-year-risk/.

Friedemann, C., Heneghan, C., Mahtani, K., Thompson, M., Perera, R. and Ward, A.M., 2012. Cardiovascular disease risk in healthy children and its association with body mass index: systematic review and meta-analysis. *Bmj*, *345*, p.e4759.

Gossl, M., Herrmann, J., Joseph, P., Mannheim, D., Meyer, F. B. dan Versari, D. *et al.,* Enhanced Expression of Lp-PLA2 and Lysophosphatidylcholine in Symptomatic Carotid Atherosclerotic Plaques, 2008, 39: 1448-1455.

Hansson G. K., Libby, P. dan Ridker, P. M. Inflammation in Aterosklerosis, 2009, 54 (23): 0735-1097.

Hatma, R. D. dan Rahajang, E., Penyakit Tidak Menular. *Buletin Jendela Data dan Informasi Kesehatan,* 2012, 2088. 15.

He, B. M., Peng, Z. Y. dan Zhao, S. P., Online Journals, 2013*: Effects of cigarette smoking on HDL quantity and function: Implications for aterosklerosis.*, (Online), (https://pace-cme.org/2013/07/18/cigarette-smoking-negatively-affects-hdl-c-in-multiple-ways/, diakses 15 Oktober 2018).

Hoffman, U., Mahabadi, A. A., Massaro, J. M., Rosito, G. A., Ruberg, F. L. dan Vasan, R. S. *et al.,* Pericardial Fat, Visceral Abdominal Fat, Cardiovascular

Disease Risk Factors, and Vascular Calcification in a Community-Based Sample, 2008; 117 :605-613.

Hossein Fakhrzadeh and Ozra Tabatabaei-Malazy (2012). Dyslipidemia and Cardiovascular Disease, Dyslipidemia - From Prevention to Treatment, Prof. Roya Kelishadi (Ed.), ISBN: 978-953-307-904-2, InTech, Available from: http://www.intechopen.com/books/dyslipidemia-from-prevention-to-treatment/dyslipidemia-andcardiovascular-

Kementrian Kesehatan RI, 2013, Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2013, 2013, Jakarta, Bakti Husada.

Kementrian Kesehatan RI, 2014, *Situasi Kesehatan Jantung,* Bakti Husada, Jakarta Selatan, hal. 1.

Koda, M. *et al.*, Online Journals, 2016*:The Association Between Smooking Habits and Serum Triglyceride or Hemoglobin A1C Levels Differ According to Visceral Fat Acuumulation.,* (Online), (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4808688/#r20, diakses 5 Oktober 2018).

Levy, D., Mahmood, S. S., Vasan, R. S. dan Wang, T. J., Online Journals, 2013*:* The Framingham Heart Study and the Epidemiology of Cardiovascular Diseases: A Historical Perspective, (Online), (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4159698/#R69, diakses 14 Oktober 2018).

Lintong, P. M. Perkembangan Konsep Patogenesis Aterosklerosis, 2009, 1 (1): 12-22.

Marieb, E. N., *Human anatomy and physiology (The Benjamin/Cummings series in the life sciences) 2nd Edition., Benjamin-cummings Publishing Company,* 2001. p. 261-264.

Ma'rufi, R. dan Rosita, L. Hubungan Dislipidemia dan Kejadian Penyakit Jantung Koroner, 2014, 6 (1): 47-53.

Moldoveanu, E., Toana, B., Vittos, A. dan Vittos, O., Online Journals, 2012*:* Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2): a review of its role and significance as a cardiovascular biomarker, (Online), (https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/1354750X.2012.664170?scroll=top&needAccess=true diakses 13 Juli 2018).

National Heart, Lung, and Blood Institute. *Aterosklerosis*, 2017 (Online), (https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/aterosklerosis, diakses 6 Oktober 2017).

National Heart, Lung, and Blood Institute. Aterosklerosis. *At a Glance*, 2009, 09-7431.

National Institutes of Health, 2017, The Framingham Heart Study: Laying The Foundation for Preventive Health Care. p.1-4.

National Lipid Association, 2011, *High Blood Triglycerides,* Circulation. 123:2292

News Medical Life Sciences (2009). *Risk Factors for Aterosklerosis*, (Online), (https://www.news-medical.net/health/Risk-Factors-for-Aterosklerosis.aspx, diakses 8 Oktober 2017).

Noto H, Chitkara P, Raskin P. The role of lipoprotein-associated phospholipase A(2) in the metabolik syndrome and diabtetes. J Diab Compl. 2006;20:343–348.

Nozadze, D.N., Sergienko, I.V., Balakhonova, T.V., Semenova, A.E., Vlasik, T.N. and Kukharchuk, V.V., 2014. Lipoprotein-associated phospholipase A2 serum levels in patients from different categories of cardiovascular risk. Kardiologiia, 54(3), pp.57-63.

Ouyang, X. Y., Xiao, W. M. dan ZHou, S. Y., Online Journals, 2012*: Lipoprotein-associated phospholipase A2 and serum lipid levels in subjects with chronic periodontitis and hyperlipidemia*., (Online), (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22866279, diakses 15 Oktober 2018).

Packard CJ, O'Reilly DS, Caslake MJ et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. N Engl J Med 2000;343:1148–1155.

Pyörälä, K., Ballantyne, C.M., Gumbiner, B., Lee, M.W., Shah, A., Davies, M.J., Mitchel, Y.B., Pedersen, T.R. and Kjekshus, J., 2004. Reduction of cardiovascular events by simvastatin in nondiabetic coronary heart disease patients with and without the metabolik syndrome: subgroup analyses of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Diabetes Care, 27(7), pp.1735-1740.

Sacks, F. M. dan Talayero, B. G., Online Journals, 2012*: The Role of Triglycerides in Aterosklerosis,* (Online), (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3234107/, diakses 13 Juni 2018).

Schaefer, E.J., Tsunoda, F., Diffenderfer, M., Polisecki, E., Thai, N. and Asztalos, B., 2016. The measurement of lipids, lipoproteins, apolipoproteins, fatty acids,

and sterols, and next generation sequencing for the diagnosis and treatment of lipid disorders.

Sun T, Zhao Q, Yin Z, Xu Z, Zhuo Y, Fan L, Han Z, Liu L, Wang C. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Activity Level may be complementary to Cardiactroponin I as a Biomarker for Acute Myocardial Infarction in Chinese Patients with Chest Pain. J Biomed 2018; 3:19-25. doi:10.7150/jbm.23068. Available from http://www.jbiomed.com/v03p0019.htm

Sun YH, Yang YJ, Pei WD, Wu YJ, Gao RL (2006*) Patients with low high-densitylipoprotein-cholesterol or smoking are more likely to develop myocardial infarction among subjects with a visible lesion or stenosis in coronary artery*. Circ J 70: 1602–1605.

Tellis, C.C dan Tselepis, A.D., Online Journals, 2014*: Pathophysiological role and clinical significance of lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) bound to LDL and HDL..,*

(Online), (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24953389 25 Oktober 2018).

World Health Organization. *Cardiovascular diseases (CVDs)*, 2017 (Online), (http://www.who.int/news-room/fact- sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds), diakses 20 Oktober 2017).