

**Analisis Korelasi Ekspresi Lp-PLA₂ dan VEGF pada
Populasi dengan Risiko Aterosklerosis berdasarkan Skor**

Framingham

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh :

Elen Putri Cintya

155070100111039

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

2018

DAFTAR ISI

Judul	i
Halaman Pengesahan	ii
Kata Pengantar	iii
Abstrak	v
Abstract	vi
Daftar Isi	vii
Daftar Gambar	xii
Daftar Tabel	xii
Daftar Rumus	xiii
Daftar Lampiran	xiv
Daftar Singkatan	xvi
BAB I PENDAHULUAN		1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	6
1.3 Tujuan Penelitian	7
1.3.1 Tujuan Umum	7
1.3.2 Tujuan Khusus	7
1.4 Manfaat Penelitian	7

1.4.1 Manfaat Teoritis	7
1.4.2 Manfaat Praktis	7
TINJAUAN PUSTAKA	8
2.1 Aterosklerosis	8
2.1.1 Definisi Aterosklerosis	8
2.1.2 Epidemiologi, Insidensi, dan Prevalensi	13
2.1.3 Etiologi dan Faktor Risiko	14
2.1.4 Patogenesis	18
2.1.5 Penilaian Faktor Risiko	21
2.2 Framingham Risk Score	21
2.3 Lp-PLA ₂	24
2.3.1 Definisi Lp-PLA ₂	24
2.3.2 Hubungan Lp-PLA ₂ sebagai marker pada aterosklerosis	25
2.4 Vasa Vasorum	27
2.4.1 Definisi Vasa Vasorum	27
2.4.2 Proses Angiogenesis Vasa Vasorum	29
2.4.3 Peran VEGF pada Angiogenesis Vasa Vasorum	32
2.4.4 Hubungan VEGF dengan Aterosklerosis	34
KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN	36
3.1 Kerangka Konsep	36

3.2 Penjelasan Kerangka Konsep	37
3.3 Hipotesis Penelitian	39
METODE PENELITIAN	40
4.1 Rancangan Penelitian	40
4.2 Populasi dan Sampel	40
4.3 Lokasi dan Waktu Penelitian	41
4.4 Variabel Penelitian	41
4.4.1 Klasifikasi Variabel Penelitian	41
4.4.2 Bahan dan Alat Penelitian	42
4.5 Variabel Peneliti	43
4.6 Teknik Analisa Data	43
4.7 Prosedur Penelitian	44
4.8 Alur Penelitian	45
HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA	46
5.1 Hasil Penelitian	46
5.1.1 Data Karakteristik	46
5.1.1.1 Jenis Kelamin dan Usia.....	46
5.1.1.2 Perilaku	47
5.1.1.3 Indeks Masa Tubuh.....	49
5.2 Deskriptif Statistik	50
5.2.1 Analisis Data.....	51

BAB VI PEMBAHASAN

6.1 Hubungan Data Karakteristik dengan Populasi Risiko

Aterosklerosis

6.1.1 Usia

6.1.2 Jenis Kelamin

6.1.3 Riwayat Merokok

6.1.4 Pendidikan

6.1.5 Pekerjaan

6.1.6 Indeks Massa Tubuh

6.2 Korelasi Lp-PLA2 pada Populasi dengan Risiko

Aterosklerosis berdasarkan skor Framingham

6.2.1 Konsentrasi Lp-PLA2 pada Populasi Risiko

Aterosklerosis Kategori *Low Risk* Berdasarkan Skor

Framingham

6.2.2 Konsentrasi Lp-PLA2 pada Populasi Risiko

Aterosklerosis Kategori *Intermediate Risk* Berdasarkan

Skor Framingham

6.2.3 Konsentrasi Lp-PLA2 pada Populasi Risiko

Aterosklerosis Kategori *High Risk* Berdasarkan Skor

Framingham	64
6.3 Ekspresi VEGF dengan Populasi Risiko Aterosklerosis berdasarkan Skor Framingham	67
6.3 Korelasi Ekspresi Lp-PLA ₂ dan Kadar VEGF pada Populasi Risiko Aterosklerosis berdasarkan Skor Framingham	68
KESIMPULAN DAN SARAN	70
7.1 Kesimpulan	70
7.2 Saran	70
DAFTAR PUSTAKA	71

DAFTAR PUSTAKA .

DAFTAR TABEL

Halaman

Tabel 2.1 Modifikasi pembuluh darah pada aterosklerosis 12

Tabel 2.2 Faktor Risiko Aterosklerosis 16

Tabel 5.1 Analisa Statistik Masing-masing Variabel 50

Tabel 5.2 Hasil Uji Normalitas Data Kelompok *Low* 52

Tabel 5.3 Hasil Uji Normalitas Data Kelompok *Intermediate* 53

Tabel 5.4 Hasil Uji Normalitas Data Kelompok *High* 54

Tabel 5.5 Hasil Analisis Korelasi Spearman Kelompok *Low* 55

Tabel 5.6 Hasil Analisis Korelasi Spearman Kelompok *Intermediate* 56

Tabel 5.7 Hasil Analisis Korelasi Spearman Kelompok *High* 57

Tabel Lamp.1 Elisa kit Cat.No E0052Hu Lp-PLA 99

Tabel Lamp.2 Elisa kit Cat.No E0052Hu VEGF 102

DAFTAR GAMBAR

Halaman

Gambar 2.1 Tahap pembentukan <i>fatty streak</i>	19
Gambar 2.2 Framingham risk score	22
Gambar 2.3 Peran Lp-PLA ₂ pada proses aterosklerosis.....	27
Gambar 2.4 Skema mekanisme vasa vasorum pada penyakit arteri koroner	29
Gambar 2.5 Progresifitas aterosklerosis	31
Gambar 3.1 Kerangka Konsep	36
Gambar 4.1 Alur Penelitian	45
Gambar 5.1 Distribusi sampel berdasarkan jenis kelamin dan usia	47
Gambar 5.2 Distribusi sampel berdasarkan merokok, pendidikan, dan pekerjaan.....	48
Gambar 5.3. Distribusi sampel berdasarkan Indeks Masa Tubuh	49

DAFTAR LAMPIRAN

Halaman

Lampiran 1. Prosedur Pengambilan Darah Vena 97

Lampiran 2. Prosedur ELISA LP-PLA2 99

Lampiran 3. Prosedur ELISA VEGF 102

Lampiran 4. Form Kuisioner 105

Lampiran 5. Form Persetujuan 106

Lampiran 6. Surat Pernyataan Keaslian Tulisan 107

Lampiran 7. Surat Kelayakan Etik 108

Analisis Korelasi Ekspresi Lp-PLA₂ dan VEGF pada Populasi dengan Risiko Aterosklerosis berdasarkan Skor Framingham

Cintya Elen Putri¹, Wihastuti Titin Andri², Tjahjono Cholid Tri³

¹Program Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia.

²Departemen Biomedik, Fakultas Kedokteran, Brawijaya Universitas, Malang, Indonesia

³Divisi Prevensi dan Rehabilitasi Kardiovaskular, Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Rumah Sakit Saiful Anwar, Malang, Indonesia.

ABSTRAK

Tujuan: Mengetahui korelasi konsentrasi Lp-PLA₂ dan VEGF pada populasi atherosclerosis berdasarkan *Framingham risk score*. **Metode:** Penelitian korelasi menggunakan pendekatan *cross sectional* pada 158 orang populasi dengan risiko atherosclerosis berdasarkan pada *Framingham risk score*. Sampel berasal dari pengambilan darah vena manusia yang kemudian diukur menggunakan metode ELISA dengan parameter VEGF dan Lp-PLA₂. **Hasil:** Konsentrasi Lp-PLA₂ mempunyai korelasi sangat kuat dengan ekspresi VEGF, baik pada kelompok risiko rendah ($r=0,938$), intermediate ($r=0,947$), dan tinggi ($r=0,869$). Namun, konsentrasi VEGF dan Lp-PLA₂ tidak sesuai dengan *Framingham risk score*. **Kesimpulan:** Lp-PLA₂ memiliki korelasi yang signifikan dengan VEGF sehingga berpotensi untuk menjadi biomarker Angiogenesis Vasavasorum pada kondisi atherosclerosis.

Kata kunci: Atherosclerosis, Lp-PLA₂, VEGF, Angiogenesis Vasa Vasorum

Correlation Expression Analysis Lp-PLA₂ and VEGF at Population with Atherosclerosis Risk Depends on Framingham Score

Cintya Elen Putri¹, Wihastuti Titin Andri², Tjahjono Cholid Tri³

¹Medical Education Program, Medical Faculty, Universitas Brawijaya, Malang,

²Biomedical Department, Faculty of Medicine, Universitas Brawijaya, Malang,

Indonesia.

³Cardiovascular Preventive and Rehabilitation Division, Department Cardiology

and Vascular Medicine, Faculty of Medicine, Universitas Brawijaya, Saiful Anwar

Hospital, Malang, Indonesia.

ABSTRACT

Objective: To determine the correlation of Lp-PLA2 concentration and VEGF in the atherosclerotic population based on the Framingham risk score.

Method: The study used a cross sectional approach to 158 people at risk of atherosclerosis based on the Framingham risk score. The sample was taken from human venous blood, measured using the ELISA method with VEGF and Lp-PLA2 as parameters. **Results:** Lp-PLA2 concentrations were strongly correlated with VEGF expression, both in the low risk group ($r = 0.938$), intermediate ($r = 0.947$), and high ($r = 0.869$). But, the VEGF concentration and Lp-PLA2 is not suitable with Framingham risk score. **Conclusion:** Lp-PLA2 has a significant correlation with VEGF so it has potential to be a biomarker of Angiogenesis Vasa vasorum under atherosclerosis condition.

Keywords: Atherosclerosis, Lp-PLA2, VEGF, Vasa Vasorum Angiogenesis

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Menurut *World Health Organization* (WHO, 2017), pada tahun 2015

kematian yang disebabkan penyakit kardiovaskular sekitar 17,7 juta meliputi 31%

kematian di dunia. Penelitian yang dilakukan untuk membandingkan epidemiologi

ASIA dengan negara barat menunjukkan bahwa prevalensi kematian di ASIA

akibat stroke lebih tinggi dibandingkan negara barat, sedangkan kematian akibat

Coronary Artery Disease (CAD) lebih tinggi di negara barat (Ohira et al, 2013). Di

Indonesia, melalui Survei *Sample Registration System* tahun 2014, penyakit

kardiovaskuler menyebabkan kematian sebesar 12,9% (Kemenkes, 2017).

Sedangkan menurut data dari Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS, 2013),

penyakit kardiovaskuler di Jawa Timur dari diagnosis dokter atau gejala sebesar

1,3% sedangkan stroke sebanyak 10,5 %. Akan tetapi banyak orang dengan

aterosklerosis tidak menyadari sampai akhirnya muncul serangan. Penyakit

kardiovaskular menjadi penyebab kematian tersering di negara barat dan negara

berkembang seiring dengan meningkatnya penyakit diabetes melitus dan

obesitas. Riskedas juga menunjukkan bahwa prevalensi hipertensi nasional di

Indonesia sebesar 25,8% dengan prevalensi tertinggi di Kepulauan Bangka

Belitung sebesar 30,9% dan prevalensi terendah di Papua yaitu 16,8%.

Berdasarkan prevalensi tersebut dari 25,8% populasi dengan hipertensi hanya

sepertiga yang terdiagnosa. Dari data tersebut menunjukkan jika sebagian besar

penderita hipertensi tidak sadar terkena hipertensi sehingga tidak mendapatkan pengobatan.

Penyakit kardiovaskular dapat terjadi karena banyak faktor yang dapat mempengaruhi. Penelitian yang sudah dilakukan membuktikan faktor-faktor yang dapat mempengaruhi kejadian PJK antara lain jenis kelamin, ras, usia, letak geografis, keadaan sosial, kolesterol, hipertensi, diabetes, merokok, obesitas, aktivitas fisik, gaya hidup, stres, dan keturunan (Davies dan Sim, 2010). Faktor

utama yang dapat mempengaruhi risiko PJK adalah dislipidemi, hipertensi, dan merokok. Pada penelitian yang dilakukan oleh Avenue pada tahun 2007, sebanyak 18.240 laki-laki dengan rentang usia 40-64 tahun berhubungan dengan miokard iskemik, faktor risiko, dan kematian yang diakibatkan oleh PJK. Faktor risiko utama yang menyebabkan penyakit kardiovaskular adalah dislipidemia (Ni, 2015). Prevalensi dislipidemia di Indonesia dengan konsentrasi kolesterol total sebesar >200 mg/dL menunjukkan data sebanyak 39,8% (Erwinanto et al, 2013).

Dislipidemia diartikan sebagai peningkatan kolesterol total, dan atau peningkatan kolesterol LDL, dan atau peningkatan trigliserida, dan atau penurunan kolesterol HDL (Ge, 2015). Penyempitan pada pembuluh darah tersebut dapat menyebabkan aliran darah melambat bahkan menyebabkan tersumbat sehingga aliran darah yang berfungsi menyuplai oksigen menuju jantung dapat berkurang.

Berkurangnya oksigen dapat menyebabkan otot jantung melemah, nyeri dada, serangan jantung, hingga kematian (WHO, 2006). Komplikasi hipertensi pada jantung yang tersering adalah gagal jantung kiri atau gagal jantung ventrikel kiri, angina pektoris, dan infark miokard (Fares, 2013). Beberapa penelitian menunjukkan kurang lebih 50% penderita infark miokard menderita hipertensi dan terjadi kegagalan ventrikel kiri sebanyak 75% akibat hipertensi. Pada

penderita hipertensi akan terjadi perubahan pada jantung yang disebabkan karena tekanan darah yang meningkat sebagai akibat dari peningkatan tekanan darah yang menjadi beban berat bagi jantung sehingga jantung akan hipertrofi. Selain itu tekanan darah yang tinggi dapat menimbulkan trauma langsung pada dinding arteri koronaria (Abdolrahimi, 2016).

Framingham Risk Score merupakan salah satu metode skoring yang dapat digunakan untuk menilai risiko yang dimiliki seseorang terhadap risiko penyakit kardiovaskuler untuk 10 tahun kedepan dan spesifik berdasarkan jenis kelamin (Borhanuddin, 2018). Faktor-faktor yang dinilai dalam skoring *Framingham* seperti usia, total kolesterol, merokok, kadar kolesterol HDL, tekanan darah dan diabetes melitus dengan penilaian yang berbeda antara laki-laki dan perempuan. Hasil dari penilaian *Framingham score* apabila menunjukkan 10% maka individu tersebut memiliki risiko rendah menderita penyakit jantung untuk 10 tahun kedepan, 10-20% memiliki risiko sedang, dan 20% atau lebih memiliki risiko tinggi (Bossomworth, 2011).

Patologi utama penyebab penyakit kardiovaskular adalah aterosklerosis (Besler, 2012). Aterosklerosis adalah penyakit multifaktorial, kronik progresif dengan adanya deposit lemak yang dapat menyumbat arteri yang disebut plak, tersusun dari kolesterol, substansi lemak, limbah seluler, kalsium, dan fibrin (Sfyri & Matsakas, 2017). Ciri-ciri utama dari penyakit ini adalah adanya akumulasi lipid dan inflamasi yang mengakibatkan pengerasan dan penyempitan pembuluh darah (Dang, 2016). Peningkatan tumpukan plak akan menurunkan suplai darah yang menyebabkan penurunan suplai oksigen di organ vital tubuh. Apabila plak menyumbat suplai oksigen oleh arteri pada jantung dan otak, akan menyebabkan

serangan jantung atau stroke. Faktor yang dapat merusak endotelium arteri sehingga memicu aterosklerosis seperti hipertensi, dislipidemia, merokok dan hiperglikemia. Sedangkan beberapa orang berisiko tinggi ketika mengalami diabetes yang tidak dikontrol, genetik, dan polusi udara (Nordqvist, 2017).

Patogenesis aterosklerosis mencakup peran dari cedera endotel. Sel endotelial yang melapisi pembuluh darah bekerja dinamis antara aliran darah dan dinding arteri dengan fungsi utama memberikan penghalang semi permeabel yang mengatur pertukaran cairan, nutrisi, gas, limbah darah dan jaringan (Avenue, 2007). Pada keadaan normal, elemen seluler darah tidak akan menempel pada permukaan endotel pembuluh darah kecuali jika terjadi kerusakan atau gangguan. Sel endotel juga mengatur penyempitan dan pelebaran pembuluh darah dengan melepaskan molekul vasodilatasi (nitrogen monoksida (NO), prostasiklin (PGI2) dan molekul vasokonstriksi (endothelin dan angiotensin-II) (Sherwood, 2013). Ketika kerusakan terjadi, tanda-tanda inflamasi terjadi bersamaan dengan peningkatan akumulasi lipid pada dinding arteri, misal pada keadaan normal leukosit sebagai mekanisme pertahanan dan inflamasi, akan dijumpai pada lesi awal aterosklerosis (Libby, 2002). Sel endotel kemudian akan mulai memproduksi sel adesi seperti *Vascular cell adhesion molecule 1* (VCAM-1) menyebabkan monosit dan limfosit T menempel pada endotel dan bermigrasi melalui endotel yang disirkulasi oleh kemoatraktan sitokin. Kemudian, sel endotelial akan berganti bentuk dan akan terjadi peningkatan permeabilitas terhadap cairan, lipid, dan leukosit (Zhang et al, 2011). Peningkatan permeabilitas kapiler menyebabkan lipoprotein LDL dapat memasuki pembuluh darah. ROS akan meningkat seiring dengan tingginya kadar lipid tubuh sehingga akan memperbesar kemungkinan terjadi oksidasi yang menyebabkan kondisi

stres oksidasi (Simioni, 2018). Akumulasi kolesterol pada lesi atersoklerotik dikarenakan kerusakan reseptor LDL (Bobryshev, 2016). OxLDL (LDL yang teroksidasi) tidak dapat dikenali reseptor LDL namun dapat dikenali oleh reseptor makrofag melalui reseptor *scavenger* sehingga terjadi akumulasi dalam bentuk bintik-bintik lemak (Septiana et al, 2006). OxLDL juga bisa menjadi kemoatraktan untuk T-limfosit dan monosit kemudian berdiferensiasi menjadi makrofag yang kemudian dapat menstimulasi sintesis Lp-PLA₂ sebagai respon peningkatan oxLDL (Seo et al., 2015).

Lipoprotein-associated phospholipase A₂ (Lp-PLA₂) adalah enzim independen kalsium yang bersirkulasi di plasma dalam bentuk aktif yang konstitutif (Steen, 2013). Lp-PLA₂ adalah protein 45-kDa dari 441 asam amino yang dikodekan oleh gen *pla2g7* pada manusia. Lp-PLA₂ dalam darah berhubungan dengan *Low Density Lipoprotein* (LDL) dan kurang dari 20% berhubungan dengan *High Density Lipoprotein* (HDL) (Cojocaru, 2010). Lp-PLA₂ akan mudah menghidrolisis gugus asil fosfolipid menghasilkan 2 mediator pro inflamasi dan proaterogenik potensial, yaitu *lysophosphatidylcholine* (LysoPC) and *oxidized fatty acid* (oxFA). Pro inflamasi LysoPC dan oxFA dapat menyebabkan peningkatan aterogenesis dan LysoPC merupakan kemoatraktan yang kuat untuk sel T dan monosit sehingga terjadi peningkatan disfungsi endotel, merangsang proliferasi makrofag, dan menginduksi apoptosis pada sel otot polos (Koenig, 2006). Lesi awal atherosclerosis terdiri akumulasi subendotel dari berbagai jenis makrofag sebagai respon kolesterol berlebih dalam tubuh yang disebut *foam cell* (Lusis, 2000). *Foam cell* kemudian akan berkembang menjadi *fatty streak* yang merupakan lesi inflamasi terdiri dari makrofag yang berasal dari monosit dan limfosit T (Zeller, 2014).

VEGF merupakan marker terjadinya peningkatan inflamasi pada aterosklerosis. Pencegahan atherosclerosis sangat dibutuhkan agar tidak muncul komplikasi yang semakin memburuk. Salah satu cara yang dilakukan adalah mengenali marker inflamasi pada atherosclerosis, yaitu VEGF. Selain itu, penelitian tentang VEGF masih jarang dilakukan dan belum ada penelitian di malang sebelumnya. *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) adalah faktor pertumbuhan sel endotel yang poten dan menginduksi angiogenesis yang berperan penting dalam integritas endotel dan fungsinya (Galley, 2004). Selain itu, peningkatan VEGF dapat menyebabkan perkembangan plak atherosklerotik. VEGF juga dapat mengakibatkan peningkatan jumlah makrofag (Celletti et al., 2001). Hal ini membuktikan bahwa VEGF menjadi molekul yang penting dalam penentu atherosclerosis. Penilaian konsentrasi VEGF dan Lp-PLA₂ diharapkan dapat digunakan untuk mengetahui hubungan VEGF dan Lp-PLA₂ terhadap tingkat keparahan pasien dengan risiko atherosclerosis dan mengetahui hubungan risiko penyakit kardiovaskular berdasarkan sistem skoring Framingham dengan konsentrasi VEGF dan Lp-PLA₂, sehingga dapat mendapatkan terapi yang sesuai kategori dan mengurangi perkembangan plak. Pada penelitian ini penulis ingin membuktikan korelasi LpPLA₂ dengan VEGF pada populasi risiko atherosclerosis berdasarkan skor Framingham.

1.2 Rumusan masalah

Apakah ada korelasi ekspresi Lp-PLA₂ dan VEGF pada populasi risiko atherosclerosis berdasarkan skor Framingham?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui korelasi konsentrasi Lp-PLA₂ dan VEGF pada populasi

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengukur konsentrasi Lp-PLA₂ pada populasi dengan risiko aterosklerosis berdasarkan skor Framingham.
2. Mengukur konsentrasi VEGF pada populasi dengan risiko aterosklerosis berdasarkan skor Framingham.
3. Menganalisis korelasi konsentrasi Lp-PLA₂ dan konsentrasi VEGF pada populasi aterosklerosis berdasarkan skor Framingham.

1.4 Manfaat penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat mengembangkan dan memperjelas patomekanisme aterosklerosis secara molekuler dengan mengetahui keterlibatan

VEGF pada angiogenesis vasa vasorum.

1.4.2 Manfaat praktis

Penelitian ini diharapkan dapat diaplikasikan sebagai biomarker spesifik pada proses aterosklerosis dan dapat menentukan target terapi yang spesifik.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Aterosklerosis

2.1.1 Definisi Aterosklerosis

Aterosklerosis merupakan penyakit karena hiperlipidemia yang di pertahankan oleh respon imun yang tidak stabil dan ditandai dengan perkembangan lesi lipid-rich, yang disebut plak sehingga terjadi penyumbatan sebagian atau seluruh dinding arteri yang dapat menyebabkan kematian dan penurunan produktifitas hidup (Takata, 2015). Pada awalnya penyumbatan karena plak pada pembuluh darah disebut *atheroma* yang diartikan sebagai tumor yang berisi pus seperti bubur, yang kemudian disempurnakan dengan nama *atherosclerosis*. Atherosclerosis memiliki 2 kata berasal bahasa Yunani , *athéré* dan *sclerosis*. *Athéré* berarti bubur dan *sclerosis* berarti menandakan pengerasan kemudian yang dapat menyebabkan berbagai macam penyakit kardiovaskular dengan berbagai faktor penyebab (Li, 2004). Ruptur plak merupakan jenis komplikasi plak yang paling sering terjadi dan dapat menyebakan kejadian iskemik akut seperti infark miokard dan stroke (Osborn dan Jaffer, 2013).

Berdasarkan morfologi, lesi aterosklerosis dibagi menjadi empat, yaitu lesi intimal nonaterosklerotik, lesi aterosklerotik progresif, lesi dengan trombus akut, dan *healed lesion*. Lesi intimal nonsklerotik dibagi menjadi dua, intimal thickening dan intimal xanthoma. Intimal thickening yaitu akumulasi alami pada

sel otot polos tanpa adanya lipid, makrofag, foam cell, dan trombosis. Intimal Xanthoma terjadi akumulasi foam cell superfisial tanpa pusat nekrotik, *fibrous cap*, dan trombosis. Lesi atersoklerotik dibagi menjadi empat, penebalan intimal pada keadaan patologis dengan munculnya plak pada sel otot polos dan akumulasi lipid ekstraselular tanpa ada trombosis, fibroateroma, *intraplak haemorrhage* disertai munculnya pusat nekrosis sebesar >10% area, dan *thin-cap fibroatheroma*. Lesi dengan trombus akut dibagi menjadi tiga, rupture plak, erosi plak, dan *calcified nodule*. Sedangkan *healed lesion* dibagi menjadi *healed plaque rupture*, erosi, dan nodul terkalsifikasi (Otsuka, 2014). Berdasarkan kriteria yang telah ditetapkan, specimen plak atherosclerosis secara histologis dibagi menjadi dua kelompok, yaitu plak rentan dengan ketebalan *fibrous cap* tipis (FCT <100 microm) dan plak yang stabil dengan ketebalan *fibrous cap* lebih tebal (FCT > 100 mikrom) (Bobryshev, 2008).

Pada core atherosclerosis, makrofag lipid-laden mengekspresikan molekul retensi (netrin 1 dan reseptornya Unc5b, sema3E dan kaderin) menyebabkan makrofag kemostasis. Dalam lingkungan inflamasi akumulasi makrofag mengalami *endoplasmic reticulum (ER)* stress menyebabkan apoptosis yang diperparah kerusakan eferositosis, sehingga terbentuk inti nekrotik plak (Moore, 2013). Gambaran pada lipid core akan terlihat bagian tengah berwarna kuning, berisi lemak terutama kolesterol, halus, dan terdapat debri sel. Sedangkan pada bagian *fibrous cap* terdiri dari makrofag, sel busa, kolagen, elastin, otot polos, proteoglikan, dan neovaskularisasi (Libby et al, 2014). Pada lapisan intima arteri ditandai dengan terjadinya proses penimbunan kolesterol, substansi lemak, kalsium, dan fibrin. Saat plak menumpuk, dinding pembuluh darah akan menebal dan mengeras sehingga dapat mempersempit saluran

dalam pembuluh darah arteri, sehingga dapat mengurangi aliran darah yang melalui pembuluh darah tersebut. Dengan bertambah kecilnya lumen arteri tersebut akan mengurangi jumlah oksigen dan nutrisi lain untuk mencapai jaringan (Zhou et al, 2017).

Aterosklerosis (gagal jantung) adalah suatu penyakit yang menyerang pembuluh darah arteri besar maupun kecil dan ditandai oleh kelainan fungsi endotelial, radang vaskuler dan pembentukan lipid, kolesterol, zat kapur, bekas

luka vaskuler di dalam dinding pembuluh intima (Rajendran et al, 2013). Arteri berfungsi untuk membawa darah dari jantung ke seluruh tubuh. Arteri normal memiliki dinding tebal, kuat, elastis, tekanan darah tinggi, dan lumen dilapis dengan lapisan sel tipis yang membuat mereka halus sehingga memungkinkan darah mengalir dengan mudah yang disebut endothelium (Zhang et al, 2016).

Apabila terjadi penumpukan plak pada arteri akan terjadi peningkatan tekanan sehingga menyebabkan ketidakmaksimalan dalam mencukupi kebutuhan organ dan jaringan tubuh. Stroke iskemik merupakan salah satu contoh komplikasi atherosklerosis yang muncul ketika aliran darah ke otak terganggu yang menyebabkan kematian jaringan (Grear dan Bushnell, 2013).

Faktor risiko yang umum pada atherosklerosis adalah terjadi peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS) oleh endotel, otot polos pembuluh darah, dan sel-sel adventitial. Proses inisiasi ROS ini berhubungan dalam aterogenesis melalui beberapa enzim penting, termasuk xanthine oxidase, Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate (NADPH) oxidase dan Nitric oxide synthase (Panth, 2016). Nilai ROS yang rendah bertindak sebagai molekul pemberi sinyal yang penting untuk menjaga fungsi pembuluh darah normal. Produksi ROS yang

berlebih akan memperburuk stres oksidatif, menyebabkan kerusakan sel vaskular, dan menginduksi proliferasi dan migrasi sel otot polos pembuluh darah

(VSMCs), peningkatan sel inflamasi, peroksidasi lipid, aktivasi metalloproteinase, dan deposisi matriks ekstraseluler, dan secara kolektif dapat menyebabkan

remodeling pembuluh darah (Konior et al, 2014). Progresifitas aterosklerosis juga menyebabkan modifikasi pada vascular seperti penebalan intima, *fatty streak*,

penebalan intima patologik, fibroateroma, plak rentan (*vulnerable plaque*), dan

plak rupture (Bergheanu, 2017). ROS juga dapat mengakibatkan disfungsi

endotel dengan menarik lipoprotein semakin banyak menuju *subendothelial*

space (Hajjar dan Gotto, 2013). Penarikan tersebut mengakibatkan penurunan

NO (Nitrik Oksida), oksigen, dan peningkatan superoksida pada sel endotel

pembuluh darah. *Diffuse intimal thickening* adalah proses penebalan arteri pada

manusia sebelum aterosklerosis berkembang dan berhubungan dengan

aterogenesis. DIT berkembang pada pasien aterosklerosis karena terjadi

hipoksia jaringan dan muncul paling awal di arteri yang rentan terhadap

aterosklerosis (Subbotin, 2012). Pada penelitian Nakashima tahun 2002

menunjukkan bahwa perkembangan aterosklerosis bergantung pada tingkat DIT.

Perkembangan hipoksia jaringan akan meluas sampai lapisan *Internal Elastic*

Lamina (IEL) yang disebabkan oleh adanya proliferasi sel-sel inflamasi dan

produksi plak matrik atheroma. Apabila proses tersebut berlanjut, maka akan

menyebabkan bagian EEL (*External Elastic Lamina*) mengalami hipoksia.

Tabel 2.1 Modifikasi pembuluh darah pada aterosklerosis

Modifikasi	Karakteristik
Penebalan intima (<i>Intimal Thickening</i>)	Pada lapisan sel otot polos dan matriks ekstraselular
Fatty streak	Paling sering pada arteri coroner, arteri karotid, aorta abdominal, aorta descending, dan arteri iliaka.
Pathologic Intimal Thickening	Kumpulan <i>foam cells</i> dari makrofag yang bercampur dengan intima proteoglycan-rich pada sel otot polos.
Fibroateroma	Lapisan sel otot polos di agregat matriks proteoglikan-kolagen dekat lumen.
Plak Rentan	Debris seluler Inti sel nekrotik yang ditutupi fibrous cap tebal Sel otot polos di matriks proteoglikan-kolagen
Plak Ruptur	<i>Thin-cap</i> fibroateroma Kolagen tipe 1, sel otot polos sangat sedikit/tidak ada Ketebalan fibrous cap $\leq 65 \mu\text{m}$
Aterosklerosis	<i>Fibrous cap</i> rupture, trombus lumen, inti nekrosis besar, penebalan infiltrasi makrofag di <i>thin fibrous cap</i>

berkembang secara progresif dikarenakan perkembangan lesi dinding arteri yang disebabkan akumulasi lipid yang kaya kolesterol dan inflamasi. Seiring berkembangnya akumulasi lipid dan peradangan, proses dan perubahan histologis menjadi semakin kompleks dan sangat bervariasi antar individu (Insull, 2009). Beberapa penelitian menunjukkan dalam perkembangan aterosklerosis, regresi spontan dari tahap awal lesi dapat terjadi, tetapi pada tahapan lesi sedang dan lanjut akan terus menerus bersifat progresif (Feig et al, 2016). Perkembangan atherosclerosis yang terus-menerus

dapat dijelaskan dalam 2 cara yang berbeda tetapi saling melengkapi: (1) sebagai serangkaian proses dan perubahan histologis yang lama, dan (2) sebagai tipe lesi yang lebih singkat dan dapat dilihat mata langsung tanpa menggunakan bantuan (Dodd et al, 2008). Keduanya proses tersebut dapat dimanfaatkan ketika dikombinasikan dengan pencitraan klinis dari plak untuk mendiagnosis tiap tahap aterosklerosis, risiko pasien, dan untuk memilih terapi yang tepat.

2.1.2 Epidemiologi, Insidensi, dan Prevalensi

Penyakit kardiovaskular sekarang ini menjadi penyebab nomor satu kematian di dunia dengan presentase 31%. Aterosklerosis merupakan penyakit dengan adanya inflamasi kronis pada dinding vaskular yang menyebabkan disfungsi endotel (Mudau, 2012). Progresifitas inflamasi akan menyebabkan peningkatan respon imun dan sel inflamasi akan terus meningkat. Diperkirakan sebanyak 17.7 juta orang meninggal dikarenakan penyakit kardiovaskular pada tahun 2015 dengan 7.4 juta orang karena penyakit jantung coroner dan sebanyak 6.7 juta karena stroke (WHO, 2017). Data pada *National Vital Statistics Reports* yang memaparkan data mortalitas di US juga menunjukkan bahwa penyakit jantung menduduki peringkat pertama dari 15 penyakit yang menyebabkan kematian pada tahun 2009 (Kochanek., 2012). Kematian akibat penyakit kardiovaskular dibandingkan dengan negara barat, sebagian negara ASIA, kecuali Jepang, Korea Selatan, Singapore, dan Thailand, memiliki angka kematian yang lebih tinggi (Ohira dan Iso, 2013).

Kejadian penyakit kardiovaskular yang menyebabkan penyakit gagal jantung dan stroke juga cukup tinggi. Berdasarkan data RISKESDAS, prevalensi kejadian kardiovaskuler di Indonesia berdasarkan diagnosis dokter atau gejala pada tahun 2013 sebesar 1,5% atau sekitar 2.650.340 orang dengan estimasi kejadian tinggi terjadi di provinsi Jawa Barat sebesar 0,5% atau sekitar 160.812. Prevalensi kejadian stroke di Indonesia pada tahun 2013 sebanyak 12,1% atau sekitar 2.137.941 dengan estimasi terbanyak di provinsi Jawa Barat yaitu 16,6 % atau sekitar 533.895. Di provinsi Jawa Timur sendiri estimasi penderita jantung coroner dan stroke menduduki urutan ke dua setelah Jawa Barat, yaitu sebesar 1,3% atau sekitar 144.279 untuk penyakit jantung coroner dan penderita stroke sebanyak 10,5 % atau 190.449.

Di kota Malang, kejadian penyakit kardiovaskular berhubungan dengan kejadian aterosklerosis yang termasuk dalam 10 besar penyakit selama 3 tahun berturut-turut yaitu Hipertensi primer sebanyak 58.046 kasus yang menduduki urutan ke 2 dan DM tipe 2 (Kemenkes, 2014). Berdasarkan data DINKES kota Malang tahun 2017, presentasi tertinggi penduduk dengan hipertensi atau tekanan darah tinggi terbanyak di Puskesmas Mojolangu kecamatan Lowokwaru, yaitu sebanyak 103,70%.

2.1.3 Etiologi dan Faktor Risiko

Aterosklerosis dapat disebabkan oleh proses retensi lipid, oksidasi, dan modifikasi, yang memicu peradangan kronis pada tempat yang rentan di dinding arteri. Disfungsi sel endotel merupakan proses awal dalam pembentukan plak aterosklerotik yang dikarenakan aktivasi sel endotel (Esper et al, 2006).

Endotelial-NO mengurangi aktivasi integrin trombosit dan leukosit yang mencegah thrombosis dan adhesi leukosit. Salah satu lipoprotein aterogenik

yang paling penting adalah *low density lipoprotein* (LDL). Lipoprotein ini dapat terakumulasi dalam intima vaskular karena kemampuannya untuk masuk ke

dalam endoteliun atau menembus komponen matriks ekstraseluler seperti proteoglikan (Khalil et al, 2005). Proses inflamasi akan mengubah monosit

menjadi makrofag dan berikatan dengan LDL teroksidasi menjadi *foam cell*/sel

busa (Moore et al, 2013). Proses oksidasi LDL menyebabkan percepatan kerusakan vaskular. Pada awalnya garis lemak akan berubah menjadi plak

fibrosa, beberapa kemudian rentan pecah menyebabkan trombosis dan stenosis.

Erosi permukaan beberapa plak ke dalam lumen akan memicu trombosis dan menyumbat pembuluh darah sehingga terjadi gangguan suplai oksigen (Badimon & Vilahur, 2014).

Sebagai pengatur utama homeostasis vaskular, endoteliun memberikan

sejumlah efek vasoprotektif, seperti vasodilatasi, penekanan pertumbuhan sel otot polos, dan penghambatan respons inflamasi (Förstermann dan Sessa, 2012). Banyak efek ini sebagian besar dimediasi oleh oksida nitrat, vasodilator

endogen yang paling poten. Nitrat oksida melawan efek *endothelium-derived vasoconstrictor* dan menghambat oksidasi lipoprotein dengan densitas rendah.

Cacat produksi atau aktivitas oksidasi nitrat menyebabkan disfungsi endotel ditandai gangguan *endothelium-dependent vasodilation* (Park, 2015). Penelitian

sebelumnya menunjukkan disfungsi endotel adalah penanda awal aterosklerosis dan dapat dideteksi sebelum terjadi perubahan struktural dinding pembuluh

darah yang tampak pada angiografi atau ultrasound. Banyak faktor risiko menjadi

predisposisi aterosklerosis dapat menyebabkan disfungsi endotel (Davignon et al, 2004).

Faktor risiko terjadinya aterosklerosis dibagi menjadi dua, mayor dan *emerging risk factor*.

Tabel 2.2 Faktor Risiko Aterosklerosis (Rafleian et al, 2014)

Major			
	1	Level kolesterol darah dan lipoprotein tidak normal	Nilai normal : Kolesterol total \leq 5mmol/L HDL ratio \leq 4 LDL \leq 3 mmol/L HDL \geq 1mmol/L
	2	Tekanan darah tinggi	Tekanan darah dianggap tinggi jika berada pada atau di atas 140/90 mmHg. Pada pasien diabetes atau penyakit ginjal kronis 130/80 mmHg atau lebih tinggi.
	3	Merokok	Merokok mengurangi oksigen jaringan dan merusak pembuluh darah.
	4	Resistensi insulin	Keadaan tubuh tidak bisa menggunakan insulin.
	5.	Diabetes	Tubuh tidak memproduksi insulin yang cukup atau tidak menggunakan insulin dengan baik, menyebabkan gula darah tinggi.
	6.	Overweight atau obesitas	Mengacu pada berat badan yang tidak sebanding dengan tinggi.
	7.	Aktifitas fisik rendah	Aktifitas fisik rendah dapat memperburuk faktor risiko lain, seperti level kolesterol tinggi, tekanan darah tinggi, diabetes, dan <i>overweight</i> atau obesitas.
	8.	Diet tidak sehat	Makanan yang tinggi lemak jenuh dan trans, kolesterol, sodium, dan gula bisa memperburuk risiko faktor yang lain.
	9.	Usia tua	Faktor genetik dan gaya hidup menyebabkan plak terjadi pada arteri seiring pertumbuhan usia. Risiko akan meningkat setelah laki-laki berusia 45 tahun dan wanita 55 tahun.
	10.	Riwayat penyakit jantung keluarga	Riwayat aterosklerosis akan meningkat jika keluarga laki-laki (ayah atau kakak laki-laki) mengalami penyakit jantung

		sebelum 55 tahun, atau keluarga perempuan (ibu atau kakak perempuan) mengalami penyakit jantung sebelum 65 tahun.
11. Inflamasi	Inflamasi adalah respon tubuh terhadap cidera atau infeksi. Kerusakan dari dinding dalam arteri akan merangsang inflamasi dan mempermudah plak tumbuh.	
Emerging risk factor	12 Level CRP tinggi Level CRP tinggi adalah tanda inflamasi pada tubuh dan memungkinkan muncul aterosklerosis.	
13. Triglycerida	Level tinggi pada triglycerida dalam darah juga memungkinkan kenaikan risiko aterosklerosis, terutama pada wanita.	
14. Apnea tidur	Apnea tidur yang tidak diatasi dengan baik akan meningkatkan risiko kemungkinan penyakit diabetes, hipertensi, dan serangan jantung atau stroke.	
15. Stres	Laporan terbanyak hal yang memicu serangan jantung adalah kejadian yang mengganggu secara emosional, terutama marah.	
16 Alkohol	Dapat menyebabkan kerusakan otot jantung dan memperburuk faktor risiko yang lain.	

Dislipidemia merupakan faktor utama terjadinya aterosklerosis (Miller,

2009). Interaksi metabolism lipid dan peradangan di jaringan yang aktif

bermetabolisme dapat memperburuk perkembangan dari aterosklerosis (Glass &

Olefsky, 2012). Kolesterol, asam lemak, dan lipid dapat langsung mempengaruhi

proses inflamasi. Kadar lipid tinggi yang mengandung kolesterol dan ester

kolesterol plasma dalam dinding vascular yang mengakibatkan penumpukan plak

dapat menyebabkan penyempitan lumen (Petlad et al, 2009). Rokok tembakau

memiliki bahan dasar yang dapat menyebabkan peningkatan stress oksidatif,

disfungsi endotel, dan berhubungan dengan peningkatan signifikan konsentrasi

serum total kolesterol dan TG namun kadar HDL rendah (Papathanasiou et al,

2014). Dengan terjadinya stres oksidatif yang menyebabkan peradangan intravascular, merokok dapat meningkatkan keparahan aterosklerosis dan penyakit kardiovaskular (Morris et al, 2015).

2.1.4 Patogenesis

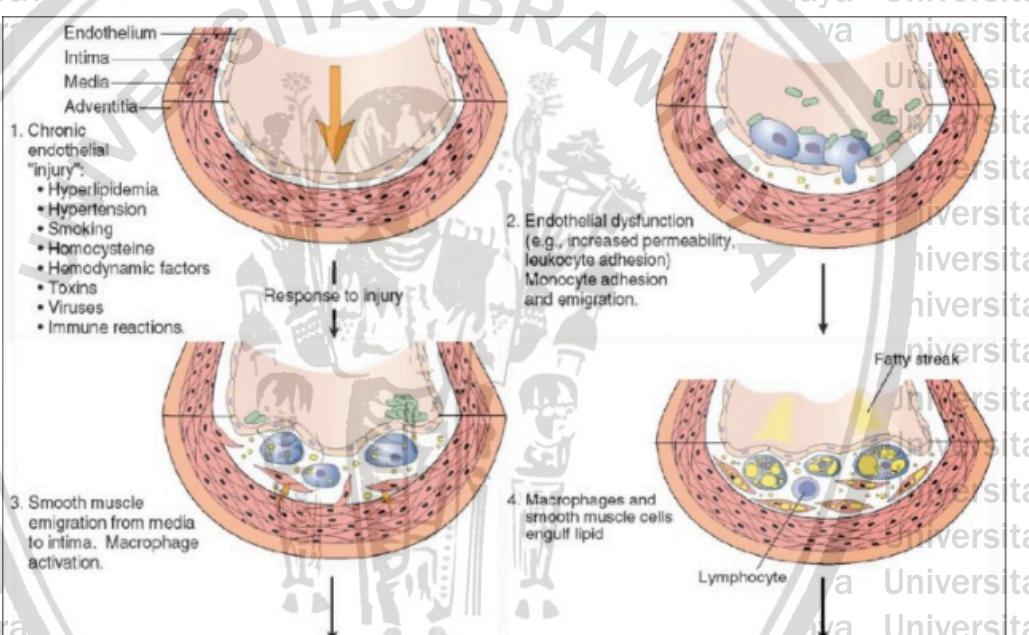
Atherosclerosis yang juga dikenal sebagai *Arteriosclerotic Vascular Disease* atau ASVD merupakan sebuah kondisi ketika arteri menebal sebagai hasil dari penumpukan lemak seperti kolesterol (Diao et al, 2018). Atherosclerosis merupakan respon inflamasi kronis pada dinding arteri karena akumulasi makrofag sel darah putih dan dipicu rendahnya lipoprotein (protein plasma yang membawa kolesterol dan trigliserida) tanpa diimbangi pembuangan lemak dan kolesterol dari makrofag oleh *high density lipoprotein* (HDL), sering disebut sebagai pengerasan atau pengrusakan arteri yang disebabkan oleh pembentukan beberapa plak di dalam arteri (Petlad et al, 2009).

Langkah pertama aterogenesis melibatkan pembentukan *fatty streak* yang merupakan pengendapan kolesterol-kolesterol yang telah dioksidasi dan makrofag di bawah endoteliun arteri. *Low density lipoprotein* (LDL) dalam darah akan menyerang endotel dan dioksidasi oleh radikal-radikal bebas pada permukaan endotel (Chen dan Khismatullin, 2015). Reaksi inflamasi yang disebabkan oleh kerusakan endotel ini akan mengeluarkan sinyal-sinyal yang akan menarik monosit memasuki dinding arteri dari darah (Nilsson et al, 2002). Proses ini disertai juga oleh pelekatnya platelet ke bagian pembuluh darah yang cedera. Monosit-monosit yang telah memasuki dinding arteri akan berubah menjadi makrofag dan memakan LDL yang telah dioksidasi dan menjadi *foam*.

cell oleh vesikel-vesikel dalam bentuk sitoplasma makrofag (Seo et al, 2015).

Arteri memiliki tiga lapisan, lapisan terluar merupakan lapisan paling keras, lapisan tengah terdiri dari otot sehingga kuat dan elastis, lapisan dalam berupa endotel halus yang apabila rusak akan mudah diganti oleh *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), sehingga pada keadaan normal darah akan mengalir dengan mudah tanpa hambatan (Mescher dan Junqueira, 2013).

Gambar 2.1 Tahap pembentukan *fatty streak*



Fungsi arteri adalah membawa darah yang kaya oksigen keluar dari jantung untuk disebarluaskan seluruh tubuh termasuk otak, jantung dan organ lainnya. Jika terjadi sumbatan pada arteri, maka akan terjadi penurunan konsumsi oksigen pada organ sebagai contoh apabila terjadi sumbatan pada jantung akan menyebabkan penyakit kardiovaskuler (Jin, 2014).

Aterosklerosis terjadi karena akumulasi lipid dan kumpulan leukosit di *subendothelial space* yang akan memicu platelet menempel pada endotel.

kemudian mengeluarkan substansi platelet yang menyebabkan perlengketan (Liu et al., 2012). Kemudian monosit akan berubah menjadi makrofag yang menghancurkan LDL teroksidasi menjadi *foam cell*. Sehingga terjadi gangguan keseimbangan kolesterol (Sorci-Thomas, 2016). Stres mekanis, LDL dan faktor lainnya seperti lingkungan, peptide angiotensin II, dan sitokin menstimulasi pembentukan ROS yang akan memodifikasi LDL dan bereaksi dengan nitrik oksida endotel membentuk peroksinitrit yang memperkuat ekspresi substansi untuk rekrutmen leukosit di dalam dinding arteri (Liu et al. 2012). Proses tersebut akan menimbulkan plak menyebabkan jaringan hipoksia. Stres mekanis akan menyebabkan penebalan tunika intima yang disebut *Diffuse Intimal Thickening* (DIT) sebagai adaptasi berupa *shear stress*. (Stary et al, 1992). Penebalan intimal akan menyebabkan hipoksia dan merupakan faktor penting dalam aterosklerosis. Setelah mengenai intima maka akan terjadi perluasan lapisan intima bagian *Internal Elastic Lamina* (IEL) oleh proliferasi sel inflamasi dan produksi matrik plak atheroma (Chatzizisis et al, 2009). Perkembangan proses tersebut menyebabkan intima *External Elastic Lamina* (EEL) kekurangan oksigen. Jumlah oksigen arteri yang tidak mencukupi karena terjadi penebalan intima akan memperpendek jarak difusi oksigen dan nutrisi antara lapisan lamina dan permukaan luminal sehingga menyebabkan hipoksia regional, cedera iskemik dinding arteri dalam dan akan menginduksi angiogenesis vasa vasorum (Xu, 2015).

2.1.5 Penilaian Faktor Risiko

Penyakit degeneratif yang sekarang ini banyak menjadi perhatian salah satunya adalah penyakit kardiovaskuler. Salah satu upaya yang dapat dilakukan untuk mencegah penyakit kardiovaskuler yaitu dengan mengenali risiko yang dapat memicu penyakit tersebut. *Framingham Risk Score* merupakan salah satu metode skoring yang dapat digunakan untuk menilai risiko yang dimiliki seseorang terhadap risiko penyakit kardiovaskuler untuk 10 tahun kedepan dan spesifik berdasarkan jenis kelamin (D'Agostino et al, 2013).

Faktor risiko aterosklerosis adalah adanya keadaan, kebiasaan atau abnormalitas yang dihubungkan dengan aterosklerosis. Penyebab pasti dan faktor risiko aterosklerosis tidak diketahui, namun, kondisi, sifat, atau kebiasaan tertentu dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya aterosklerosis. Faktor-faktor risiko dapat juga dihubungkan dengan penyakit-penyakit penyebabnya (Rafieian, 2014). Faktor-faktor yang dinilai dalam skoring *Framingham* seperti usia, total kolesterol, merokok, kadar kolesterol HDL, tekanan darah dan diabetes melitus dengan penilaian yang berbeda antara laki-laki dan perempuan.

Hasil dari penilaian *Framingham score* apabila menunjukkan 10% maka individu tersebut memiliki risiko rendah menderita penyakit jantung untuk 10 tahun kedepan, 10-20% memiliki risiko sedang, dan 20% atau lebih memiliki risiko tinggi (Chia et al, 2015). Setelah mengetahui nilai risiko, nilai tersebut dapat digunakan sebagai penentu tindakan pencegahan.

2.2 Framingham Risk Score

Framingham Risk Score adalah algoritma berdasarkan jenis kelamin yang digunakan untuk memperkirakan risiko kardiovaskular sepuluh tahun

kedepan dengan beberapa faktor pada keadaan asimptomatik (Ryoo et al, 2012).

Sistem penilaian risiko kardiovaskular memberikan perkiraan kemungkinan

bahwa seseorang akan mengembangkan penyakit kardiovaskular dalam jangka

waktu tertentu, biasanya 10 hingga 30 tahun. Skor Framingham juga

menunjukkan indikasi risiko terkena penyakit kardiovaskular dan menunjukkan

kemungkinan keberhasilan dari pencegahan (D'Agostino et al, 2013).

Berdasarkan penilaian risiko menggunakan Framingham skor mempermudah

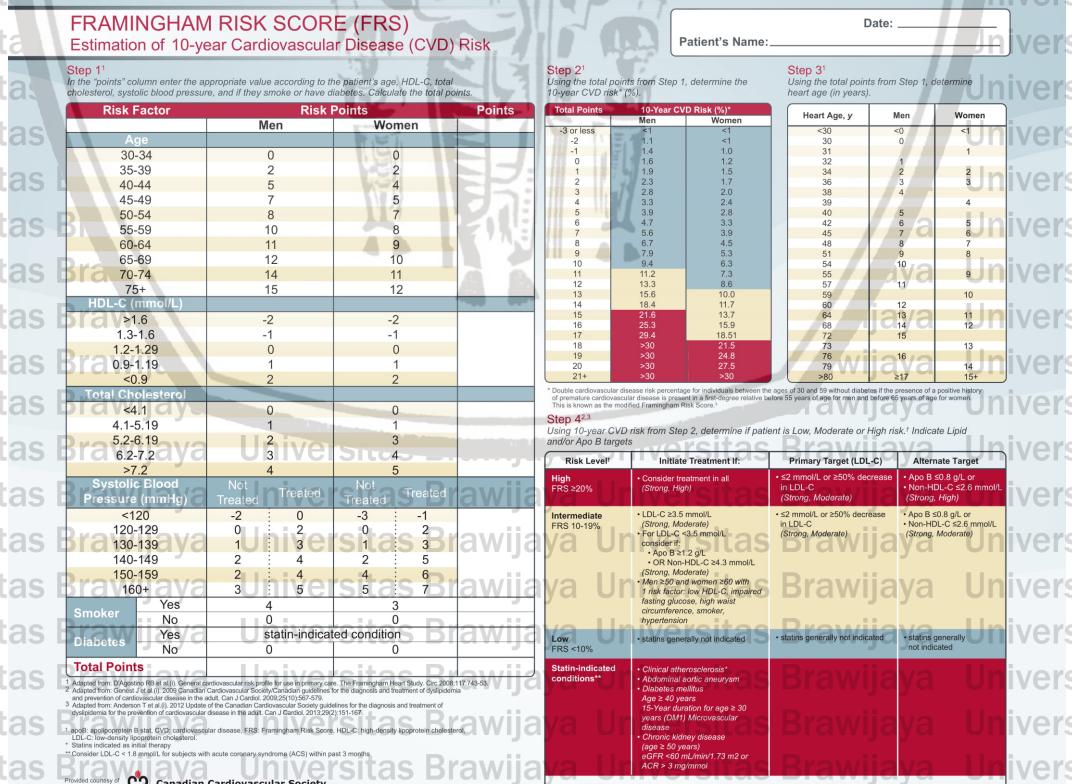
menentukan pemilihan dalam pencegahan, misalnya perubahan gaya hidup atau

perawatan medis sebagai pencegahan. Individu dengan risiko rendah memiliki

10% atau kurang terhadap risiko PJK selama 10 tahun, dengan risiko menengah

10-20%, dan dengan risiko tinggi 20% atau lebih (Chia et al, 2015).

Gambar 2.2 Framingham Risk Score



* Odds cardiovascular disease risk percentage for subjects between the ages of 30 and 59 without history of stroke or positive history of premature cardiovascular disease is present in 10-89% relatives before 55 years of age for men and before 65 years of age for women. This table is based on the modified Framingham Risk Score.

Step 4:3
Using 10-year CVD risk from Step 2, determine if patient is Low, Moderate or High risk.¹ Indicate Lipid and/or Apo B targets

¹ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

² Adapted from Genest J et al. J Am Coll Cardiol. 2003;41(10):1555-1562.

³ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

⁴ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

⁵ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

⁶ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

⁷ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

⁸ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

⁹ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

¹⁰ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

¹¹ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

¹² Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

¹³ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

¹⁴ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

¹⁵ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

¹⁶ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

¹⁷ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

¹⁸ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

¹⁹ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

²⁰ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

²¹ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

²² Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

²³ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

²⁴ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

²⁵ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

²⁶ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

²⁷ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

²⁸ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

²⁹ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

³⁰ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

³¹ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

³² Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

³³ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

³⁴ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

³⁵ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

³⁶ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

³⁷ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

³⁸ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

³⁹ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

⁴⁰ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

⁴¹ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

⁴² Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

⁴³ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

⁴⁴ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

⁴⁵ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

⁴⁶ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

⁴⁷ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

⁴⁸ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

⁴⁹ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

⁵⁰ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

⁵¹ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

⁵² Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

⁵³ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

⁵⁴ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

⁵⁵ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

⁵⁶ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

⁵⁷ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

⁵⁸ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

⁵⁹ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

⁶⁰ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

⁶¹ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

⁶² Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

⁶³ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

⁶⁴ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

⁶⁵ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

⁶⁶ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

⁶⁷ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

⁶⁸ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

⁶⁹ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

⁷⁰ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

⁷¹ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

⁷² Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

⁷³ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

⁷⁴ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

⁷⁵ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

⁷⁶ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

⁷⁷ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

⁷⁸ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

⁷⁹ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

⁸⁰ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

⁸¹ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

⁸² Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-1083.

⁸³ Adapted from Anderson T et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59(10):1073-108

Framingham skor memiliki kekurangan karena hanya dapat memprediksi kejadian penyakit jantung koroner (PJK) di masa mendatang, namun tidak dapat memperkirakan kejadian kardiovaskular yang lain di masa datang, misalnya serangan iskemik transien (TIA) dan gagal jantung (D'Agostino, 2008). Skor Framingham pertama memperhitungkan risiko berdasarkan usia, jenis kelamin, kolesterol HDL, kolesterol LDL, tekanan darah yang mendapatkan pengobatan atau tidak, diabetes, dan merokok. Beberapa jurnal menyebutkan bahwa pada versi pertama dari skor Framingham baik dan benar untuk memprediksi risiko 10 tahun penyakit jantung koroner pada pria Amerika dan wanita keturunan Eropa dan Afrika (Pokharel et al, 2015). Versi terbaru dari Framingham terdapat perhitungan dyslipidemia, pengelompokan berdasarkan rentang usia, hipertensi dengan atau tanpa pengobatan, merokok, total kolesterol, penderita diabetes (Bitton & Gaziano, 2010). Framingham Heart Study menyatakan bahwa penurunan rerata tekanan darah diastolic 2 mmHg pada suatu populasi kulit putih Amerika kelompok usia 35-46 tahun berhasil menurunkan 17% prevalensi hipertensi dan 14% mengurangi risiko stroke dan serangan jantung, serta 6% mengurangi risiko penyakit jantung koroner. Dalam metode ini pasien diabetes tipe 2 dianggap sebagai risiko PJK sedangkan pada pasien dengan diabetes tipe 1 dibedakan karena dianggap tidak signifikan dan beberapa penilitian tidak ada yang menunjukkan diabetes tipe 1 memiliki risiko untuk PJK seperti diabetes tipe 2 (Brindle et al, 2003). Data yang diperoleh dari Framingham Heart Study menunjukkan bahwa perempuan usia 45-85 tahun memiliki risiko stroke lebih rendah dibandingkan dengan laki-laki, namun setelah usianya 85 tahun justru memiliki risiko stroke lebih tinggi dibandingkan laki-laki (Petrea, 2009).

Dalam menentukan faktor risiko dalam metode Framingham risk score diawali dengan pengukuran berdasarkan kriteria yang kemudian dilanjutkan dengan penilaian risiko. Variabel hipertensi terpenuhi apabila tekanan darah $\geq 140/90$ mmHg dan apakah pasien sedang mengonsumsi obat antihipertensi atau tidak. Hasil pengukuran tekanan darah berdasarkan rerata dari dua kali pemeriksaan. Berat badan dan usia ditetapkan pada tanggal pengambilan sampel. Pada Framingham skor juga terdapat risiko yang dinilai dari aktivitas fisik. Aktivitas fisik dapat dibedakan menjadi tiga kelompok. Aktifitas fisik tinggi apabila melakukan kegiatan fisik berat minimal 150 menit atau kegiatan fisik sedang minimal 300 menit dalam satu minggu, aktifitas fisik sedang apabila melakukan kegiatan fisik berat minimal 75 menit atau kegiatan fisik sedang 150 menit dalam satu minggu, dan aktifitas fisik rendah apabila tidak memenuhi kriteria aktivitas fisik sedang dan tinggi. Variabel merokok juga dipertanyakan berapa rokok yang dikonsumsi perhari dan apakah dalam percobaan berhenti merokok dalam satu bulan terakhir.

2.3 Lp-PLA₂

2.3.1 Definisi Lp-PLA₂

Lipoprotein Associated Phospholipase A₂ atau yang sering disingkat Lp-PLA₂ adalah anggota kelompok dari enzim fosfolipase A₂ yang merupakan salah satu enzim berfungsi untuk menghidrolisis lemak dan digolongkan sebagai Ca²⁺-independent PLA (Immanuel et al, 2010). Lp-PLA₂ juga dikenal sebagai *platelet-activating factor acetylhydrolase* (PAF-AH), memiliki berat molekul 45 kDa yang tergolong enzim monomerik berhubungan dengan *high density lipoproteins*.

(HDL) dan *low density lipoprotein* (LDL) (Tselepis dan Chapman, 2002). Lp-PLA₂ adalah penanda inflamasi spesifik dalam vaskular. Lp-PLA₂ disebut sedemikian karena hubungannya dengan low-density lipoprotein dalam plasma (Racherla, 2012). Aterosklerosis adalah penyakit inflamasi yang menyebabkan munculnya plak aterom sehingga mengakibatkan terjadinya penebalan pada dinding pembuluh darah. Lp-PLA₂ diakui sebagai penanda risiko dalam pencegahan aterosklerosis primer atau sekunder. Peningkatan kadar Lp-PLA₂ berhubungan dengan peningkatan risiko untuk kejadian kardiovaskular (Jenny et al, 2010).

Lp-PLA₂ disekresikan oleh sel inflamatori dan sel non-inflamatori, seperti limfosit, makrofag, dan sel mast di plasma (Mcintyre, et al. 2009). Lp-PLA₂ akan menghidrolisis asam lemak bebas dan fosfolipid terutama pada lisofosfolipid. Lp-PLA₂ memiliki dua tipe, yaitu intrasel dan extrasel. Lp-PLA₂ intrasel memiliki 2 variable, yaitu I dan II dengan berat molekul 40KDA rantai polipeptida dan berhubungan dengan antioksidan (Silva et al, 2011). Lp-PLA₂ dikenal dengan bentuk plasma yang sirkulasinya berhubungan dengan LDL dan sebagian kecil LDL yang berhubungan erat dengan konsentrasi kolesterol (Sánchez-Quesada, 2013).

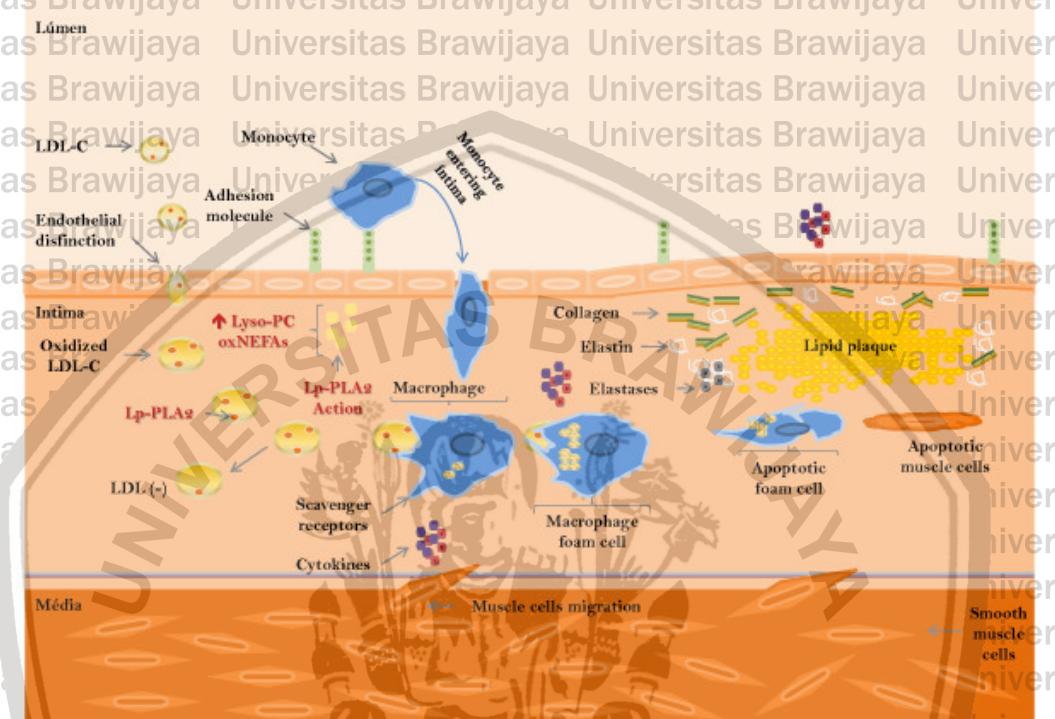
2.3.2 Hubungan Lp-PLA₂ sebagai marker pada Aterosklerosis

Pada saat terjadi stres oksidatif, Lp-PLA₂ akan diproduksi yang kemudian akan menghilangkan fosfolipid teroksidasi sehingga bekerja sebagai anti oksidan. Lp-PLA₂ menjaga sel dari ROS (*reactive oxygen species*)-induced apoptosis melalui *oxidized phospholipids hydrolysis* (Berliner et al, 2009). Selain fungsi antioksidan, Lp-PLA₂ berhubungan dengan reaksi inflamasi yang sudah

diamati pada penelitian-penelitian sebelumnya. Ox-LDL mempengaruhi sintesis Lp-PLA₂ dalam membentuk OxPC yang merupakan substrat dari reaksi hidrolisis. LDL sebagai pengikat Lp-PLA₂ dapat diamati dalam plasma dan dapat memperkirakan jumlah sesuai dengan peningkatan usia (Paik et al, 2015). Hidrolisis PC oleh Lp-PLA₂ dapat menghasilkan lysoPC yang dapat menginduksi inflamasi dengan ditandai oleh peningkatan jumlah sitokin proinflamasi seperti, IL-6, IL-1 dan TNF α. Selain itu, pada proses tersebut diproduksi lysophospholipid dan oxidized non esterified fat acids (OxNEFAS) yang mensekresikan molekul perlekatan atau adesi sehingga terjadi stimulasi endotel dan memfasilitasi perubahan makrofag dengan migrasi monosit sirkulasi masuk ke jaringan pada intima arteri (Rader et al, 2005). Ox-LDL memiliki bagian yang disebut lisofosfatatidilkolin yang meningkatkan ekspresi plasminogen aktivator inhibitor-1 dan dapat meningkatkan pengapuran pada pembuluh vaskuler aterosklerotik melalui regulasi gen osteogenik dan protein. Sehingga Lp-PLA₂ dapat ditemukan dalam proses atherosklerotik (Liu et al, 2011).

Peningkatan kadar Lp-PLA₂ berhubungan dengan peningkatan risiko terhadap kejadian kardiovaskular, bahkan setelah dilakukan penyesuaian terhadap beberapa variabel untuk faktor risiko yang umum (Zheng, 2014). Pasien dengan dislipidemia memiliki hubungan yang signifikan terhadap proses modifikasi Lp-PLA₂. Penyakit arteri koroner diklasifikasikan sebagai 0 (tidak ada stenosis dengan diameter >70% pada arteri koroner), 1, 2 atau 3 penyakit pembuluh darah (dengan lesi > 70%) (Yesil, 2006). Tingkat penyakit arteri koroner (0, 1, 2, atau 3) dan kolesterol low-density lipoprotein pada plasma secara signifikan berkorelasi dengan tingkat Lp-PLA₂. Spesifikasiitas vaskular yang tinggi dari Lp-PLA₂ memungkinkan untuk menggunakan pengukuran tunggal

dalam penentuan diagnosis klinis, dan ini juga memungkinkan dokter untuk mengawasi perkembangan Lp-PLA₂ secara serial. (Chai et al, 2015)



Gambar 2.3 Peran Lp-PLA₂ pada proses aterosklerosis.

2.4 Vasa Vasorum

2.4.1 Definisi Vasa Vasorum

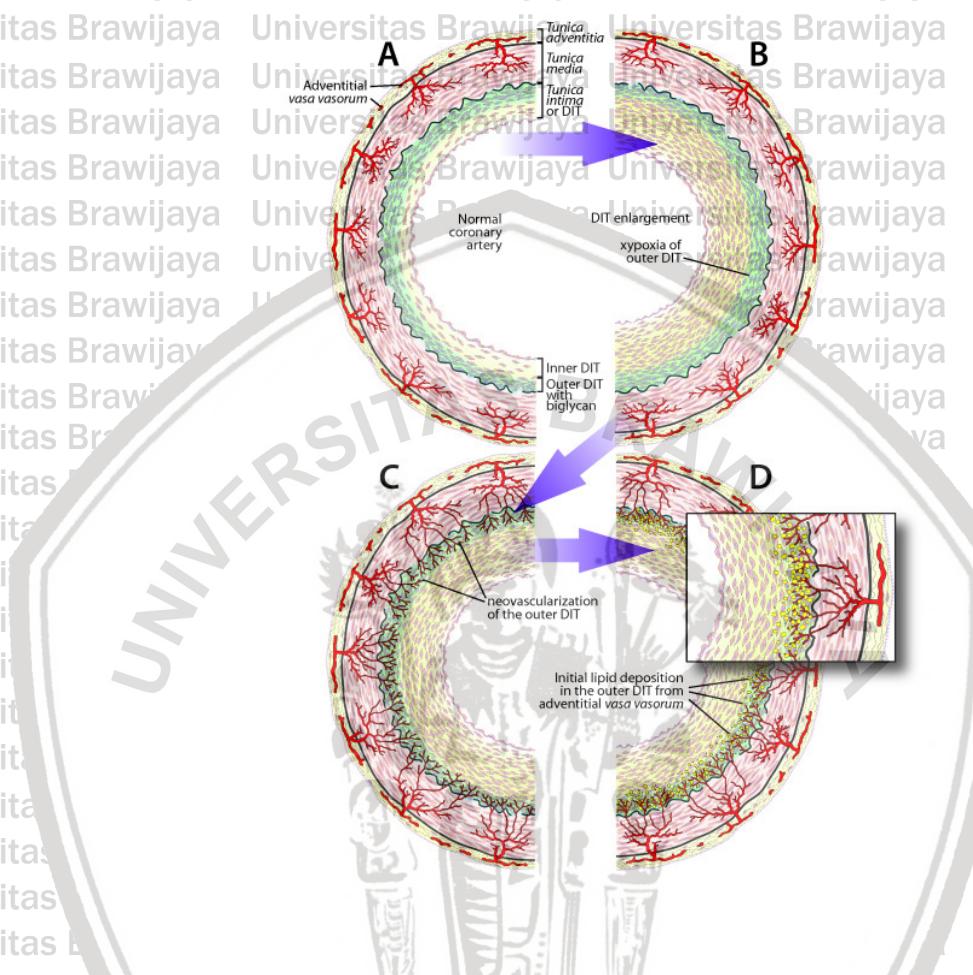
Vasa Vasorum adalah jaringan kompleks pembuluh darah mikroskopik sebagai *microvessel* pada lapisan adventitia dan *outer media*. Vasa vasorum merupakan arteri kecil yang memasuki dinding pembuluh dari permukaan abluminal yang disebut *vasa vasorum externa* (VVE) yang berasal dari cabang utama dan masuk kembali ke dinding aorta. Arteri kecil yang memasuki dinding pembuluh dari permukaan luminal disebut *vasa vasorum interne*.

interna (VVE) yang berasal dari lumen utama arteri langsung dan merupakan percabangan mayor (Ritman dan Lerman, 2007). Sedangkan Vena Vasa Vasorum atau VVV mengalir ke cabang-cabang dari vena sekitar. Secara anatomi, vasa vasorum dibedakan menjadi dua tipe. Tipe pertama, *first-order* vasa vasorum, berasal dari pembuluh darah besar dan mengalir secara longitudinal diantara tunika adventitia dan tunika media dari pembuluh darah utama. Cabang pembuluh darah kecil dari *first-order* membentuk lengkungan melingkar di sekitar dinding pembuluh darah yang disebut *second-order* vasa vasorum (Kwon et al., 1998). Vasa vasorum berasal dari berbagai arteri, vasa vasorum pada aorta ascendens berasal dari arteri brachiocephalic dan coroner, sementara pada aorta toraks turun berasal dari arteri interkostal dan vasa vasorum di arteri abdomen berasal dari arteri lumbal dan mesenterika (Clarke, 1965).

Neovaskularisasi vasa vasorum terhubung dengan pembuluh darah utama sehingga dapat menjadi jalur masuk makrofag dan faktor inflamasi yang dapat berkontribusi pada perkembangan penyakit (Balkoussis et al., 2011).

Proses vasa vasorum berperan dalam patofisiologi sindrom akut aorta, yaitu *aorta dissection, intramural hematoma* (IMH), dan *penetrating ulcer* (Ueda, 2012).

Gambar 2.4 Skema mekanisme vasa vasorum pada penyakit arteri coroner



A) Arteri coroner normal. Tunika intima coroner membentuk DIT dengan akumulasi biglikan pada bagian DIT terluar, sehingga jauh dari lumen arteri, **B)** DIT meluas karena peningkatan proliferasi sel dan produksi matriks. Sel yang terletak pada bagian DIT terluar mengalami hipoksia karena peningkatan jarak difusi. **C)** Terbentuk neovaskularisasi dibagian terluar DIT membentuk vasavasorum dengan permeabilitas tinggi. **D)** Terjadi peningkatan pembentukan plak. (**Subbotin, 2012**)

2.4.2 Proses Angiogenesis Vasa Vasorum

Vasa Vasorum didefinisikan sebagai pembuluh darah kecil yang memasok atau mengalirkan dari arteri dan vena yang lebih besar, mengantarkan nutrisi dan oksigen serta mengeluarkan produk limbah sistemik (Ritman dan

Lerman, 2007). Pada penyakit arteri koroner terjadi penumpukan plak pada *Internal Elastic Lamina* (IEL) yang disebut *Diffuse Intimal Thickening* (DIT) oleh

karena peningkatan makrofag yang masuk dan proliferasi sel-sel inflamatori.

Dengan terjadinya perluasan plak mengakibatkan hipoksia jaringan yang memicu

pembentukan pembuluh darah baru yang disebut angiogenesis vasa vasorum

namun dapat mengakibatkan penebalan plak. Sebagai kompensasi dari hipoksia

vasa vasorum akan menyebar melalui dinding arteri menuju lumen pembuluh

darah untuk menyuplai *inner layer* yang disebut *lumenward*. (Xu et al, 2015).

Jaringan pada keadaan hipoksia akan memicu peningkatan ekspresi HIF-1 α

(*hypoxia-inducible factor*) dan peningkatan stres oksidatif dengan adanya

peningkatan produksi superoksid. HIF merupakan kunci regulasi aterosklerosis

yang dapat mengakibatkan berbagai keadaan patologik seperti pembentukan

foam cell, proliferasi seluler, ulkus plak, dan rupture (Lim, et al., 2013). HIF akan

mengaktifkan transkripsi gen *hypoxia-inducible*, seperti eritropoetin, VEGF

(*Vascular Endothelial Growth Factor*), E26 transformation-specific-1 (Ets-1),

heme oxygenase-1 (HO1), *inducible nitric oxide synthase* (iNOS), dan enzim

glikolitik aldolase A. Diantara enzim-enzim diatas VEGF dan Ets-1 adalah

regulator penting dalam proses angiogenesis yang dipicu oleh hipoksia

(Madanecki et al, 2013).

Angiogenesis vasa vasorum merupakan pembentukan pembuluh darah

kecil pada keadaan hipoksia yang bertujuan memberikan suplai oksigen dan

nutrisi lapisan intima, sehingga dapat mencegah kematian seluler juga

berkontribusi untuk stabilisasi perkembangan awal plak (Slevin dan Badimon,

2009). Dengan berkembangnya pembuluh darah kecil maka akan terjadi

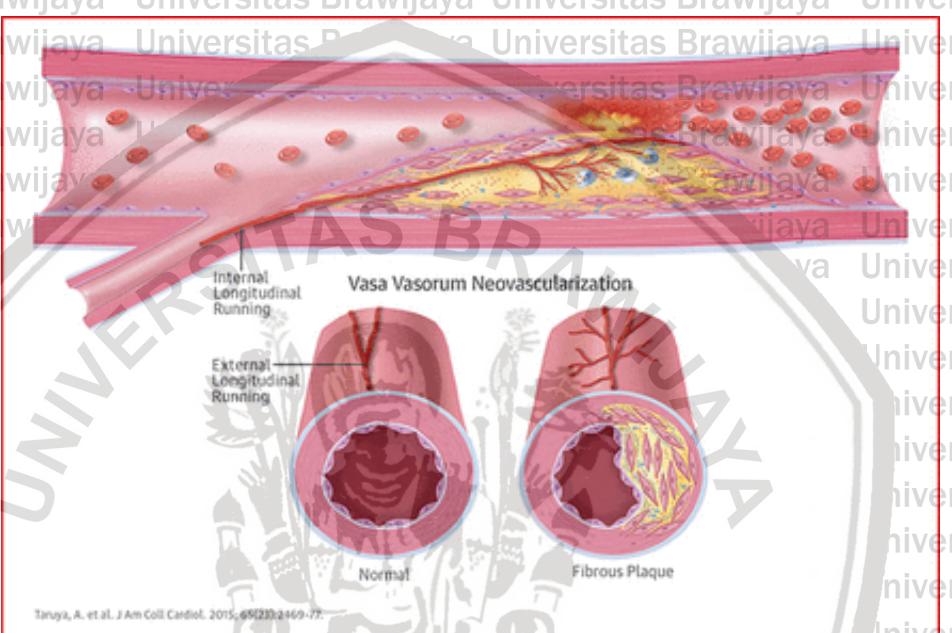
peningkatan infiltrasi sel inflamatori yang kemudian akan memproduksi sitokin

yang berakibatkan proliferasi *microvessel neointima immature* dan mudah ruptur.

Pembuluh darah yang rapuh akan mengakibatkan perdarahan intraplak yang

akan meningkatkan progresifitas aterosklerosis (Badimon et al, 2012).

Gambar 2.5 Progresifitas Aterosklerosis



Normal : Vasa vasorum berasal dari lumen arteri koroner sepanjang lapisan adventitial. **Fibrous plaque** : Vasa vasorum dengan perkembangan plak fibrosis. Fibroateroma struktur internal dari *intraplaque neovessels* yang menjadi ciri-ciri perubahan plak. Arteri koroner akan menyuplai vasa vasorum dengan neovaskularisasi sebagai respon untuk mencukupi kebutuhan oksigen dan nutrisi yang meningkat karena tidak dapat dipenuhi hanya dengan vasa vasorum. Pola *coral tree* pada neovesel intraplak berasal dari adventitia atau cabang arteri koroner (Taruya, et al. 2015)

Plak neovesel menunjukkan lapisan sel mural yang lebih rentan dan

ganggu pada integritas struktural, termasuk sel-sel endotel abnormal (ECs), blebs membran, vakuola intracytoplasmic, EC-EC opening, dan penempelan membran basement (BM). Ketika sel-sel mural tidak ada baik di arteri normal atau arteri aterosklerotik, integritas struktural terganggu yang dapat

menyebabkan kebocoran microvessels intraplaque (Sluimer et al, 2009).

Penelitian menunjukkan berkurangnya lapisan sel otot polos (SMC) di pembuluh

intraplaque pada pasien bergejala bila dibandingkan dengan pasien tanpa

adanya gejala (Xu dan Shi, 2015).

2.4.3 Peran VEGF pada Angogenesis Vasa Vasorum

Pertumbuhan pembuluh daru baru merupakan persyaratan mendasar

untuk kelangsungan hidup jaringan baru dalam perkembangan embrio, dan pada

orang dewasa pembentukan pembuluh baru diperlukan untuk penyembuhan

luka, perkembangan plasenta, perubahan siklus di endometrium, pertumbuhan

otot, dan pengendapan lemak (Joy & Kumar, 2011). *Vascular Endothelial*

Growth Factor adalah mitogen yang mendorong proliferasi sel endotel pembuluh

darah dan angiogenesis. VEGF merupakan glikoprotein 45kDa yang

disekresikan dinding vascular oleh sel otot endotel dan otot polos. Meskipun

VEGF dianggap sebagai enzim spesifik untuk sel-sel endotel, VEGF juga dapat

mempengaruhi aktivasi dan migrasi monosit, dan migrasi sel otot polos vaskular

(Shen H et al, 1993). Pada plak aterosklerotik, monosit/makrofag merupakan

produsen VEGF yang signifikan, bersamaan dengan diproduksinya factor

perumbuhan dan sitokin lainnya (Howell, 2005).VEGF memiliki 12 sambungan

isoform, beberapa dengan pro-angiogenik dan beberapa anti-angiogenik yang

dibedakan berdasarkan letak sambungan. *Proximal splice site selection (PSS)*

pada exon 8 menghasilakan pro-angioneik isoform seperti VEGF₁₆₅ dan *distal*

splice site selection (DSS) menghasilkan anti-angiogenik isoform seperti

VEGF_{165b}. Pemilihan letak sambungan bergantung pada aktivitas RNA-binding

splice factors, seperti ASF/SF2 (Nowak et al, 2010).

Pengamatan terbaru menunjukkan adanya neokapiler pada plak aterosklerotik dan menunjukkan bahwa neoangiogenesis dapat berperan dalam perkembangan plak atherosklerotik dan komplikasi (Camare et al, 2017). Kepadatan vasa vasorum lebih tinggi di daerah rawan atherosclerosis dan merupakan peristiwa awal dalam atherogenesis. Selain itu, penyebaran adventitial adenoviruses encoding VEGF menyebabkan neoangiogenesis dan hiperplasia intima, sedangkan inhibitor angiogenesis melemahkan pertumbuhan plak (Khurana et al, 2004). Pada manusia, angiogenesis intraplaque dengan perdarahan berhubungan dengan thin-cap atheroma, infiltrasi makrofag dan inti nekrotik besar (plak yang rentan). Neokapiler pada plak sering mengalami kebocoran, sehingga dapat mengeluarkan eritrosit intraplaque (hemoragi) (Michel et al, 2011). Selain itu, perdarahan intramural yang diinduksi pada lesi atherosklerotik kelinci berhubungan dengan peningkatan fragmen eritrosit, deposit besi, sel busa dan pembentukan kristal kolesterol.

Munculnya VEGF pada pembuluh darah akan meningkatkan permeabilitas vascular vasa vasorum, arteri, neovesel intraplaek, infiltrasi makrofag disertai sel inflamasi dan mediator ke dalam lesi intimal (Couffinhal, 1997). Pelepasan VEGF oleh intraplaek merupakan proses penting terkait dengan kerentanan plak. VEGF dan hipoksia berhubungan dalam proses kemotaktik dalam plak. Proses ini mengarah pada pembentukan pembuluh darah yang belum matur, dan selanjutkan akan terjadi perdarahan intraplaque yang dapat menyebabkan ketidakstabilan plak. Penghitungan konsentrasi VEGF intraplaek dapat digunakan untuk penilaian kerentanan plak (Qiu et al, 2017). Makrofag mengikat VEGF melalui permukaan sel reseptor VEGFR1. VEGF memicu inflamasi pada lesi atherosclerosis dengan menstimulasi ekspresi E-selektin atau

CD62E pada sel endotel yang menyebabkan infiltrasi limfosit T. Infiltrasi sel inflamasi akan memicu neovesel plak dan berhubungan dengan peningkatan ukuran plak (Badimon et al, 2012).

2.4.4 Hubungan VEGF dengan aterosklerosis

VEGF berperan penting dalam sistem kardiovaskular. VEGF berkaitan dengan proses perkembangan atherosclerosis dan distabilitas lesi dengan meningkatkan infiltrat plak dan neovaskularisasi (Alber, 2005). VEGF-A adalah glikoprotein dimer yang berperan signifikan terhadap pertumbuhan pembuluh darah pada proses perbaikan organ dan penyakit terkait pembuluh darah. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-A berperan penting dalam perkembangan vaskular dan angiogenesis melalui pengikatan dan aktivasi reseptor VEGF-2 (VEGFR-2) (Abhinand, 2016). Pengikatan VEGF-A ke VEGFR-2 menyebabkan dimerisasi reseptor, aktivasi kinase dan autofosforilasi residu tirosin. Phosphorylated Y1175 membentuk reseptor PLC- γ 1 dan Shb untuk proliferasi dan migrasi sel VEGF-A. Y951-mediated-coupling dari VEGFR-2 dan TSAd menginduksi migrasi sel VEGF-A, aktin, dan angiogenesis patologis (Matsumoto dan mugishima, 2006).

Pembentukan pembuluh darah baru dari pembuluh darah yang sudah ada (angiogenesis) bersamaan dengan terjadinya peningkatan permeabilitas vaskular. Angiogenesis diregulasi oleh VEGF pada reseptor spesifik VEGF-R1 dan 2 untuk menstimulasi perumbuhan. Peningkatan VEGF pada angiogenesis meningkatkan permeabilitas vaskular terhadap *microvessel* mesentrik dengan menstimulasi tirosin autofosforilasi dari VEGF-R2 pada sel endotel dan aktifikasi

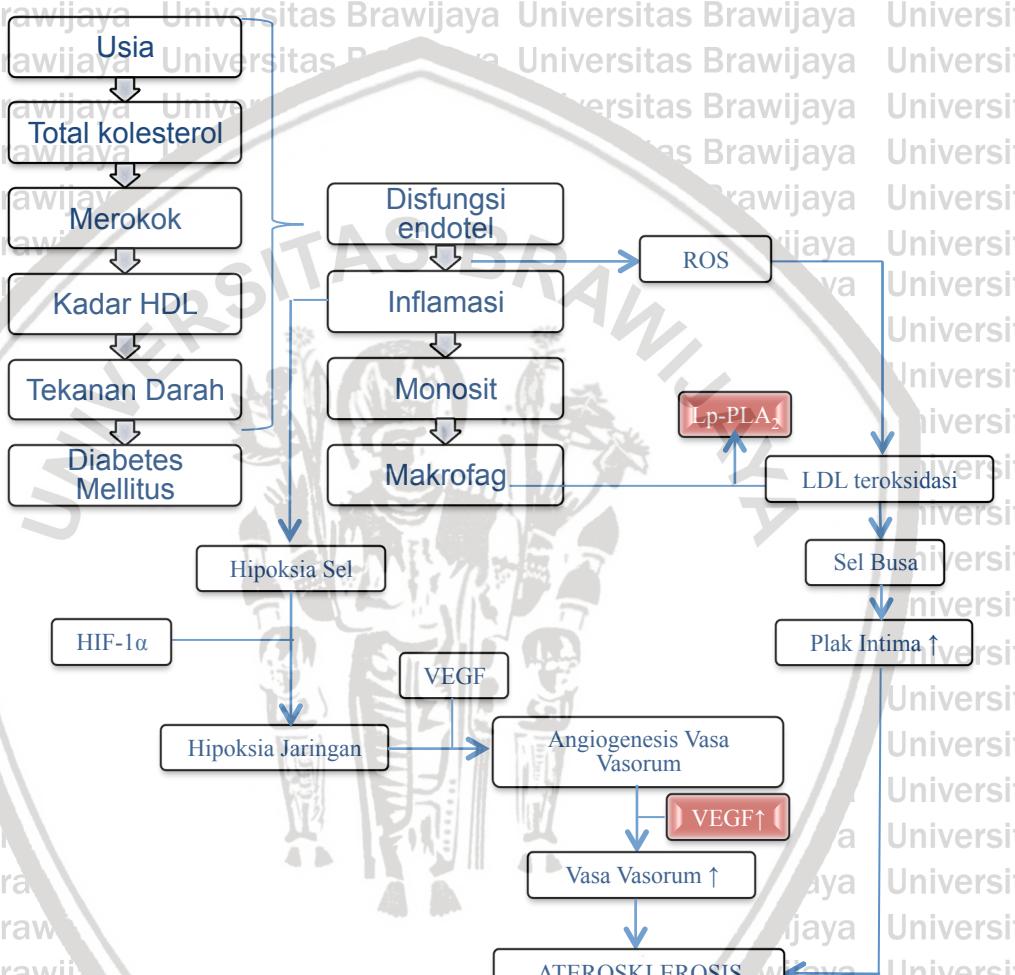
subsekuensi *phospholipase C* (*PLC*) (Bates et al, 2002). Produksi diasilglicerol kemudian akan meningkat menyebabkan influx kalsium melalui membran plasma. Masuknya kalsium dikenal sebagai pengatur penting proliferasi dan kontraksi VSMCs. Proliferasi abnormal dan migrasi sel otot polos pembuluh darah (VSMCs) adalah penyebab utama aterosklerosis dan restenosis (Putney dan Tomita, 2012).



BAB III

Kerangka Konsep dan Hipotesis Penelitian

3.1 Kerangka Konsep



Keterangan :

[White Box] = Variabel yang tidak diteliti

[Red Box] = Variabel yang diteliti

Gambar 3.1 Kerangka Konsep

3.2 Penjelasan Kerangka Konsep

Aterosklerosis adalah penyakit inflamasi kronis progresif pada arteri

karena penimbunan plak yang mengakibatkan aliran darah menjadi sempit.

Beberapa faktor yang dapat meningkatkan risiko menderita penyakit

aterosklerosis seperti usia, total kolesterol, merokok, kadar HDL, tekanan darah,

dan diabetes melitus. Faktor-faktor tersebut akan memicu terjadinya disfungsi

endotel yang dipengaruhi oleh ROS (*Reactive Oxygen Species*) yang dapat

menyebabkan stres oksidatif dengan mengikat LDL menjadi LDL teroksidasi.

Disfungsi endotel menyebabkan proses inflamasi terjadi.

Pada fase inflamasi, sitokin proinflamasi akan datang bersamaan

dengan molekul adhesi yang lain. Proses inflamasi merangsang hipoksia sel

inflamatori yang akan berpengaruh terhadap suplai oksigen dalam jaringan aorta.

Kemudian monosit berdiferensiasi menjadi makrofag yang akan berikatan

dengan OxLDL membentuk sel busa dan bermigrasi menuju sel otot polos

mengakibatkan terbentuknya plak aterosklerosis dalam lapisan intima dan akan

semakin menebal. Kemudian, sel inflamasi akan menyekresikan Lp-PLA₂ yang

berikatan dengan LDL teroksidasi. Lp-PLA₂ adalah penanda inflamasi spesifik

dalam vaskular. Peningkatan kadar Lp-PLA2 berhubungan dengan peningkatan

risiko untuk kejadian kardiovaskular.

Dengan meningkatnya proses inflamasi, maka kebutuhan oksigen sel-

sel inflamasi akan meningkat yang mengakibatkan terjadinya hipoksia sel.

Hipoksia sel semakin lama akan berkembang menjadi hipoksia jaringan seiring

dengan perkembangan plak yang dipengaruhi oleh HIF-1α (*Hypoxia Inducible*

Factor-1alpha). Pada hipoksia, jaringan lapisan intima terluar akan terjadi

perkembangan plak yang meluas menyebabkan terjadinya DIT (*Diffuse Intimal Thickening*). Terjadinya DIT mengakibatkan intima dalam dan lapisan media aorta mengalami kekurangan oksigen dan nutrisi, sehingga membutuhkan vaskularisasi dan angiogenesis vasa vasorum untuk mencukupi kebutuhan oksigen dan nutrisi yang diperlukan sehingga muncul angiogenesis vasa vasorum yang diperantara oleh VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) dari lapisan adventitia. Pada keadaan normal, vasa vasorum hanya mensuplai vaskularisasi dilapisan adventitia saja, tetapi ketika terjadi hipoksia maka angiogenesis adventitia akan menuju lapisan media dan intima untuk memberikan suplai nutrisi dan oksigen. Pembentukan vasa vasorum pada keadaan aterosklerosis menghasilkan vasa vasorum yang rapuh, imatur, dan mudah ruptur, sehingga dapat menyebabkan perdarahan intraplak sehingga terjadi peningkatan inflamasi yang mengakibatkan peningkatan perkembangan atherosclerosis. Sehingga dapat dipahami bahwa dengan adanya peningkatan jumlah vasa vasorum dapat membuktikan bahwa telah terjadi juga peningkatan jaringan yang hipoksia yang diakibatkan perkembangan plak atherosclerosis yang dapat menimbulkan komplikasi beberapa penyakit kardiovaskular.

Pada penelitian ini akan membuktikan hubungan Lp-PLA₂ konsentrasi VEGF sebagai marker pada populasi risiko atherosclerosis berdasarkan skor Framingham. Tujuan yang diharapkan yaitu agar VEGF dapat digunakan konsentrasiannya sebagai biomarker pada proses atherosclerosis dan dapat menentukan target terapi yang spesifik.

3.3 Hipotesis Penelitian

Peningkatan konsentrasi VEGF dapat menjadi biomarker terjadinya

penyakit aterosklerosis.



BAB IV

Metode Penelitian

4.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian analitik dan menggunakan sampel

darah vena manusia yang diambil pada populasi dengan risiko aterosklerosis yang kemudian akan dikelompokkan berdasarkan Framingham risk score.

Penelitian ini dilaksanakan untuk mengetahui korelasi konsentrasi Lp-PLA₂ sebagai marker inflamasi dengan VEGF pada populasi risiko aterosklerosis berdasarkan skor Framingham.

4.2 Populasi dan Sampel

Populasi pada penelitian menggunakan teknik sampling konsekutif atau non probability sampling yaitu masyarakat yang datang pada waktu pemeriksaan kesehatan dan mempunyai faktor risiko aterosklerosis di Malang berdasarkan kriteria Framingham risk score sejumlah 158 orang.

Dalam penelitian ini direncanakan sampel yang digunakan sebanyak 158 yang akan dibagi dalam kelompok perlakuan atau risiko dan kelompok kontrol. Kelompok risiko akan dianalisis menggunakan *Framingham Risk Score* yang kemudian akan dibedakan menjadi risiko tinggi, rendah, dan sedang.

Beberapa komponen yang menjadi faktor pengelompokan adalah usia > 65

tahun, total kolesterol, kolesterol HDL, hipertensi terpenuhi apabila tekanan darah $\geq 140/90$ mmHg dan apakah pasien sedang mengonsumsi obat antihipertensi atau tidak selama satu tahun, merokok > 2 pak/tahun atau mempunyai riwayat dan tidak merokok dalam 1 tahun terakhir, riwayat keluarga mengalami penyakit kardiovaskular, diabetes dengan terapi oral atau insulin. Kriteria yang diperhatikan dalam kelompok kontrol yaitu tidak adanya riwayat penyakit kardiovaskular, vital sign normal, BB ideal, Profil lipid normal, usia 25-35 tahun.

4.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Pengambilan sampel darah dan pengisian survey dilakukan ditiga tempat dengan risiko tinggi aterosklerosis, yaitu desa Kebalen Wetan kota Malang, Rumah Sakit Daerah Saiful Awar Malang, dan desa Turen kabupaten Malang. Pemeriksaan darah lengkap dilakukan di Laboratorium Sentral Rumah Sakit Daerah Saiful Anwar Malang. Penelitian sampel darah untuk mengetahui konsentrasi Lp-PLA₂ dan VEGF akan dilakukan analisis di Laboratorium Biosains Universitas Brawijaya. Hasil penelitian sampel darah kemudian akan dilanjutkan dengan menganalisis data sesuai parameter yang sudah ditentukan.

4.4 Variabel Penelitian

4.4.1 Klasifikasi Variabel Penelitian

Dalam penelitian variabel yang digunakan dibagi menjadi :

1. Variabel dependent (terikat) pada penelitian ini adalah konsentrasi Lp-PLA₂ pada populasi dengan risiko aterosklerosis.

2. Variabel independent (bebas) pada penelitian ini adalah VEGF pada populasi dengan risiko aterosklerosis.

4.5 Bahan dan Alat Penelitian

Pada penelitian ini membutuhkan beberapa alat dan bahan seperti;

- 1) Spuit (2-5ml)
- 2) Bak spuit
- 3) Bengkok
- 4) Tourniquet
- 5) Kapas kering
- 6) Kapas alcohol 70%
- 7) Sarung tangan
- 8) Vacutainer ungu (EDTA)
- 9) Vacutainer merah
- 10) Timbangan berat badan
- 11) Pengukur tinggi badan
- 12) Spygmomanometer
- 13) ELISA reader
- 14) ELISA kit
- 15) Kuesioner
- 16) Hypertension calculator
- 17) Rekam medic

4.5 Variabel Penelitian

No	Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Hasil Ukur /Kategori	Skala Ukur
13	Lp-PLA ₂	Enzim spesifik inflamasi vaskular dan tidak dipengaruhi oleh inflamasi sistemik.	ELISA (Enzyme -Linked Immuno-sorbent Assay)	ng/mL	Interval
14.	VEGF	Mitogen (zat pertumbuhan) yang sangat spesifik terhadap fungsi sel endotel vaskuler dan merupakan protein yang membantu proses angiogenesis.	ELISA (Enzyme -Linked Immuno-sorbent Assay)	ng/mL	Interval
15.	Populasi Risiko	Masyarakat yang datang pada waktu pemeriksaan kesehatan dan mempunyai faktor risiko aterosklerosis	Framing ham Risk Score	<10% : Low 10-20%: Intermediate >20% : High	Ordinal

4.6 Teknik Analisis Data

Analisis data menggunakan aplikasi SPSS Statistics for Windows versi 17 dengan tingkat signifikansi kurang dari 0,05% ($P<0,05$). Uji normalitas dengan Kolmogrov smirnov. Apabila penyebaran data normal pemeriksaan dilanjutkan

dengan one way ANOVA, diikuti dengan Post Hoc: Tukey HSD. Dan untuk mengetahui korelasi antar variable dilakukan analisis menggunakan uji korelasi Pearson.

4.7 Prosedur Penelitian

Pada penelitian tahap awal dilakukan pengurusan etik yang terdiri dari formulir layak etik, proposal, dan penjelasan etik penelitian. Kemudian melakukan pemilihan populasi risiko tinggi aterosklerosis dan mengambil darah vena yang selanjutnya dianalisis konsentrasi Lp-PLA₂ dan VEGF di Laboratorium Biosains Universitas Brawijaya.



4.8 Alur Penelitian

Populasi resiko

Pengisian data dan pengambilan sampel melalui vena pungsi

Analisis darah lengkap,
ELISA VEGF, ELISA Lp-
PLA₂

Pembagian kelompok kontrol berdasarkan Framingham risk score dan kelompok resiko

Analisis data

Gambar 4.1 Alur penelitian

BAB 5

Hasil Penelitian dan Analisis Data

Pada penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi konsentrasi Lp-

PLA₂ dan VEGF pada populasi aterosklerosis berdasarkan skor Framingham.

Sampel dari populasi aterosklerosis dikelompokkan menjadi kelompok *high*,

intermediate, dan *low* sesuai dengan Framingham's score. Telah dilakukan

penelitian terhadap 158 orang pada kelompok populasi aterosklerosis. Berikut

akan disajikan data-data.

5.1 Hasil Penelitian

5.1.1 Data Karakteristik

Pada bagian ini akan diuraikan tentang karakteristik 158 orang

berdasarkan jenis kelamin, kategori usia, riwayat merokok, dan BMI.

5.1.1.1 Jenis Kelamin dan Usia

Jenis kelamin sampel dibedakan menjadi dua karakteristik, yaitu laki-laki

dan perempuan. Umur merupakan salah satu faktor yang juga memiliki

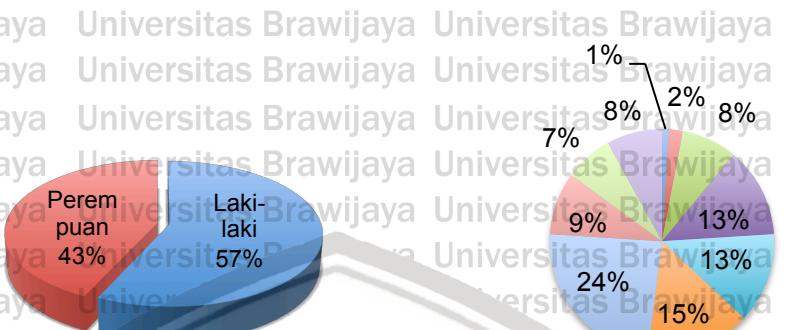
kontribusi yang cukup kuat untuk meningkatkan risiko terjadinya aterosklerosis.

Kategori usia sampel dibagi menjadi beberapa kelompok berdasarkan

Framingham Point Scores dimulai dari usia 30 tahun hingga 79 tahun dengan

interval 5 pada setiap kelompok. Gambaran distribusi sampel menurut jenis

kelamin dan usia dapat dilihat pada gambar 5.1 .

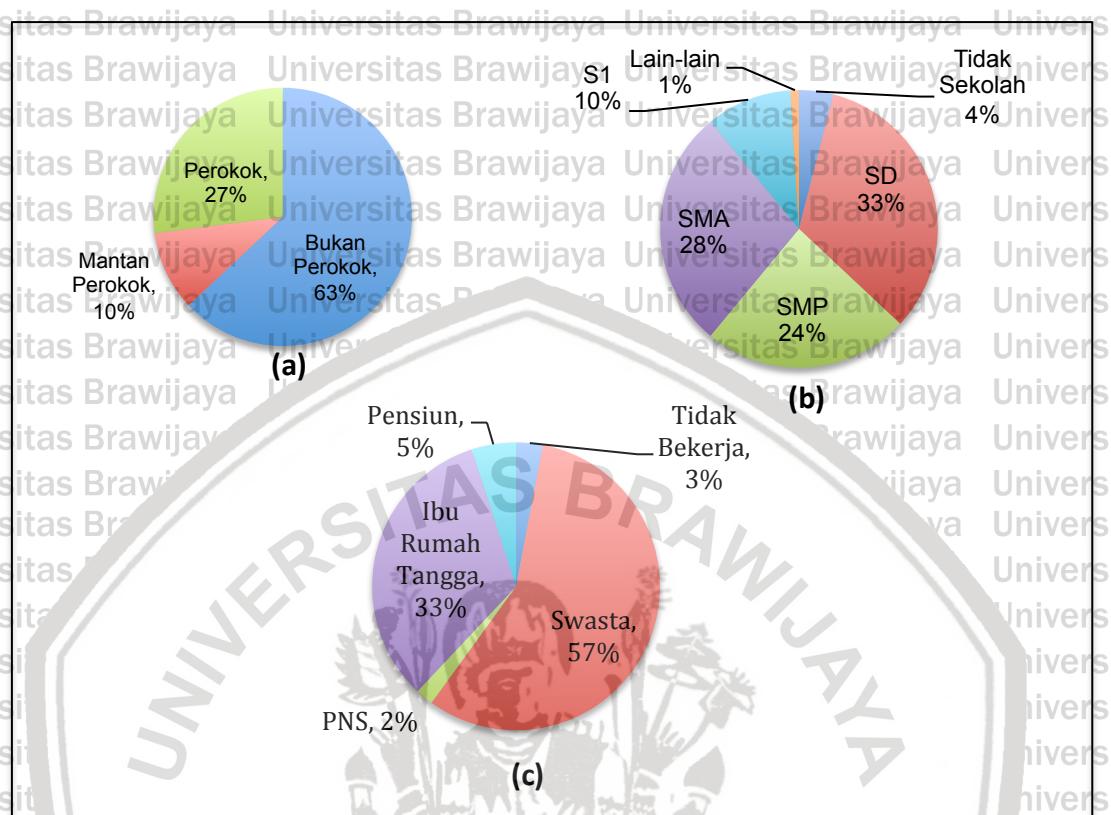


Gambar 5.1 (a) Distribusi sampel berdasarkan jenis kelamin. (b) Distribusi sampel berdasarkan usia dengan pengelompokan Framingham Point Score.

Dilihat dari gambar 5.1, maka dapat dilihat bahwa sampel dari populasi atherosklerosis terbanyak adalah laki-laki 57%, perempuan 43% dan menunjukkan bahwa mayoritas sebanyak 24% sampel berusia 60-64 tahun, hal ini menunjukkan bahwa sebagian dari sampel merupakan kelompok lansia dan sampel paling rendah sebanyak 1% sampel pada kelompok usia 30-34 tahun.

5.1.1.2 Perilaku

Dalam data karakteristik dilihat perilaku sampel, seperti kebiasaan merokok, pendidikan, dan pekerjaan. Dari anamnesa terhadap sampel tentang riwayat merokok dapat dikelompokkan menjadi 3, yaitu bukan perokok, perokok, dan mantan perokok. Gambaran distribusi sampel menurut riwayat merokok, pendidikan, dan pekerjaan dapat dilihat pada gambar 5.2.



Gambar 5.2 Distribusi sampel berdasarkan (a) Riwayat merokok, (b) Pendidikan, (c) Pekerjaan.

Berdasarkan gambar 5.2 menunjukkan bahwa kelompok terbanyak

merupakan kelompok bukan perokok (63%) dengan kelompok paling sedikit

merupakan mantan perokok (10%). Pada distribusi pendidikan paling banyak

adalah lulusan SD sebanyak 33% dan paling sedikit adalah kelompok lain-lain.

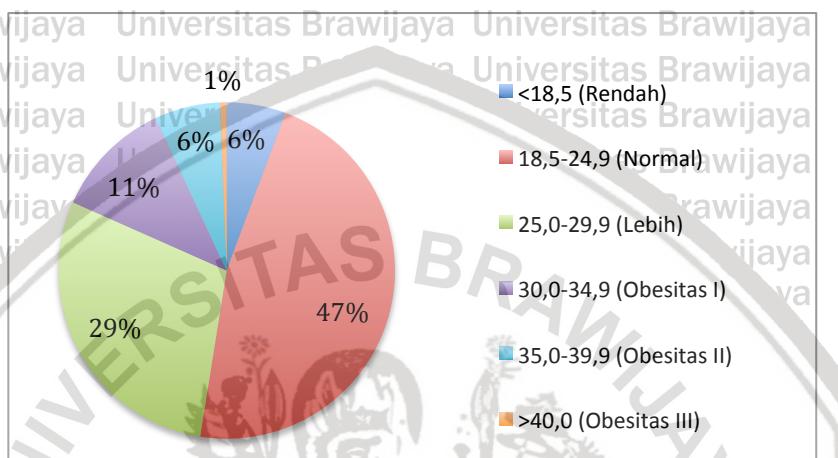
Pada distribusi pekerjaan menunjukkan kelompok pekerjaan terbesar adalah

swasta sebanyak 57% dan paling sedikit adalah kelompok tidak bekerja

sebanyak 3%.

5.1.1.3 Indeks Masa Tubuh (IMT)

Indeks masa tubuh sampel dikelompokkan menjadi 6 kelompok, yaitu rendah, normal, lebih, obesitas I, obesitas II, dan obesitas III. Gambaran distribusi sampel menurut IMT dapat dilihat pada gambar 5.3.



Gambar 5.3. Distribusi sampel berdasarkan Indeks Masa Tubuh (IMT) pada populasi aterosklerosis.

Berdasarkan dari gambar 5.3, menunjukkan bahwa kelompok terbanyak

(47%) adalah kelompok berat badan normal dengan kelompok yang paling

sedikit merupakan kelompok Obesitas kelas III dengan Indeks masa tubuh lebih

dari 40 kg/m^2 .

5.2 Deskriptif Statistik

Tabel 5.1 Analisa Statistik Masing-masing Variabel

Kelompok	Variabel	N	Min	Max	Mean	Standart deviasi
Low	Konsentrasi VEGF	94	1,3016	1,3021	1,3017	0,0001
	Konsentrasi Lp-PLA ₂	94	0,0832	0,1381	0,1017	0,0094
Intermediate	Konsentrasi VEGF	38	1,3016	1,3019	1,3017	0,0001
	Konsentrasi Lp-PLA ₂	38	0,0881	0,1156	0,0991	0,0083
High	Konsentrasi VEGF	26	1,3016	1,3019	1,3017	0,0001
	Konsentrasi Lp-PLA ₂	26	0,0831	0,1146	0,0948	0,0093

Berdasarkan tabel di atas, pada kelompok *low* diperoleh rata-rata

konsentrasi VEGF sebesar 1,3017 dengan standart deviasi sebesar 0,0001.

Konsentrasi VEGF terendah sebesar 1,3016 dengan konsentrasi tertinggi mencapai 1,3021. Untuk rata-rata konsentrasi Lp-PLA₂ diperoleh sebesar 0,1017

dengan standart deviasi sebesar 0,0094. Konsentrasi Lp-PLA₂ terendah sebesar 0,0832 dengan konsentrasi tertingginya mencapai 0,1381.

Pada kelompok *intermediate* diperoleh rata-rata konsentrasi VEGF

sebesar 1,3017 dengan standart deviasi sebesar 0,0001. Konsentrasi VEGF

terendah sebesar 1,3016 dengan konsentrasi tertinggi mencapai 1,3019. Untuk rata-rata konsentrasi Lp-PLA₂ diperoleh sebesar 0,0991 dengan standart deviasi

sebesar 0,0083. Konsentrasi Lp-PLA₂ terendah sebesar 0,0881 dengan konsentrasi tertingginya mencapai 0,1156.

Pada kelompok *high* diperoleh rata-rata konsentrasi VEGF sebesar

1,3017 dengan standart deviasi sebesar 0,0001. Konsentrasi VEGF terendah

sebesar 1,3016 dengan konsentrasi tertinggi mencapai 1,3019. Untuk rata-rata

konsentrasi Lp-PLA₂ diperoleh sebesar 0,0948 dengan standart deviasi sebesar 0,0093. Konsentrasi Lp-PLA₂ terendah sebesar 0,0831 dengan konsentrasi tertingginya mencapai 0,1146.

5.2.1 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 berdistribusi normal, maka uji korelasi yang digunakan adalah uji korelasi Pearson. Apabila data tidak berdistribusi normal, maka pengujian statistik parametric akan digantikan dengan statistik non-parametric khususnya uji korelasi Spearman.

5.2.2 Uji Asumsi Normalitas Data

Hipotesis yang digunakan untuk uji asumsi ini adalah sebagai berikut:

H_0 : Data yang diambil berdistribusi normal

H_1 : Data yang diambil tidak berdistribusi normal

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

- Jika probabilitas (sig.2-tailed) > 0,05 maka H_0 diterima

- Jika probabilitas (sig.2-tailed) < 0,05 maka H_0 ditolak

Tabel 5.2 Hasil Uji Normalitas Data Kelompok Low

	VEGF	Konsentrasi Lp-PLA ₂
N	94	94
Normal Parameters ^{a,b}		
Mean	1,3017	,1017
Std. Deviation	,00010	,00942
Absolute	,235	,095
Most Extreme Differences		
Positive	,201	,095
Negative	-,235	-,072
Kolmogorov-Smirnov Z	2,278	,917
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000	,370

Berdasarkan table di atas diketahui bahwa variabel konsentrasi VEGF

memiliki nilai sig.2-tailed (0,000) yang lebih kecil dari taraf nyata 5% (0,050)

maka disimpulkan bahwa data konsentrasi VEGF tidak berdistribusi normal.

Sedangkan pada variabel konsentrasi Lp-PLA₂ memiliki nilai sig.2-tailed (0,370)

yang lebih besar dari taraf nyata 5% (0,050) maka disimpulkan bahwa data

konsentrasi Lp-PLA₂ berdistribusi normal. Karena asumsi normalitas tidak

terpenuhi pada kedua variabel yang akan dikorelasikan maka pada kelompok

low, pengujian hubungan antara konsentrasi VEGF dengan konsentrasi Lp-PLA₂

menggunakan uji korelasi Spearman.

Tabel 5.3 Hasil Uji Normalitas Data Kelompok *Intermediate*

	VEGF	Konsentrasi Lp-PLA ₂
N	38	38
Mean	1,3017	,0991
Normal Parameters ^{a,b}	,00010	,00832
Std. Deviation	,236	,186
Absolute	,236	,186
Most Extreme Differences	Positive	,119
Universitas Brawijaya	Negative	Universitas Brawijaya
Kolmogorov-Smirnov Z	1,452	1,144
Asymp. Sig. (2-tailed)	,029	,146

Berdasarkan table di atas diketahui bahwa variabel konsentrasi VEGF

memiliki nilai sig.2-tailed (0,029) yang lebih kecil dari taraf nyata 5% (0,050)

maka disimpulkan bahwa data konsentrasi VEGF tidak berdistribusi normal.

Sedangkan pada variabel konsentrasi Lp-PLA₂ memiliki nilai sig.2-tailed (0,146)

yang lebih besar dari taraf nyata 5% (0,050) maka disimpulkan bahwa data

konsentrasi Lp-PLA₂ berdistribusi normal. Karena asumsi normalitas tidak

terpenuhi pada kedua variabel yang akan dikorelasikan maka pada kelompok

intermediate, pengujian hubungan antara konsentrasi VEGF dengan konsentrasi

Lp-PLA₂ menggunakan uji korelasi *Spearman*.

Tabel 5.4 Hasil Uji Normalitas Data Kelompok *High*

	VEGF	Konsentrasi Lp-PLA ₂
N	26	26
Normal Parameters ^{a,b}		
Mean	1,3017	,0948
Std. Deviation	,00009	,00927
Absolute	,365	,274
Most Extreme Differences		
Positive	,365	,274
Negative	-,250	-,168
Kolmogorov-Smirnov Z	1,861	1,398
Asymp. Sig. (2-tailed)	,002	,040

Berdasarkan table di atas diketahui bahwa variabel konsentrasi VEGF

dan konsentrasi Lp-PLA₂ memiliki nilai sig.2-tailed (0,002 dan 0,040) yang lebih

kecil dari taraf nyata 5% (0,050) maka disimpulkan bahwa data konsentrasi

VEGF dan konsentrasi Lp-PLA₂ tidak berdistribusi normal. Karena asumsi

normalitas tidak terpenuhi pada kedua variabel yang akan dikorelasikan maka

pada kelompok *high*, pengujian hubungan antara konsentrasi VEGF dengan

konsentrasi Lp-PLA₂ menggunakan uji korelasi *Spearman*.

5.2.3 Uji Korelasi

Tabel 5.5 Hasil Analisis Korelasi Spearman Kelompok Low

	VEGF	Konsentrasi Lp-PLA ₂
VEGF	Correlation Coefficient Sig. (2-tailed)	1,000 ,938**
Konsentrasi Lp-PLA ₂	N	94 ,000
Spearman's rho	Correlation Coefficient Sig. (2-tailed)	,938** ,000
	N	94

$$r_{\text{tabel}} (5%; 94) = 0,203$$

Pada analisis hubungan antara konsentrasi VEGF dengan konsentrasi

Lp-PLA₂ pada kelompok low, diperoleh $r_{\text{hitung}} > r_{\text{table}}$ ($0,938 > 0,203$) atau nilai

signifikansi $<$ taraf nyata 5% ($0,000 < 0,050$) maka disimpulkan terdapat

hubungan yang signifikan antara konsentrasi VEGF dengan konsentrasi Lp-PLA₂

pada kelompok low. Koefisien korelasi yang bertanda positif menunjukkan bahwa

hubungan yang terjadi antara konsentrasi VEGF dengan konsentrasi Lp-PLA₂

adalah searah, artinya semakin tinggi konsentrasi VEGF maka konsentrasi Lp-

PLA₂ akan semakin meningkat, sebaliknya semakin rendah konsentrasi VEGF

maka konsentrasi Lp-PLA₂ akan semakin menurun. Kategori koefisien korelasi

yang sebesar 0,938 masuk dalam kategori sangat kuat. Artinya hubungan

antara konsentrasi VEGF dengan konsentrasi Lp-PLA₂ pada kelompok low

adalah signifikan dan sangat kuat.

Tabel 5.6 Hasil Analisis Korelasi Spearman Kelompok *Intermediate*

	VEGF	Konsentrasi Lp-PLA ₂
	Correlation Coefficient	1,000
	Sig. (2-tailed)	,947**
	N	38
Spearman's rho	Correlation Coefficient	,947**
Universitas Brawijaya Konsentrasi Lp-PLA ₂	Sig. (2-tailed)	,000
	N	38

$r_{tabel} (5%; 38) = 0,321$

Pada analisis hubungan antara konsentrasi VEGF dengan konsentrasi Lp-

PLA₂ pada kelompok *intermediate*, diperoleh $r_{hitung} > r_{table}$ ($0,947 > 0,321$) atau

nilai signifikansi < taraf nyata 5% ($0,000 < 0,050$) maka disimpulkan terdapat

hubungan yang signifikan antara konsentrasi VEGF dengan konsentrasi Lp-PLA₂

pada kelompok *intermediate*. Koefisien korelasi yang bertanda positif

menunjukkan bahwa hubungan yang terjadi antara konsentrasi VEGF dengan

konsentrasi Lp-PLA₂ adalah searah, artinya semakin tinggi konsentrasi VEGF

maka konsentrasi Lp-PLA₂ akan semakin meningkat, sebaliknya semakin rendah

konsentrasi VEGF maka konsentrasi Lp-PLA₂ akan semakin menurun. Kategori

koefisien korelasi yang sebesar 0,947 masuk dalam kategori **sangat kuat**.

Artinya hubungan antara konsentrasi VEGF dengan konsentrasi Lp-PLA₂ pada

kelompok *intermediate* adalah signifikan dan sangat kuat.

Tabel 5.7 Hasil Analisis Korelasi Spearman Kelompok *High*

	VEGF	Konsentrasi Lp-PLA ₂
	Correlation Coefficient	1,000
	Sig. (2-tailed)	,869**
	N	26
Spearman's rho	Correlation Coefficient	,869**
Universitas Brawijaya Konsentrasi Lp-PLA ₂	Sig. (2-tailed)	,000
	N	26

$$r_{\text{tabel}}(5\%; 26) = 0,383$$

Pada analisis hubungan antara konsentrasi VEGF dengan konsentrasi Lp-

PLA₂ pada kelompok *high*, diperoleh $r_{\text{hitung}} > r_{\text{table}}$ ($0,869 > 0,383$) atau nilai

signifikansi $<$ taraf nyata 5% ($0,000 < 0,050$) maka disimpulkan terdapat

hubungan yang signifikan antara konsentrasi VEGF dengan konsentrasi Lp-PLA₂

pada kelompok *high*. Koefisien korelasi yang bertanda positif menunjukkan

bahwa hubungan yang terjadi antara konsentrasi VEGF dengan konsentrasi Lp-

PLA₂ adalah searah, artinya semakin tinggi konsentrasi VEGF maka konsentrasi

Lp-PLA₂ akan semakin meningkat, sebaliknya semakin rendah konsentrasi

VEGF maka konsentrasi Lp-PLA₂ akan semakin menurun. Kategori koefisien

korelasi yang sebesar 0,947 masuk dalam kategori **sangat kuat**. Artinya

hubungan antara konsentrasi VEGF dengan konsentrasi Lp-PLA₂ pada kelompok

high adalah signifikan dan sangat kuat.

BAB 6

PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi-korelasi konsentrasi

Lp-PLA₂ (*Lipoprotein-Associated Phospholipase A2*) dengan VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) pada populasi aterosklerosis berdasarkan skor Framingham. Sampel dari populasi atherosclerosis di kota Malang yang di kelompokkan menjadi kelompok *high*, *intermediate*, dan *low* sesuai dengan Framingham's score. Berikut merupakan pembahasan hasil penelitian.

6.1 Hubungan Data Karakteristik dengan Populasi Risiko Atersoklerosis

6.1.1 Usia

Atherosclerosis digolongkan sebagai penyakit penuaan, sehingga bertambahnya usia merupakan faktor risiko independen untuk perkembangan atherosclerosis (Wang dan Bennett, 2012). Atherosclerosis adalah penyakit kronis, inflamasi, progresif dengan manifestasi awal yang dimulai pada usia muda (Head dan Goldschmidt, 2017). Penuaan pembuluh darah, bahkan tanpa adanya atherosclerosis, akan menyebabkan penebalan intima dan medial (remodeling vaskular) dan juga karena elastisitas arteri hilang secara bertahap menyebabkan kekakuan vaskular (Bolton dan Rajkumar, 2011). Pembuluh yang sudah tua menunjukkan adanya penurunan jumlah VSMC medial, peningkatan deposisi kolagen, dan fraktur lamellae Belastin, yang dapat menyebabkan pelebaran pembuluh darah dan peningkatan ukuran lumen (Virmani et al, 1991). Pada penelitian ini, masyarakat yang datang pada waktu pemeriksaan kesehatan beragam mulai dari usia 31 tahun sampai dengan 74 tahun, sehingga

memungkinkan responden bervariasi dalam hal usia. Usia responden dibagi menjadi 10 kelompok, yaitu 30-34 tahun, 35-39 tahun, 40-44 tahun, 45-49 tahun, 50-54 tahun, 55-59 tahun, 60-64 tahun, 65-69 tahun, 70-74 tahun, dan lebih dari 75 tahun berdasarkan kalkulator skor Framingham (Canadian Cardiovascular Society, 2013). Berdasarkan diagram 5.1 diketahui bahwa dari 160 masyarakat yang datang pada saat pemeriksaan kesehatan, kelompok usia 60-64 tahun merupakan kelompok paling banyak, yaitu 24%. Berdasarkan data tersebut, usia yang mendominasi adalah 60-64 tahun. Pasien dalam kelompok usia tersebut telah terjadi proses degenerative pada organ yang ada dalam tubuh, adanya persepsi penurunan kesehatan dalam usia tersebut, dan mobilitas yang masih memungkinkan sehingga meningkatkan motivasi untuk mendatangi pemeriksaan kesehatan.

6.1.2 Jenis Kelamin

Faktor jenis kelamin merupakan salah satu faktor yang berpengaruh terhadap pemanfaatan pelayanan kesehatan karena dilihat dari segi tingkat kerentanan manusia yang bersumber dari jenis kelamin tersebut menjadikan tingkat pemanfaatan pelayanan kesehatan juga berbeda pada masing-masing jenis kelamin. Deskripsi jenis kelamin menurut Khoiron (2010) jenis kelamin mempunyai pengaruh bagi setiap individu dalam mengambil keputusan terhadap masalah yang dihadapi. Laki-laki memiliki risiko lebih besar terkena serangan jantung dan kejadiannya lebih awal dari pada wanita. Estrogen endogen bersifat protektif pada perempuan, namun setelah menopause insiden PJK meningkat dengan pesat, tetapi tidak sebesar insiden PJK pada laki-laki.

Beberapa perbedaan biologis utama antara pria dan wanita

berhubungan dengan perbedaan seperti ukuran arteri. Wanita memiliki arteri

karotid yang lebih kecil dengan stenosis yang lebih sedikit (Spence dan Piltoe,

2015). Pria berada memiliki risiko yang lebih tinggi dapat dijelaskan oleh

kecenderungan berbasis gender mereka untuk terlibat dalam perilaku berisiko

seperti merokok atau konsumsi alkohol yang berlebihan. Dilihat dari gambar 5.1,

maka dapat dilihat bahwa sampel dari populasi aterosklerosis terbanyak adalah

laki-laki 57%, perempuan 43%. Responden laki-laki lebih banyak memanfaatkan

pelayanan kesehatan dibandingkan perempuan karena kekhawatiran terhadap

suatu penyakit dan apabila sakit dapat mengganggu aktivitas sehingga

menghambat perekonomian.

6.1.3 Riwayat Merokok

Merokok merupakan faktor risiko utama terjadinya penyakit jantung.

Merokok juga dapat mempengaruhi faktor risiko kardiovaskular lainnya, seperti

intoleransi glukosa dan kadar erum rendah kolesterol HDL (Centers for Disease

Control and Prevention, 2010). Dengan berhentinya kebiasaan merokok dapat

menurunkan kejadian penyakit jantung (Prochaska dan Benowitz, 2015). Dalam

160 masyarakat yang dating, sebanyak 27% merupakan perokok. Para perokok

pasif atau orang yang tinggal dengan perokok dapat meningkatkan risiko

kejadian penyakit jantung 20-30% dari pada orang yang tinggal dengan bukan

perokok.

6.1.4 Pendidikan

Faktor yang dikaitkan terhadap perilaku salah satunya adalah aspek pengetahuan. Tingkat pendidikan terakhir paling banyak dalam penilitian ini adalah Sekolah dasar. Namun, dalam beberapa penilitian sebelumnya menunjukkan bahwa tindakan seseorang tidak selalu didasari sebuah pengetahuan. Hal tersebut disebabkan karena berbagai faktor lain seperti kondisi social budaya, ekonomi, psikologi (Ramsey dan Hamilton, 2012). Sehingga pendidikan merupakan faktor risiko yang tidak terbukti berpengaruh.

6.1.5 Pekerjaan

Pada distribusi pekerjaan menunjukkan kelompok pekerjaan terbesar adalah swasta sebanyak 57% . Aktivitas fisik seseorang dapat dipengaruhi dari jenis pekerjaan. Aktifitas tinggi seperti pada profesi atau pekerjaan tukang becak, tukang bangunan, dan lainnya dapat memacu denyut jantung lebih banyak dan dapat menurunkan risiko terjadinya obesitas. Sebaliknya profesi atau pekerjaan yang mengutamakan optimalisasi mental atau banyak di ruangan akan meningkatkan risiko obesitas dan aktivitas dari jantung akan lebih rendah sehingga dapat meningkatkan kejadian penyakit jantung. Penelitian menunjukkan bahwa paparan di tempat kerja akan memperburuk atau bahkan menyebabkan penyakit kardiovaskular. Beberapa paparan sangat umum di tempat kerja, seperti fisik, kimia, dan biologi (Montano, 2014). Beberapa studi menemukan peningkatan signifikan pada tingkat silent ST depression pekerja wanita yang bekerja dalam suhu $<20^{\circ}\text{C}$. Penelitian menunjukkan bahwa paparan dingin secara tiba-tiba dapat menginduksi spasme arteri koroner, yang

dapat memicu perubahan perfusi miokard bukan hanya pada pasien dengan CVD tetapi juga subjek normal (Price, 2004).

6.1.6 IMT

Obesitas adalah penyakit yang didefinisikan sebagai akumulasi dari jumlah lemak tubuh yang berlebihan dan dikaitkan dengan peningkatan risiko penyakit serius, cacat, dan kematian (Wyatt, 2013). Obesitas dapat disebabkan dari kombinasi penyebab dan faktor yang berkontribusi, termasuk faktor individu seperti perilaku dan genetika. Perilaku dapat mencakup pola diet, aktivitas fisik, tidak aktif, penggunaan obat-obatan, dan paparan lainnya. Faktor kontribusi tambahan dalam masyarakat kita termasuk lingkungan makanan dan aktivitas fisik, pendidikan dan keterampilan. Dalam praktik klinis, obesitas paling baik dinilai dengan menghitung indeks massa tubuh dan mengukur lingkar pinggang. Terjadinya obesitas dapat meningkatkan IMT dan ukuran lingkar pinggang.

Penelitian yang telah dilakukan menunjukkan bahwa BMI dan lingkar pinggang dapat memprediksi risiko penyakit jantung di masa depan (Flint et al, 2010). Sehingga semakin tinggi nilai IMT, maka semakin tinggi pula risiko orang tersebut menderita penyakit jantung. Berdasarkan dari gambar 5.3, menunjukkan bahwa kelompok terbanyak (47%) adalah kelompok berat badan normal. Sehingga dari penelitian sebelumnya dapat disimpulkan semakin tinggi nilai IMT seseorang, maka semakin tinggi risiko untuk mendapatkan penyakit jantung.

6.2 Konsentrasi Lp-PLA₂ pada populasi dengan risiko aterosklerosis berdasarkan skor Framingham

Lp-PLA₂ (*Lipoprotein-Associated Phospholipase A2*) disekresikan oleh sel inflamatori dan sel non-inflamatori, seperti limfosit, makrofag, dan sel mast di plasma (Mcintyre, et al. 2009). Lp-PLA₂ akan menghidrolisis asam lemak bebas dan fosfolipid terutama pada *lysophospholipid*. Lp-PLA2 sebagai biomarker penting yang akan meningkat secara signifikan pada kejadian inflamasi pembuluh darah dan berhubungan dengan pathogenesis perkembangan plak pada aterosklerosis. Peningkatan tingkat Lp-PLA2 sebagai biomarker secara independen terkait dengan keparahan penyakit jantung, dan tingkat Lp-PLA2 dapat digunakan untuk membedakan mereka yang berisiko tinggi terhadap kejadian kardiovaskular (Cai et al, 2015). Data klinis menunjukkan adanya hubungan yang konsisten antara peningkatan konsentrasi Lp-PLA2 dengan peningkatan risiko kejadian penyakit aterosklerosis (Sudhir, 2005). Beberapa penelitian lain juga menyebutkan bahwa Lp-PLA₂ akan muncul pada plak aterosklerosis dan akan berhubungan dengan tanda ketidaksabaran plak (Lind et al, 2012).

Tingkat Lp-PLA2 yang secara signifikan meningkat menunjukkan peningkatan risiko untuk mengembangkan PJK atau memiliki stroke iskemik. Lp-PLA2 yang rendah atau normal menunjukkan bahwa faktor ini tidak berkontribusi pada risiko orang yang diperiksa. Tes ini bukan diagnostik PJK atau stroke iskemik melainkan sebuah indikator risiko. Terdapat beberapa tes dengan peningkatan konsentrasi tidak akan menyebabkan penyakit tersebut, dan beberapa dengan tingkat normal. Penelitian ini dilakukan pada populasi risiko aterosklerosis di kota Malang yang kemudian darah sampel akan dilakukan

penghitungan konsentrasi Lp- Pla_2 melalui salah satu teknik biokimia ELISA (Enzym-Linked Immunosorbent Assay). Setalah dilakukan pengelompokan berdasarkan Framingham score, maka dapat dikitehui rata-rata konsentrasi pada tiap-tiap kelompok.

6.2.1 Konsentrasi Lp-PLA₂ pada Populasi Risiko Aterosklerosis Kategori

Low Risk berdasarkan Skor Framingham

Dari hasil penghitungan konsentrasi Lp-PLA₂ dengan metode ELISA, rata-rata konsentrasi yang didapatkan pada kelompok *low risk* adalah 0,1017 ng/mL. Dari data tersebut terdapat ketidaksesuaian dari penelitian yang telah dilakukan sebelumnya. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa rendahnya tingkat Lp-PLA₂, bersama dengan penanda risiko kardiovaskular konvensional lainnya, menunjukkan risiko yang sangat rendah dari sindrom koroner akut. (Mockel et al, 2008). Namun, penelitian lain menunjukkan bahwa Lp-PLA₂ tidak boleh digunakan sebagai skrining pada populasi dengan risiko rendah. Menurut penelitian tersebut, Lp-PLA₂ hanya akan menunjukkan hasil yang signifikan terhadap populasi risiko rendah apabila dikombinasikan dengan hs-CRP (Corson et al, 2008). Penelitian lain menunjukkan data bahwa penilaian Lp-PLA₂ hanya direkomendasikan untuk pasien yang berisiko tinggi dengan kejadian atherothrombotic akut berulang sesuai pedoman ESC 2012 (kelas IIb, level B), dan tidak termasuk dalam pedoman AHA / ACC 2013 (Degrell et al, 2015).

Berdasarkan pengelompokan data menurut Framingham score, terdapat beberapa faktor untuk mengelompokkan data-data dari sampel, yaitu : usia, total kolesterol, merokok, kadar kolesterol HDL, tekanan darah dan diabetes mellitus

dengan penilaian yang berbeda antara laki-laki dan perempuan. Framingham risk score adalah algoritma gender-spesifik yang digunakan untuk memperkirakan risiko kardiovaskular 10 tahun dari seorang individu dengan membagi sebagai kelompok risiko. Sehingga dengan penghitungan Framingham score dapat ditentukan saat penggunaan marker Lp-PLA2.

6.2.2 Konsentrasi Lp-PLA2 pada Populasi Risiko Atherosclerosis Kategori Intermediate Risk berdasarkan Skor Framingham

Dari hasil penghitungan konsentrasi Lp-PLA₂ dengan metode ELISA, rata-rata konsentrasi yang didapatkan pada kelompok *intermediate* risk 0,0991 ng/mL. Jika dibandingkan dengan konsentrasi pada kelompok yang lain, kelompok *intermediate* memiliki konsentrasi Lp-PLA₂ yang lebih rendah dari pada kelompok risiko rendah, dan memiliki konsentrasi yang lebih tinggi dari pada kelompok risiko tinggi. Hasil konsentrasi Lp-PLA₂ tersebut apabila dikorelasikan dengan beberapa penelitian sebelumnya yang menyebutkan bahwa apabila terjadi peningkatan konsentrasi Lp-PLA₂ maka akan terjadi peningkatan kejadian risiko penyakit kardiovaskuler maka terdapat ketidaksesuaian. Berdasarkan pengelompokan data menurut Framingham score, terdapat beberapa faktor untuk mengelompokkan data-data dari sampel, yaitu : usia, total kolesterol, merokok, kadar kolesterol HDL, tekanan darah dan diabetes mellitus dengan penilaian yang berbeda antara laki-laki dan perempuan.

Penelitian yang dilakukan oleh Framingham menunjukkan bahwa setiap peningkatan usia dapat menyebabkan peningkatan risiko kejadian aterosklerosis.

Dengan seiring bertambah tua manusia, maka akan terjadi peningkatan deposit

dari kolesterol, lemak, kalsium, dan jaringan fibrosa pada arteri yang dipengaruhi dari faktor gaya hidup manusia juga. Dari proses tersebut menyebabkan usia dapat meningkatkan poin risiko pada pengelompokan tiap-tiap sampel. Penelitian yang dilakukan untuk mengetahui hubungan merokok dengan kejadian aterosklerosis juga menunjukkan bahwa merokok dapat berdampak pada semua fase aterosklerosis dari disfungsi endotel hingga ke kejadian klinis akut. Masalah gizi seperti kekurangan atau kelebihan gizi pada usia diatas 18 tahun adalah masa penting karena dapat mempengaruhi risiko untuk menderita penyakit tertentu. Perhitungan indeks masa tubuh (IMT) atau *Body Mass Index* (BMI) merupakan cara yang sederhana untuk memantau keadaan tersebut. Pada beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa indeks masa tubuh berhubungan dengan kejadian aterosklerosis. Framingham study menunjukkan bahwa didapatkan adanya peningkatan insiden dalam kejadian hipertensi, angina pectoris, dan diabetes mellitus pada kasus obesitas terutama pada obesitas sentral.

Dapat disimpulkan bahwa konsentrasi Lp-PLA₂ dapat menjadi marker dari tingkat keparahan terjadinya reaksi inflamasi pada vaskular, namun terdapat beberapa faktor lain yang dapat meningkatkan atau menurunkan risiko terjadinya aterosklerosis apabila dilakukan pengelompokan berdasarkan Framingham score.

6.2.3 Konsentrasi Lp-PLA₂ pada Populasi Risiko Aterosklerosis Kategori High Risk berdasarkan Skor Framingham

Dari hasil penghitungan konsentrasi Lp-PLA₂ dengan metode ELISA, rata-rata konsentrasi yang didapatkan pada kelompok *high risk* menunjukkan 0,0948

ng/mL. Dari data tersebut dapat dilihat bahwa rata-rata konsentrasi Lp-PLA₂ tertinggi pada kelompok risiko rendah, sedangkan paling rendah adalah pada kelompok *high risk*. Sehingga terdapat ketidak sesuaian dengan penelitian penelitian sebelumnya. Lp-PLA₂ melokalisasi lesi kardiovaskular pada populasi berisiko tinggi dan merupakan hubungan biologis antara metabolisme lipid dan respons inflamasi (Epps dan Wilensky, 2011). Tingkat Lp-PLA₂ memungkinkan untuk stratifikasi risiko lebih lanjut pada pasien berisiko tinggi hingga risiko yang sangat tinggi di mana terapi yang lebih agresif dianjurkan (Sertic et al, 2010). Berdasarkan American Guidelines for Assessing the Risk of Cardiovascular Disease, penentuan Lp-PLA₂ direkomendasikan sebagai penanda tambahan untuk penilaian risiko klasik pada pasien dengan risiko sedang dan tinggi (Pop et al, 2014).

6.3 Ekspresi VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) dengan Populasi

Risiko Aterosklerosis berdasarkan Skor Framingham

Vascular Endothelial Growth Factor adalah mitogen yang mendorong proliferasi sel endotel pembuluh darah dan angiogenesis. mRNA VEGF yang ditemukan pada plak aterosklerotik koroner manusia menunjukkan terdapat perbedaan dari arteri koroner normal. *Vascular endothelial growth factor* (VEGF), adalah faktor pertumbuhan yang penting untuk endotel dan memicu angiogenesis yang berperan dalam pengaturan integritas dan berhubungan dengan fungsi endotel, namun VEGF juga dapat meningkatkan risiko kejadian pembentukan plak dan plak yang tidak stabil. (Patel, 2013). Selain itu, peningkatan VEGF dapat menyebabkan perkembangan plak aterosklerotik.

VEGF juga dapat mengakibatkan peningkatan jumlah makrofag. (Celletti et al.,

2001). Hal ini membuktikan bahwa VEGF menjadi molekul yang penting dalam

penentu aterosklerosis. VEGF merupakan marker terjadinya peningkatan

inflamasi pada aterosklerosis. Pencegahan aterosklerosis sangat dibutuhkan

agar tidak muncul komplikasi yang semakin memburuk

Dari hasil penelitian didapatkan rata-rata konsentrasi pada tiap kelompok

menunjukkan nilai yang sama, yaitu 1,3017. Penelitian sebelumnya

mengungkapkan bahwa peningkatan plasma VEGF berhubungan dengan pasien

hipertensi atau atherosclerosis. VEGF juga dianggap sebagai penanda untuk

disfungsi endotel (Tsai et al, 2005). Penelitian lain juga mengemukakan bahwa

tidak didapatkan peningkatan yang signifikan pada pasien dengan risiko rendah

maupun yang tidak memiliki risiko, meskipun penelitian dilakukan pada subjek

dengan faktor risiko. Diperkirakan VEGF yang dihasilkan mengkompensasi

jumlah yang digunakan untuk perbaikan vaskular. Penelitian VEGF pada

kelompok risiko tinggi juga menunjukkan signifikansi yang rendah. Sehingga

peningkatan VEGF dapat sebagai batasan fisiologis sebagai kompensasi, bukan

untuk kemungkinan angiogenesis yang patologik (Boonkitticharoen et al, 2014)

6.4 Korelasi Ekspresi Lp-PLA₂ (Lipoprotein-Associated Phospholipase A2)

dengan Kadar VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) pada Populasi

Risiko Aterosklerosis berdasarkan Skor Framingham

Lp-PLA₂ (Lipoprotein-Associated Phospholipase A2) akan meningkat

apabila terjadi inflamasi pada vaskular dan VEGF akan muncul untuk melakukan

perbaikan endotel dan akan memicu pertumbuhan vasa vasorum dan keduanya

akan muncul sebagai tanda adanya ketidakstabilan plak. VEGF merupakan marker terjadinya peningkatan inflamasi pada kejadian aterosklerosis yang dapat memicu pembentukan pembuluh darah baru yang rapuh dan dapat memperparah atherosclerosis. Lp-PLA₂ merupakan enzim yang memiliki fungsi antioksidan dan berhubungan dengan reaksi inflamasi seperti yang sudah diamati pada penelitian sebelumnya. Apabila terjadi inflamasi dan menunjukkan nilai konsentrasi VEGF rendah maka dapat dipastikan konsentrasi Lp-PLA₂ juga rendah.

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan untuk mengetahui hubungan dari VEGF dan Lp-PLA₂ dapat diketahui bahwa pada ketiga kelompok konsentrasi VEGF memiliki pengaruh yang positif dan sangat signifikan terhadap konsentrasi Lp-PLA₂. Maka dari itu, dapat dikatakan bahwa semakin tinggi konsentrasi VEGF maka akan semakin tinggi juga konsentrasi Lp-PLA₂ begitu pula sebaliknya, apabila konsentrasi VEGF semakin rendah, maka semakin rendah pula konsentrasi Lp-PLA₂.

BAB 7

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

Kesimpulan yang didapat dalam penelitian ini adalah :

- 7.1.1 Konsentrasi Lp-PLA₂ dapat menjadi marker dari tingkat keparahan terjadinya reaksi inflamasi pada vaskular, namun hanya dapat diterapkan pada risiko *intermediate* hingga *high*.
- 7.1.2 VEGF merupakan marker pada kejadian aterosklerosis namun tidak sesuai dengan pengelompokan menurut Framingham risk score dan dapat merupakan keadaan fisiologis sebagai kompensasi.
- 7.1.3 Semakin tinggi konsentrasi VEGF maka akan semakin tinggi juga konsentrasi Lp-PLA₂ begitu pula sebaliknya, apabila konsentrasi VEGF semakin rendah, maka semakin rendah pula konsentrasi Lp-PLA₂.

7.2 Saran

- 7.1.1 Diadakannya pengategorian berdasarkan peningkatan VEGF dan Lp-PLA₂ sebagai marker adanya inflamasi pada pembuluh darah.

Daftar Pustaka

- Abdolrahimi, S. A., Sanati, H. R., Ansari-Ramandi, M. M., Heris, S. O., & Maadani, M. (2016). Acute Myocardial Infarction Following Blunt Chest Trauma and Coronary Artery Dissection. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, *10*(6), OD14-OD15. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/19043.7994>
- Abhinand, C. S., Raju, R., Soumya, S. J., Arya, P. S., & Sudhakaran, P. R. (2016, December). VEGF-A/VEGFR2 signaling network in endothelial cells relevant to angiogenesis. *Journal of Cell Communication and Signaling*. Dordrecht. <http://doi.org/10.1007/s12079-016-0352-8>
- Alber, H F, M Frick, J Dulak, J Dörler, R-H Zwick, W Dichtl, O Pachinger, and F Weidinger. 2005. "Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Plasma Concentrations in Coronary Artery Disease." *Heart* 91 (3). Copyright 2005 by Heart: 365–66. doi:10.1136/heart.2003.021311.
- Avenue, G. (2007). 8th Scientific Forum on Quality of Care and Outcomes Research in Cardiovascular Disease and Stroke. *Circulation*, *115*(21), e550–e602. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.184644>
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. (2013). *Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS)* 2013. *Laporan Nasional 2013*, 1–384. <https://doi.org/1>
- Badimon, L., Padró, T., & Vilahur, G. (2012). Atherosclerosis, platelets and thrombosis in acute ischaemic heart disease. *European Heart Journal*.

Acute Cardiovascular Care, 1(1), 60–74.
<https://doi.org/10.1177/2048872612441582>

Badimon, L., & Vilahur, G. (2014). Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. *Journal of Internal Medicine*, 276(6), 618–632.
<https://doi.org/10.1111/joim.12296>

Baikoussis, Nikolaos G, Efstratios E Apostolakis, Nikolaos A Papakonstantinou, Stavros N Siminelakis, Helen Arnaoutoglou, Georgios Papadopoulos, John Goudevenos, and Dimitrios Dougenis. 2011. "The Implication of Vasa Vasorum in Surgical Diseases of the Aorta." *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 40 (2): 412–17.
[http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcts.2010.11.045.](http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcts.2010.11.045)

Bates, D O, N J Hillman, B Williams, C R Neal, and T M Pocock. 2002. "Regulation of Microvascular Permeability by Vascular Endothelial Growth Factors." *Journal of Anatomy* 200 (6). Blackwell Science Inc: 581–97.
doi:10.1046/j.1469-7580.2002.00066.x.

Bergheanu, S. C., Bodde, M. C., & Jukema, J. W. (2017, April). Pathophysiology and treatment of atherosclerosis: Current view and future perspective on lipoprotein modification treatment. *Netherlands Heart Journal*. Houten.
<http://doi.org/10.1007/s12471-017-0959-2>

Berliner, J. A., Leitinger, N., & Tsimikas, S. (2009). The role of oxidized phospholipids in atherosclerosis. *Journal of Lipid Research*, 50(Suppl), S207–S212. <http://doi.org/10.1194/jlr.R800074-JLR200>

Besler, C., Lüscher, T. F., & Landmesser, U. (2012). Molecular mechanisms of vascular effects of High-density lipoprotein: alterations in cardiovascular disease. *EMBO Molecular Medicine*, 4(4), 251–268.

<https://doi.org/10.1002/emmm.201200224>

Bitton, A., & Gaziano, T. (2010). The Framingham Heart Study's Impact on Global Risk Assessment. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 53(1), 68–78. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2010.04.001>

Bobryshev, Y. V., Killingsworth, M. C., Lord, R. S. A., & Grabs, A. J. (2008). Matrix vesicles in the fibrous cap of atherosclerotic plaque: possible contribution to plaque rupture. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 12(5b), 2073–2082. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2008.00230.x>

Bobryshev, Y. V., Ivanova, E. A., Chistiakov, D. A., Nikiforov, N. G., & Orekhov, A. N. (2016). Macrophages and Their Role in Atherosclerosis: Pathophysiology and Transcriptome Analysis. *BioMed Research International*, 2016, 9582430. <https://doi.org/10.1155/2016/9582430>

Bolton, E., & Rajkumar, C. (2011). The ageing cardiovascular system. *Reviews in Clinical Gerontology*, 21(2), 99–109. doi:10.1017/S0959259810000389

Boonkittcharoen, V., Sritara, C., Vathesatogkit, P., & Saengruang-orn, S. (2014). Vascular Endothelial Growth Factor and its Soluble Receptor-1 as

Surrogate Markers for Subjects with High-risk of Cardiovascular Disease,

5(3), 35–42. <https://doi.org/10.5530/jcdr.2014.2.8>

Borhanuddin, B., Mohd Nawi, A., Shah, S. A., Abdullah, N., Syed Zakaria, S. Z., Kamaruddin, M. A., ... Jamal, R. (2018). 10-year cardiovascular disease

risk estimation based on lipid profile-based and bmi-based framingham

risk scores across multiple sociodemographic characteristics: The

Malaysian cohort project. *Scientific World Journal*, 2018.

<https://doi.org/10.1155/2018/2979206>

Brindle, P., Emberson, J., Lampe, F., Walker, M., Whincup, P., Fahey, T., &

Ebrahim, S. (2003, November). Predictive accuracy of the Framingham

coronary risk score in British men: prospective cohort study. *BMJ: British*

Medical Journal.

Celletti, F. L., Hilfiker, P. R., Ghafouri, P., & Dake, M. D. (2001). Effect of human

recombinant vascular endothelial growth factor165 on progression of

atherosclerotic plaque. *Journal of the American College of Cardiology*,

37(8), 2126–2130. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(01\)01301-8](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01301-8)

Cai, A., Li, G., Chen, J., Li, X., Li, L., & Zhou, Y. (2015). Increased serum level of

Lp-PLA2 is independently associated with the severity of coronary artery

diseases: a cross-sectional study of Chinese population. *BMC*

Cardiovascular Disorders, 15, 14. <http://doi.org/10.1186/s12872-015-0001-9>

Camaré, C., Pucelle, M., Nègre-Salvayre, A., & Salvayre, R. (2017).

Angiogenesis in the atherosclerotic plaque. *Redox Biology*, 12, 18–34.

<http://doi.org/10.1016/j.redox.2017.01.007>

Canadian Cardiovascular Society. (2013). Framingham Risk Score. Retrieved

from:

https://www.ccs.ca/images/Guidelines/Tools_and_Calculators_En/FRS_e

ng_2017_fnl1.pdf

Centers for Disease Control and Prevention (US); National Center for Chronic

Disease Prevention and Health Promotion (US); Office on Smoking and

Health (US). How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and

Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the

Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and

Prevention (US); 2010. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53017/>

Chatzizisis, Y. S., Jonas, M., Beigel, R., Coskun, A. U., Baker, A. B., Stone, B.

V., ... Stone, P. H. (2009). Attenuation of Inflammation and Expansive

Remodeling by Valsartan Alone or in Combination with Simvastatin in

High-Risk Coronary Atherosclerotic Plaques. *Atherosclerosis*, 203(2),

387–394. <http://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.07.032>

Chen, C., & Khismatullin, D. B. (2015). Oxidized Low-Density Lipoprotein

Contributes to Atherogenesis via Co-activation of Macrophages and Mast

Cells. *PLoS ONE*, 10(3),

<http://doi.org/10.1371/journal.pone.0123088>

e0123088.

Chia, Y. C., Gray, S. Y. W., Ching, S. M., Lim, H. M., & Chinna, K. (2015).

Validation of the Framingham general cardiovascular risk score in a

multiethnic Asian population: a retrospective cohort study. *BMJ*

Open, 5(5), e007324. <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-007324>

Clarke, J. A. 1965. "An X-Ray Microscopic Study of the Postnatal Development of

the Vasa Vasorum in the Human Aorta." *Journal of Anatomy* 99 (Pt 4):

877–89. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1270724/>.

Cojocaru, M., Cojocaru, I. M., & Silosi, I. (2010). Lipoprotein-associated

phospholipase A2 as a predictive biomarker of sub-clinical inflammation in

cardiovascular diseases. *Mædica*, 5(1), 51–55. Retrieved from

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3150075/>

Couffinhal, T., Kearney, M., Witzenbichler, B., Chen, D., Murohara, T., Losordo,

D. W., ... Isner, J. M. (1997). Vascular endothelial growth factor/vascular

permeability factor (VEGF/VPF) in normal and atherosclerotic human

arteries. *The American Journal of Pathology*, 150(5), 1673–1685.

Dang, V. T., & Werstuck, G. H. (2016). iMedPub Journals Metabolomics-Based

Biomarkers of the Pathogenesis of Atherosclerosis [Keywords]

Abbreviations□:, (Cvd), 1–6.

Davies, A., & Sim, F. (2010). The Public Health Aspects of Coronary Heart

Disease Workbook, 1–75. Retrieved from www.who.int

Davignon, Jean, and Peter Ganz. 2004. "Role of Endothelial Dysfunction in

Atherosclerosis." *Circulation* 109 (23 Suppl 1). United States: III27-32.

doi:10.1161/01.CIR.0000131515.03336.f8.

Degrell, P., Sorbets, E., Feldman, L. J., Steg, P. G., & Ducrocq, G. (2015).

Screening for coronary artery disease in asymptomatic individuals: Why and how? *Archives of Cardiovascular Diseases*, 108(12), 675–682.

<https://doi.org/10.1016/j.acvd.2015.10.001>

Diao, S. L., Sun, J. W., Ma, B. X., Li, X. M., & Wang, D. (2018). Influence of crocetin on high-cholesterol diet induced atherosclerosis in rats via anti-oxidant activity together with inhibition of inflammatory response and p38

MAPK signaling pathway. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 25(3), 493–499. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2016.11.005>

Dodd, J. D., Rieber, J., Pomerantsev, E., Chaithiraphan, V., Achenbach, S., Moreiras, J. M., ... Cury, R. C. (2008). Quantification of Nonculprit

Coronary Lesions: Comparison of Cardiac 64-MDCT and Invasive Coronary Angiography. *American Journal of Roentgenology*, 191(2), 432–

438. <http://doi.org/10.2214/AJR.07.3315>

D'Agostino, R. B., Pencina, M. J., Massaro, J. M., & Coady, S. (2013).

Cardiovascular Disease Risk Assessment: Insights from Framingham. *Global Heart*, 8(1), 11–23. <https://doi.org/10.1016/j.ghert.2013.01.001>

D'Agostino, R., S Vasan, R., Pencina, M., A Wolf, P., Cobain, M., M Massaro, J., & B Kannel, W. (2008). *General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care: The Framingham Heart Study*. *Circulation* (Vol. 117).

<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579>

Epps, K. C., & Wilensky, R. L. (2011). Lp-PLA₂- a novel risk factor for high-risk coronary and carotid artery disease. *Journal of Internal Medicine*, 269(1), 94–106. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2010.02297.x>

Erwinanto, Santoso, A., Putranto, J. N. E., Tedjasukmana, P., Suryawan, R., Rifqi, S., & Kasiman, S. (2013). Pedoman tatalaksana dislipidemia. *Jurnal Kardiologi Indonesia*, 34(4), 245–270. Retrieved from <http://jki.or.id>

Esper, R. J., Nordaby, R. A., Vilariño, J. O., Paragano, A., Cacharrón, J. L., & Machado, R. A. (2006). Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovascular Diabetology*, 5(1), 4. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-5-4>

Fares, A. (2013). Winter Cardiovascular Diseases Phenomenon. *North American Journal of Medical Sciences*, 5(4), 266–279. <https://doi.org/10.4103/1947-2714.110430>

Feig, J. E., Feig, J. L., & Dangas, G. D. (2016). The role of HDL on plaque stabilization and regression: basic mechanisms and clinical implications. *Coronary Artery Disease*, 27(7), 592–603. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000408>

Flint, A. J., Rexrode, K. M., Hu, F. B., Glynn, R. J., Caspard, H., Manson, J. E., Rimm, E. B. (2010). Body mass index, waist circumference, and risk of coronary heart disease: a prospective study among men and women. *Obesity Research & Clinical Practice*, 4(3), e171–e181. <http://doi.org/10.1016/j.orcp.2010.01.001>

Förstermann, U., & Sessa, W. C. (2012). Nitric oxide synthases: regulation and function. *European Heart Journal*, 33(7), 829–837.

<http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr304>

Galley, H. F., & Webster, N. R. (2004). Physiology of the endothelium. *British Journal of Anaesthesia*, 93(1), 105–113.

<https://doi.org/10.1093/bja/aeh163>

Ge, P., Dong, C., Ren, X., Weiderpass, E., Zhang, C., Fan, H., ... Xi, J. (2015). The High Prevalence of Low HDL-Cholesterol Levels and Dyslipidemia in Rural Populations in Northwestern China. *PLOS ONE*, 10(12), e0144104. Retrieved from <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144104>

Glass, C. K., & Olefsky, J. M. (2012). INFLAMMATION AND LIPID SIGNALING IN THE ETIOLOGY OF INSULIN RESISTANCE. *Cell Metabolism*, 15(5), 635–645. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.04.001>

Grear, K. E., & Bushnell, C. D. (2013, June). Stroke and Pregnancy: Clinical Presentation, Evaluation, Treatment and Epidemiology. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. <http://doi.org/10.1097/GRF.0b013e31828f25fa>

Hajjar, D. P., & Gotto, A. M. (2013). Biological Relevance of Inflammation and Oxidative Stress in the Pathogenesis of Arterial Diseases. *The American Journal of Pathology*, 182(5), 1474–1481.

<http://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.01.010>

Head, T., Daunert, S., & Goldschmidt-Clermont, P. J. (2017). The Aging Risk and Atherosclerosis: A Fresh Look at Arterial Homeostasis. *Frontiers in Genetics*, 8, 216. <http://doi.org/10.3389/fgene.2017.00216>

Howell, W., Ali, S., Rose-Zerilli, M., & Ye, S. (2005). VEGF polymorphisms and severity of atherosclerosis. *Journal of Medical Genetics*, 42(6), 485–490.

<http://doi.org/10.1136/jmg.2004.025734>

Immanuel, S., Tjiptaningrum, A., Immanuel, S., & Tjiptaningrum, A. (2010). Lipoprotein-Associated Petanda Penyakit Jantung Koroner, 2.

Insull W. (2009). The pathology of atherosclerosis: plaque development and plaque responses to medical treatment. *The American Journal of Medicine*. 2009;122(1A):s3–s14. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.10.013.

Jenny, N. S., Solomon, C., Cushman, M., Tracy, R. P., Nelson, J. J., Psaty, B. M., & Furberg, C. D. (2010). Lipoprotein-Associated Phospholipase A₂ (Lp-PLA₂) and Risk of Cardiovascular Disease in Older Adults: Results from the Cardiovascular Health Study. *Atherosclerosis*, 209(2), 528–532.

<http://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.09.021>

Jin, J. (2014). Testing for “silent” coronary heart disease. *JAMA*, 312(8), 858. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.9191>

Joy, J. M., & Kumar, G. A. (2011). International Journal of Pharmacology Research. *International Journal of Pharmacology Research*, 1(1), 1–10.

Kemenkes, RI. 2014. *INFODATIN*. Jantung. Jakarta: Pusat Data dan Informasi Kementrian Kesehatan RI.

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2017. Penyakit Jantung Penyebab

Kematian Tertinggi, Kemenkes Ingatkan Cerdik, 2015–2016. Di

www.depkes.go.id.

Khalil, M., Wagner, W., & J Goldberg, I. (2005). *Molecular Interactions Leading to*

Lipoprotein Retention and the Initiation of Atherosclerosis.

Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology (Vol. 24).

<https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000147163.54024.70>

Kochanek, K. D., Xu, J., Murphy, S. L., Minino, A. M., & Kung, H.-C. (2012).

National Vital Statistics Reports Deaths□: Final Data for 2009. *National*

Center for Health Statistics, 60(3), 1–117. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000147163.54024.70> May 8, 2013

Koenig, Wolfgang, Dorothee Twardella, Hermann Brenner, and Dietrich

Rothenbacher. 2006. “Lipoprotein-Associated Phospholipase A 2 Predicts

Future Cardiovascular Events in Patients With Coronary Heart Disease

Independently of Traditional Risk Factors , Markers of Inflammation,

Renal Function , and Hemodynamic Stress.”

[doi:10.1161/01.ATV.0000222983.73369.c8](https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000222983.73369.c8).

Konior, A., Schramm, A., Czesnikiewicz-Guzik, M., & Guzik, T. J. (2014, June).

NADPH Oxidases in Vascular Pathology. *Antioxidants & Redox Signaling*.

140 Huguenot Street, 3rd FloorNew Rochelle, NY 10801USA.

<http://doi.org/10.1089/ars.2013.5607>

Khurana, R., Zhuang, Z., Bhardwaj, S., Murakami, M., De Muinck, E., Yla-

Herttuala, S., ... Simons, M. (2004). Angiogenesis-dependent and

independent phases of intimal hyperplasia. *Circulation*, 110(16), 2436–

2443. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000145138.25577.F1>

Kwon, H M, G Sangiorgi, E L Ritman, A Lerman, C McKenna, R Virmani, W D Edwards, D R Holmes, and R S Schwartz. 1998. "Adventitial Vasa Vasorum in Balloon-Injured Coronary Arteries: Visualization and Quantitation by a Microscopic Three-Dimensional Computed Tomography Technique." *Journal of the American College of Cardiology* 32 (7). United States: 2072–79.

Li, J., & Fang, C. (2004). Atheroscleritis is a more rational term for the pathological entity currently known as atherosclerosis. *Medical Hypotheses*, 63 1, 100-2.

Libby, Peter, Paul M Ridker, and Attilio Maseri. 2002. "Inflammation and Atherosclerosis." *Circulation* 105 (9): 1135 LP-1143. <http://circ.ahajournals.org/content/105/9/1135.abstract>.

Libby, P., Tabas, I., Fredman, G., & Fisher, E. (2014). Inflammation and its resolution as determinants of acute coronary syndromes. *Circulation Research*, 114(12), 1867–1879.

<http://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.302699>

Lim, Chung S, Serafim Kiriakidis, Ann Sandison, Ewa M Paleolog, and Alun H Davies. 2013. "Hypoxia-Inducible Factor Pathway and Diseases of the Vascular Wall." *Journal of Vascular Surgery* 58 (1). United States: 219–30. [doi:10.1016/j.jvs.2013.02.240](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2013.02.240).

Lind, L., Simon, T., Johansson, L., Kotti, S., Hansen, T., Machecourt, J., ...

Mallat, Z. (2012). Circulating levels of secretory- and lipoprotein-

associated phospholipase A2 activities: relation to atherosclerotic plaques

and future all-cause mortality. *European Heart Journal*, 33(23), 2946–

2954. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs132>

Liu, Y.-S., Hu, X.-B., Li, H.-Z., Jiang, W.-D., Wang, X., Lin, H., ... Lu, Q.-H.

(2011). Association of Lipoprotein-Associated Phospholipase A₂ with

Characteristics of Vulnerable Coronary Atherosclerotic Plaques. *Yonsei*

Medical Journal, 52(6),

914–922.

<http://doi.org/10.3349/ymj.2011.52.6.914>

Liu, Donghui, Liang Ji, Yan Wang, and Lemin Zheng. 2012. "Cyclooxygenase-2

Expression, Prostacyclin Production and Endothelial Protection of High-

Density Lipoprotein." *Cardiovascular & Hematological Disorders Drug*

Targets 12 (2). Netherlands: 98–105.

Lusis, Aldons J. 2000. "Atherosclerosis." *Nature* 407 (6801): 233–41.

[doi:10.1038/35025203](https://doi.org/10.1038/35025203).

Matsumoto, T., & Mugishima, H. (2006). Signal Transduction via Vascular

Endothelial Growth Factor (VEGF) Receptors and Their Roles in

Atherogenesis. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 13(3), 130–

135. <https://doi.org/10.5551/jat.13.130>

Madanecki, P., Kapoor, N., Bebok, Z., Ochocka, R., Collawn, J. F., &

Bartoszewski, R. (2013). REGULATION OF ANGIOGENESIS BY

HYPOTENSION: THE ROLE OF MICRO-RNA. *Cellular & Molecular Biology*

Letters,

18(1),

10.2478/s11658-012-0037-0.

<https://doi.org/10.2478/s11658-012-0037-0>

McIntyre TM, Prescott SM, Stafforini DM. (2009). The emerging roles of PAFs in cardiovascular disease. *Journal of Lipid Research*, 50 Suppl:S255–S259.

Mescher, A. L., & Junqueira, L. C. U. (2013). Junqueira's basic histology: Text and atlas (Thirteenth edition.). New York: McGraw Hill Medical.

Michel, J.-B., Virmani, R., Arbustini, E., & Pasterkamp, G. (2011). Intraplaque haemorrhages as the trigger of plaque vulnerability. *European Heart Journal*, 32(16), 1977–1985. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr054>

Miller, M. (2009). Dyslipidemia and cardiovascular risk: the importance of early prevention. *QJM: An International Journal of Medicine*, 102(9), 657–667.

<https://doi.org/10.1093/qjmed/hcp065>

Mockel M, Danne O, Muller R, et al. Development of an optimized multimarker strategy for early risk assessment of patients with acute coronary syndromes. *Clin Chim Acta*. 2008 Jul;393(2):103-9

Moore, K., Sheedy, F., & Fisher, E. (2013, October). Macrophages in atherosclerosis: a dynamic balance. *Nature Reviews Immunology*.

<http://doi.org/10.1038/nri3520>

Montano, D. (2014). Chemical and biological work-related risks across occupations in Europe: a review. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology (London, England)*, 9, 28. <http://doi.org/10.1186/1745-6673-9-28>

Price, A. E. (2004). Heart disease and work. *Heart*, 90(9), 1077–1084.

<http://doi.org/10.1136/hrt.2003.029298>

Morris, P. B., Ference, B. A., Jahangir, E., Feldman, D. N., Ryan, J. J., Bahrami, H., ... Benowitz, N. L. (2015). Cardiovascular Effects of Exposure to

Cigarette Smoke and Electronic Cigarettes: Clinical Perspectives from the

Prevention of Cardiovascular Disease Section Leadership Council and

Early Career Councils of the American College of Cardiology. *Journal of*

the American College of Cardiology, 66(12), 1378–1391.

<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.07.037>

Mudau, M., Genis, A., Lochner, A., & Strijdom, H. (2012, May). Endothelial

dysfunction: the early predictor of atherosclerosis. *Cardiovascular Journal*

of Africa. <http://doi.org/10.5830/CVJA-2011-068>

Nakashima, Y., Chen, Y.-X., Kinukawa, N., & Sueishi, K. (2002). Distributions of

diffuse intimal thickening in human arteries: preferential expression in

atherosclerosis-prone arteries from an early age. *Virchows Archiv*, 441(3),

279–288. <http://doi.org/10.1007/s00428-002-0605-1>

Ni, W.-Q., Liu, X.-L., Zhuo, Z.-P., Yuan, X.-L., Song, J.-P., Chi, H.-S., & Xu, J.

(2015). Serum lipids and associated factors of dyslipidemia in the adult

population in Shenzhen. *Lipids in Health and Disease*. London.

<http://doi.org/10.1186/s12944-015-0073-7>

Nilsson, J., Ares, M. P. S., Lindholm, M., Fredrikson, G. N., & Jovinge, S. (2002).

Inflammation and cholesterol. *European Heart Journal Supplements*,

4(suppl A), A18–A25. [https://doi.org/10.1016/s1520-765x\(02\)90069-6](https://doi.org/10.1016/s1520-765x(02)90069-6)

Nordqvist, Joseph. 2017. "Atherosclerosis: Causes, Syptoms, and Treatments."

<https://www.medicalnewstoday.com/articles/247837.php#causes>.

Nowak, Dawid G, Jeanette Woolard, Elianna Mohamed Amin, Olga

Konopatskaya, Moin A Saleem, Amanda J Churchill, Michael R

Ladomery, Steven J Harper, and David O Bates. 2008. "Expression of

pro- and Anti-Angiogenic Isoforms of VEGF Is Differentially Regulated by

Splicing and Growth Factors." *Journal of Cell Science* 121 (Pt 20).

England: 3487–95. doi:10.1242/jcs.016410.

Nowak, Dawid G, Elianna Mohamed Amin, Emma S Rennel, Coralie Hoareau-

Aveilla, Melissa Gammons, Gopinath Damodoran, Masatoshi Hagiwara,

et al. 2010. "Regulation of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)

Splicing from pro-Angiogenic to Anti-Angiogenic Isoforms: A Novel

Therapeutic Strategy for Angiogenesis." *The Journal of Biological*

Chemistry 285 (8). United States: 5532–40.

doi:10.1074/jbc.M109.074930.

Ohira, Tetsuya, and Hiroyasu Iso. 2013. "Cardiovascular Disease Epidemiology

in Asia: An Overview." *Circulation Journal: Official Journal of the*

Japanese Circulation Society 77 (7). Japan: 1646–52.

Organization, (WHO) World Health. 2017. "Cardiovascular Disease."

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>.

Osborn, E. A., & Jaffer, F. A. (2013). Imaging Atherosclerosis and Risk of Plaque Rupture. *Current Atherosclerosis Reports*, 15(10), 10.1007/s11883-013-0359-z.

OTSUKA, F., SAKAKURA, K., YAHAGI, K., JONER, M., & VIRMANI, R. (2014).

Has Our Understanding of Calcification in Human Coronary Atherosclerosis Progressed? *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 34(4), 724–736. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.302642>

Paik, J. K., Kim, M., Kim, M., Yen, Y., Ahn, H. Y., Lee, S.-H., & Lee, J. H. (2015).

Circulating Lp-PLA₂ activity correlates with oxidative stress and cytokines in overweight/obese postmenopausal women not using hormone replacement therapy. *Age*, 37(2), 32. <http://doi.org/10.1007/s11357-015-9770-4>

Panth, N., Paudel, K. R., & Parajuli, K. (2016). Reactive Oxygen Species: A Key Hallmark of Cardiovascular Disease. *Advances in Medicine*, 2016, 9152732. <https://doi.org/10.1155/2016/9152732>

Papathanasiou, G., Mamali, A., Papafloratos, S., & Zerva, E. (2014). Effects of Smoking on Cardiovascular Function: The Role of Nicotine and Carbon Monoxide. *Health Science Journal* (Vol. 8).

Park, K.-H., & Park, W. J. (2015). Endothelial Dysfunction: Clinical Implications in Cardiovascular Disease and Therapeutic Approaches. *Journal of Korean Medical Science*, 30(9), 1213–1225. <http://doi.org/10.3346/jkms.2015.30.9.1213>

Patel, A. (2013). Does the Role of Angiogenesis Play a Role in Atherosclerosis

and Plaque Instability? *Anatomy & Physiology*, 04(03).

<https://doi.org/10.4172/2161-0940.1000147>

Petlad, Tal, Dist Anand, and Jagdish L Kakadiya. 2009. "CAUSES , SYMPTOMS

, PATHOPHYSIOLOGY AND DIAGNOSIS OF ATHEROSCLEROSIS-A

REVIEW Jagdish Kakadiya Dharmaj Degree Pharmacy College ,

Sanskriti Sanraksha Charitable ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Newsletter" 442: 420–42.

Petrea, R. E., Beiser, A. S., Seshadri, S., Kelly-Hayes, M., Kase, C. S., & Wolf, P.

A. (2009). Stroke in women - Gender Differences in Stroke Incidence and

Post-stroke Disability in the Framingham Heart Study. *Stroke; a Journal of*

Cerebral Circulation, 40(4), 1032–1037.

<http://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.542894>

Pokharel, D. R., Khadka, D., Sigdel, M., Yadav, N. K., Sapkota, L. B., Kafle, R.,

... Choudhary, N. (2015). Estimation of 10-Year Risk of Coronary Heart

Disease in Nepalese Patients with Type 2 Diabetes: Framingham Versus

United Kingdom Prospective Diabetes Study. *North American Journal of*

Medical Sciences, 7(8), 347–355. <https://doi.org/10.4103/1947-2714.163642>

Pop, D., Dădărlat, A., & Zdrenghea, D. (2014). Novel cardiovascular risk markers

in women with ischaemic heart disease. *Cardiovascular Journal of*

Africa, 25(3), 137–141. <http://doi.org/10.5830/CVJA-2014-014>

Prochaska, J. J., & Benowitz, N. L. (2015). Smoking Cessation and the Cardiovascular Patient. *Current Opinion in Cardiology*, 30(5), 506–511.

<http://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000204>

Putney, J. W., & Tomita, T. (2012). Phospholipase C Signaling and Calcium Influx. *Advances in Biological Regulation*, 52(1), 152–164.

<http://doi.org/10.1016/j.advenzreg.2011.09.005>

Qiu, J., Lei, D., Hu, J., Yin, T., Zhang, K., Yu, D., & Wang, G. (2017, August).

Effect of intraplaque angiogenesis to atherosclerotic rupture-prone plaque induced by high shear stress in rabbit model. *Regenerative Biomaterials*.

<http://doi.org/10.1093/rb/rbx007>

Racherla, S., & Arora, R. (2012). Utility of Lp-PLA2 in Lipid-Lowering Therapy.

American Journal of Therapeutics, 19(2). Retrieved from https://journals.lww.com/americantherapeutics/Fulltext/2012/03000/Utility_of_Lp_PLA2_in_Lipid_Lowering_Therapy.10.aspx

Rader, D. J., Zalewski, A., & Macphee, C. (2005). ATVB in Focus Novel

Approaches to the Treatment of Dyslipidemia Role of Lipoprotein-

Associated Phospholipase A 2 in Atherosclerosis Biology , Epidemiology , and Possible Therapeutic Target.

<https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000160551.21962.a7>

Rafieian-Kopaei, Mahmoud, Mahbubeh Setorki, Monir Doudi, Azar Baradaran, and Hamid Nasri. 2014. "Atherosclerosis: Process, Indicators, Risk

Factors and New Hopes." *International Journal of Preventive Medicine* 5 (8). Iran: 927–46.

Rajendran, P., Rengarajan, T., Thangavel, J., Nishigaki, Y., Sakthisekaran, D., Sethi, G., & Nishigaki, I. (2013). The Vascular Endothelium and Human Diseases. *International Journal of Biological Sciences*, 9(10), 1057–1069. <http://doi.org/10.7150/ijbs.7502>

Ramsey, R., & Hamilton, A. F. de C. (2012). How does your own knowledge influence the perception of another person's action in the human brain? *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 7(2), 242–251. <http://doi.org/10.1093/scan/nsq102>

Ritman, E. L., & Lerman, A. (2007). The Dynamic Vasa Vasorum. *Cardiovascular Research*, 75(4), 649–658. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2007.06.020>

Ryoo, J.-H., Cho, S. H., & Kim, S.-W. (2012). Prediction of Risk Factors for Coronary Heart Disease Using Framingham Risk Score in Korean Men. *PLOS ONE*, 7(9), e45030. Retrieved from <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045030>

Sánchez-Quesada, J. L., Vinagre, I., De Juan-Franco, E., Sánchez-Hernández, J., Bonet-Marques, R., Blanco-Vaca, F., ... Pérez, A. (2013). Impact of the LDL subfraction phenotype on Lp-PLA₂ distribution, LDL modification and HDL composition in type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology*, 12, 112. <http://doi.org/10.1186/1475-2840-12-112>

Seo, Jinwon & Yang, eun-jeong & Yoo, Kyung-Hwa & Choi, In-Hong. (2015). Macrophage Differentiation from Monocytes Is Influenced by the Lipid

Oxidation Degree of Low Density Lipoprotein. *Mediators of Inflammation*.

Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya

2015, 235797, 10.1155/2015/235797.

Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya
Septiana, Aisyah Tri, Hidayah Dwiyanti, Deddy Muchtadi, and Fransiska Zakaria.

Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya
2006. "Penghambatan Oksidasi LDL Dan Akumulasi Kolesterol Pada

Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya
Makrofag Oleh Ekstrak Temulawak (Curcuma Xanthorhiza Roxb)." *Jurnal*

Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya
Teknologi Dan Industri Pangan XVII.

Sertic, Jadranka & Skoric, Bosko & Lovric, Jasna & Bozina, Tamara & Reiner,

Zeljko. (2010). Does Lp-PLA2 determination help predict atherosclerosis

and cardiocerebrovascular disease?. *Acta medica Croatica : časopis*

Hrvatske akademije medicinskih znanosti

64, 237-45.

Sfyri, P., & Matsakas, A. (2017). Crossroads between peripheral atherosclerosis,

western-type diet and skeletal muscle pathophysiology: emphasis on

apolipoprotein E deficiency and peripheral arterial disease. *Journal of*

Biomedical Science, 24(1), 42. <https://doi.org/10.1186/s12929-017-0346-8>

Shen, H, M Clauss, J Ryan, A M Schmidt, P Tijburg, L Borden, D Connolly, D

Stern, and J Kao. 1993. "Characterization of Vascular Permeability

Factor/vascular Endothelial Growth Factor Receptors on Mononuclear

Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya
Phagocytes." *Blood* 81 (10). United States: 2767–73.

Sherwood, Lauralee. 2013. *Human Physiology: From Cells to Systems*. USA:

Brooks/cole.<https://books.google.co.id/books?id=CZkJAAAQBAJ&pg=PT438&lpg=P>

T438&dq=endothelial+unique+surface+so+blood+did+not+adhering&sour

ce=bl&ots=1m6TI86RLI&sig=t6r-

2cVDGavw95CVDTgur47BRgl&hl=en&sa=X&ved=0ahUKEwiYs8Dz3azX

AhUDvbwKHSd2DJkQ6AEISTAG#v=onepage&q=endothelial

surface so blood did not adhere&f=false.

Silva, I. T., Mello, A. P., & Damasceno, N. R. (2011). Antioxidant and inflammatory aspects of lipoprotein-associated phospholipase A₂(Lp-PLA₂): a review. *Lipids in Health and Disease*, 10, 170.
<http://doi.org/10.1186/1476-511X-10-170>

Simioni, C., Zauli, G., Martelli, A. M., Vitale, M., Sacchetti, G., Gonelli, A., & Neri, L. M. (2018). Oxidative stress: role of physical exercise and antioxidant nutraceuticals in adulthood and aging. *Oncotarget*, 9(24), 17181–17198.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.24729>

Slevin, M., Krupinski, J., & Badimon, L. (2009). Controlling the angiogenic switch in developing atherosclerotic plaques: Possible targets for therapeutic intervention. *Journal of Angiogenesis Research*, 1, 4.
<http://doi.org/10.1186/2040-2384-1-4>

Sluimer, J. C., Kolodgie, F. D., Bijnens, A. P. J. J., Maxfield, K., Pacheco, E., Kutys, B., ... Daemen, M. J. A. P. (2009). Thin-walled microvessels in human coronary atherosclerotic plaques show incomplete endothelial junctions: relevance of compromised structural integrity for intraplaque microvascular leakage. *Journal of the American College of Cardiology*, 53(17), 1517–1527. <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.12.056>

Sorci-Thomas, M. G., & Thomas, M. J. (2016). Microdomains, Inflammation and Atherosclerosis. *Circulation Research*, 118(4), 679–691.
<http://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306246>

Spence, J. D., & Pilote, L. (2015). Importance of sex and gender in atherosclerosis and cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. Elsevier Ltd.

<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.806>

Stary, H C, D H Blankenhorn, A B Chandler, S Glagov, W Jr Insull, M Richardson, M E Rosenfeld, S A Schaffer, C J Schwartz, and W D Wagner. 1992. "A Definition of the Intima of Human Arteries and of Its Atherosclerosis-Prone Regions. A Report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association." *Circulation* 85 (1). United States: 391–405.

Steen, D. L., & O'Donoghue, M. L. (2013). Lp-PLA(2) Inhibitors for the Reduction of Cardiovascular Events. *Cardiology and Therapy*, 2(2), 125–134.
<http://doi.org/10.1007/s40119-013-0022-3>

Subbotin, V. M. (2012). Neovascularization of coronary *tunica intima* (DIT) is the cause of coronary atherosclerosis. Lipoproteins invade coronary intima via neovascularization from adventitial *vasa vasorum*, but not from the arterial lumen: a hypothesis. *Theoretical Biology & Medical Modelling*, 9, 11. <http://doi.org/10.1186/1742-4682-9-11>

Sudhir, K. (2005). Lipoprotein-Associated Phospholipase A2, a Novel Inflammatory Biomarker and Independent Risk Predictor for Cardiovascular Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(5), 3100–3105. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2004-2027>

Takata, K., Imaizumi, S., Zhang, B., Miura, S., & Saku, K. (2015). Stabilization of high-risk plaques. *Cardiovascular Diagnosis And Therapy*, 6(4), 304-321.

Retrieved from <http://cdt.amegroups.com/article/view/8176>

Taruya, Akira, Atsushi Tanaka, Tsuyoshi Nishiguchi, Yoshiaki Matsuo, Yuichi Ozaki, Manabu Kashiwagi, Yasutsugu Shiono, et al. 2015. "Vasa Vasorum Restructuring in Human Atherosclerotic Plaque Vulnerability."

Journal of the American College of Cardiology 65 (23): 2469 LP-2477.

<http://www.onlinejacc.org/content/65/23/2469.abstract>.

Tsai, W.-C., Li, Y.-H., Huang, Y.-Y., Lin, C.-C., Chao, T.-H., & Chen, J.-H. (2005). Plasma vascular endothelial growth factor as a marker for early vascular damage in hypertension. *Clinical Science (London, England)*: 1979, 109(1), 39–43. <https://doi.org/10.1042/CS20040307>

Tselepis, A. D., & Chapman, M. J. (2002). Inflammation, bioactive lipids and atherosclerosis: Potential roles of a lipoprotein-associated phospholipase A2, platelet activating factor-acetylhydrolase. *Atherosclerosis Supplements*, 3(4), 57–68. [https://doi.org/10.1016/S1567-5688\(02\)00045-4](https://doi.org/10.1016/S1567-5688(02)00045-4)

4

Ueda, T., Chin, A., Petrovitch, I., & Fleischmann, D. (2012). A pictorial review of acute aortic syndrome: discriminating and overlapping features as revealed by ECG-gated multidetector-row CT angiography. *Insights into Imaging*, 3(6), 561–571. <http://doi.org/10.1007/s13244-012-0195-7>

Tsai, W.-C., Li, Y.-H., Huang, Y.-Y., Lin, C.-C., Chao, T.-H., & Chen, J.-H. (2005).

Plasma vascular endothelial growth factor as a marker for early vascular

damage in hypertension. *Clinical Science (London, England)*: 1979,

109(1), 39–43. <https://doi.org/10.1042/CS20040307>

Virmani, R., Avolio, A. P., Mergner, W. J., Robinowitz, M., Herderick, E. E., Cornhill, J. F., ... O'Rourke, M. (1991). Effect of aging on aortic morphology in populations with high and low prevalence of hypertension and atherosclerosis. Comparison between occidental and Chinese communities. *The American Journal of Pathology*, 139(5), 1119–1129.

Wang, J. C., & Bennett, M. (2012). Aging and atherosclerosis: Mechanisms, functional consequences, and potential therapeutics for cellular senescence. *Circulation Research*, 111(2), 245–259. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.261388>

World Health, O. (2006). Avoiding Heart Attacks and Strokes.Don't be a victim Protect yourself. Retrieved from http://www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/avoid_heart_attack_part1.pdf%0Ahttp://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/

Wyatt, H. R. (2013). Update on Treatment Strategies for Obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(4), 1299–1306. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2012-3115>

Xu, Junyan, Xiaotong Lu, and Guo-Ping Shi. 2015. "Vasa Vasorum Atherosclerosis and Clinical Significance." Edited by Michael Henein.

International Journal of Molecular Sciences 16 (5). MDPI: 11574–608. doi:10.3390/ijms160511574.

Yesil, M., Postaci, N., Arikan, E., Ceylan, O., Bayata, S., & Koseoglu, M. (2006).

Can we predict the severity of coronary artery disease in patients with

stable angina using NT-ProBNP? *Anatol J Cardiol*, 6(3), 235–238.

Retrieved from <https://dx.doi.org>

Zeller, I., & Srivastava, S. (2014). Macrophage Functions in Atherosclerosis.

Circulation Research, 115(12), e83–e85.

<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.305641>

Zhang, W., Zhang, Y. S., Bakht, S. M., Aleman, J., Shin, S.-R., Yue, K., ...

Khademhosseini, A. (2016). Elastomeric Free-Form Blood Vessels for Interconnecting Organs on Chip Systems. *Lab on a Chip*, 16(9), 1579–1586. <http://doi.org/10.1039/c6lc00001k>

Zhang, J., Alcaide, P., Liu, L., Sun, J., He, A., Luscinskas, F. W., & Shi, G.-P.

(2011). Regulation of Endothelial Cell Adhesion Molecule Expression by Mast Cells, Macrophages, and Neutrophils. *PLoS ONE*, 6(1), e14525. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014525>

Zheng, D., Zeng, F., Cai, A., Liao, H., Liu, L., Qiu, R., ... Mai, W. (2014). Baseline

elevated Lp-PLA₂ is associated with increased risk for re-stenosis after stent placement. *Lipids in Health and Disease*, 13(1), 41. <http://doi.org/10.1186/1476-511X-13-41>

Zhou, F.-F., Liu, Y., Ge, P.-C., Chen, Z.-H., Ding, X.-Q., Liu, J.-Y., ... Jia, E.-Z.

(2017) Coronary Artery Diameter is Inversely Associated with the Severity of Coronary Lesions in Patients Undergoing Coronary

Angiography. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 43(3), 1247–1257.

<https://doi.org/10.1159/000481765>

