



## Kadar C-Reaktif Protein Anak Kandung Penderita Dengan dan Tanpa Penyakit Jantung Koroner

Juwairiyah \*, Lisyani BS \*\*, Indranila KS \*\*, Imam BW \*\*

### ABSTRACT

*C-reactive protein levels in children of patients with and without coronary heart disease*

**Background:** Coronary heart disease (CHD) has become the main cause of death worldwide, with atherosclerosis which is a chronic inflammation as the hidden background. CRP (C-reactive protein), a serum inflammation marker, appear in coronary heart disease. So far, the studies about the relation of CRP and CHD had been conducted, but the condition of the CRP serum level in children of CHD patients still rarely be evaluated. The aims to analyse the means CRP levels in children of patients with or without CHD, and to find the influence of CHD patients to the children's CRP level after controlled by body mass index and lipid profile.

**Methods:** A cross sectional approach to 20 blood specimens from each group, children of patients with and without CHD. The serum CRP levels means were measured twice in range of 2 weeks, using hs-CRP PETIA technique and analysed with Mann-Whitney test and logistic regression.

**Results:** Median CRP levels in children of CHD parents was 2.15 mg/L, which was different from children without CHD parent (1.48 mg/L which was  $p=0.001$ ). The proportion of parents with CHD to high CRP level in their own children 87%. Logistic regression analysis shows that parents with CHD was not a determinant to high CRP level ( $p=0.172$ ; 95% CI=0.487-55.821).

**Conclusions:** The CRP of level of children whose parents have CHD is higher than those with parents without CHD.

**Keywords:** Inflammation, CRP levels, parents with coronary heart disease, inherited

### ABSTRAK

**Latar belakang:** Penyakit jantung koroner (PJK), penyebab kematian utama di dunia dengan aterosklerosis sebagai penyebab tersembunyi merupakan inflamasi kronik. CRP (C-reactive protein), suatu petanda inflamasi akut didapatkan pada PJK. Penelitian yang menghubungkan CRP dan PJK sudah banyak, tetapi penelitian CRP anak dengan riwayat orang tua PJK masih terbatas. Tujuan penelitian ini untuk menganalisis perbedaan rerata kadar CRP anak kandung penderita dengan dan tanpa PJK serta pengaruh orang tua PJK terhadap kadar CRP anak kandung setelah dikontrol dengan IMT (indeks masa tubuh) dan profil lipid.

**Metode:** Pendekatan belah lintang, masing-masing 20 spesimen darah anak kandung penderita PJK dan tanpa PJK. Diukur rerata kadar CRP pada dua kali pemeriksaan dengan interval dua minggu, menggunakan metoda hs-CRP teknik PETIA dan analisis statistik uji beda Mann-Whitney serta regresi logistik.

**Hasil:** Median kadar CRP anak kandung penderita PJK berbeda dengan anak tanpa orang tua PJK ( $p=0,001$ ). Proporsi orang tua PJK dengan kadar CRP yang tinggi pada anak kandung 87%. Hasil analisis regresi logistik menunjukkan bahwa orang tua PJK tidak merupakan determinan terhadap kadar CRP yang tinggi pada anak ( $p=0,172$ ; 95% CI=0,487-55,821).

**Simpulan:** Kadar CRP anak dengan orang tua PJK lebih tinggi daripada mereka yang orang tua bukan penderita PJK.

---

\* Laboratorium RSUD Ende Jl. Prof. Johannes, Ende-Flores-NTT

\*\* Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi, Jl. Dr. Sutomo 16-18, Semarang

## PENDAHULUAN

Penyakit Jantung Koroner (PJK) merupakan penyebab kematian di negara sedang berkembang dan menjadi masalah kesehatan utama di dunia.<sup>1</sup> Penyebab PJK terutama karena aterosklerosis, di mana tahapan yang paling dini adalah adanya *fatty streak* yang merupakan timbunan lemak yang sudah ada sejak usia kurang dari 3 tahun dan dapat menetap, menghilang atau berkembang menjadi plak aterosklerosis.<sup>2,3</sup> Dilaporkan bahwa riwayat PJK dalam keluarga, hiperlipidemia, hipertensi, merokok dan obesitas, merupakan faktor risiko yang akan mempercepat terjadinya aterosklerosis.<sup>4</sup> Beberapa peneliti juga melaporkan peran riwayat keluarga dalam insiden PJK seperti orang tua yang menderita PJK sebelum usia 55 tahun kemungkinan terjadi peningkatan aterosklerosis prematur.<sup>5,6</sup>

Aterosklerosis merupakan proses inflamasi sistemik yang berperan pada fase inisiasi, progresi dan destabilisasi ateroma.<sup>1,7,8</sup> Salah satu tes umum yang telah digunakan bertahun-tahun untuk mendeteksi adanya inflamasi adalah CRP (*C-reactive protein*).<sup>9</sup> *Highly sensitive C-reactive protein* (hs-CRP) adalah metoda pemeriksaan kadar CRP untuk mendeteksi adanya inflamasi kronik yang sangat ringan yang ada pada PJK. Pemeriksaan kadar CRP dengan metoda hs-CRP pada satu kali pemeriksaan belum dapat memastikan adanya inflamasi kronik, sehingga perlu dilakukan serial dengan interval waktu 2 minggu.<sup>8</sup> Penelitian tentang CRP yang berhubungan dengan PJK sudah banyak dilakukan, namun data penelitian tentang pengaruh keluarga yang berkaitan dengan kadar CRP masih jarang.

Tujuan penelitian ini menganalisis perbedaan antara rerata kadar CRP anak kandung penderita dengan dan tanpa PJK serta pengaruh orang tua PJK terhadap kadar CRP anak kandung setelah dikontrol dengan IMT (indeks masa tubuh) dan profil lipid. Hasil penelitian diharapkan dapat memberi masukan dalam upaya mendeteksi dini terjadinya penyakit kardiovaskuler, sehingga dapat dilakukan tindakan pencegahan yang selanjutnya diharapkan dapat menurunkan angka morbiditas dan mortalitas penyakit kardiovaskuler.

## METODE

Desain penelitian adalah deskriptif analitik dengan pendekatan belah lintang. Subjek penelitian adalah anak kandung dari penderita dengan dan tanpa PJK yang pernah menjalani kateterisasi jantung di Unit Perawatan Jantung RSUP Dr. Kariadi Semarang. Dinyatakan anak kandung penderita PJK apabila ayah/ibu kandungnya atau keduanya (ayah dan ibu kandung) berusia <55 tahun dengan gejala nyeri dada, sesak nafas dan hasil kateterisasi jantung menunjukkan stenosis arteri koronaria >50%, sedangkan dinyatakan anak kandung dari pende-

rita tanpa PJK apabila hasil kateterisasi jantung tidak menunjukkan stenosis. Penelitian dikerjakan pada bulan Juli-Agustus 2008 dan telah disetujui komisi etik penelitian kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang. Seluruh subjek penelitian diminta menandatangani *informed consent* tertulis, kemudian dilakukan wawancara, pengisian kuesioner dan pemeriksaan fisik. Sampel terdiri dari 40 subjek, dibagi dalam 2 kelompok masing-masing 20 dari anak kandung penderita PJK dan 20 tanpa PJK.

Pemilihan subjek dilakukan secara *purposive sampling* yang di *matched* umur dan jenis kelamin dengan kriteria inklusi sebagai berikut: usia 10-30 tahun, kondisi saat penelitian sehat (tidak ada keluhan ke arah penyakit jantung, tidak sesak nafas, tidak nyeri dada kiri atau sendi), bukan perokok, bebas obat yang berpengaruh terhadap kadar CRP (kontrasepsi oral, golongan statin, aspirin dan sebagainya), aktivitas fisik sedang berdasar kuesioner dengan perkiraan skor METs 3,5-6, suhu tubuh 36-37°C, tekanan darah normal (sistole <130 mmHg, diastole <85 mmHg), kadar gula sewaktu <110 mg/dL, fungsi hepar normal (SGPT: laki-laki 0-50 U/L, perempuan 0-35 U/L) dan kriteria eksklusi apabila kadar CRP >10 mg/L karena diindikasikan sebagai inflamasi akut.

Spesimen diambil secara serial dengan interval 2 minggu. Pengambilan pertama sebanyak 3 cc untuk pemeriksaan kadar CRP, gula darah sewaktu dan SGPT. Pengambilan spesimen 2 minggu kemudian sebanyak 5 cc untuk pemeriksaan kadar CRP, trigliserida, kolesterol HDL dan kolesterol LDL. Kadar CRP hasil pemeriksaan pertama ditambah dengan yang kedua kemudian diambil rata-rata. Kadar CRP diukur dengan menggunakan metoda hs-CRP (*highly sensitive C-reactive protein*) teknik PETIA (*particle enhanced turbidimetric immunoassay*) dan alat *autoanalyzer*, dinyatakan dengan satuan mg/L. Untuk keperluan deskripsi diklasifikasikan menjadi berisiko bila kadar >3,0 mg/L dan tidak berisiko bila kadar ≤3,0 mg/L. Profil lipid adalah kadar trigliserida, kolesterol HDL dan kolesterol LDL. Kadar trigliserida ditetapkan dengan metoda enzimatis, sedangkan kolesterol HDL dan kolesterol LDL dengan metoda *homogenous* dan alat yang dipakai adalah Dimension RXL. Untuk keperluan deskripsi diklasifikasikan masing-masing menjadi berisiko dan tidak berisiko (Tabel 1). Analisis statistik yang digunakan ialah uji beda Mann-Whitney serta regresi logistik.

Tabel 1. Risiko dan tidak risiko profil lipid penderita PJK

Profil lipid	Risiko (mg/dL)	Tidak risiko (mg/dL)
Trigliserida	>150	≤150
Kolesterol HDL	<40 - >60	40 - 60
Kolesterol LDL	>100	≤100

**HASIL**

Secara statistik tidak terdapat perbedaan bermakna dalam karakteristik dasar sampel berdasarkan jenis kelamin, umur, rerata umur, status obese, kadar trigliserida, kadar kolesterol HDL dan kadar kolesterol LDL antara 2 group ( $p>0,05$ ). (Tabel 2)

Tabel 2. Distribusi karakteristik dasar sampel penelitian

Karakteristik	Anak kandung dari penderita PJK (n=20)	Anak kandung dari penderita tanpa PJK (n=20)	P
Sex			
- Laki-laki	10 (50%)	10 (50%)	1,00
- Perempuan	10 (50%)	10 (50%)	
Umur			
- >20 tahun	11 (55%)	11 (55%)	1,00
- ≤20 tahun	9 (45%)	9 (45%)	
Rerata umur (tahun)	21,6 (SD 4,26)	21,2 (SD 4,37)	0,74
Status Obese			
- Obese	6 (30%)	1 (5%)	0,09
- Tidak	14 (70%)	19 (95%)	
Kadar trigliserida			
- Risiko	5 (25%)	2 (10%)	0,41
- Tidak	15 (75%)	18 (90%)	
Kadar kolesterol HDL			
- Risiko	6 (30%)	4 (20%)	0,47
- Tidak	14 (70%)	16 (80%)	
Kadar kolesterol LDL			
- Risiko	12 (60%)	7 (35%)	0,11
- Tidak	8 (40%)	13 (65%)	

Kadar CRP pada penelitian ini memiliki distribusi tidak normal sehingga rerata dan simpang baku tidak dievaluasi, sebagai gantinya ditampilkan sebagai median dan nilai minimum-maksimum. Hasilnya menunjukkan adanya perbedaan antar dua kelompok yang diteliti (Tabel 3).

Tabel 3. Perbedaan median kadar CRP anak kandung berdasarkan status PJK orang tua

Status PJK orang tua	Median (minimum-maximum) kadar CRP (mg/L)	P*
- Dengan PJK	2,15 (1,3 - 7,5)	0,001
- Tanpa PJK	1,48 (1,0 - 3,2)	

\* Mann Whitney

Tabel 4. Proporsi faktor risiko PJK terhadap kadar CRP yang tinggi pada anak kandung

Faktor risiko PJK	% proporsi
Orang tua PJK	87%
Obese	50%
Kadar trigliserida >150 mg/dL	25%
Kadar kolesterol HDL <40 dan >60 mg/dL	37,5%
Kadar kolesterol LDL >100 mg/dL	75%

Proporsi orang tua PJK terhadap kadar CRP yang tinggi pada anak kandung sebanyak 87%, proporsi ini lebih tinggi dibanding faktor risiko PJK lain. (Tabel 4) Namun hasil analisis regresi logistik menunjukkan bahwa semua faktor risiko PJK (obese, orang tua PJK, kadar trigliserida, kolesterol HDL, kolesterol LDL) tidak merupakan determinan terhadap kadar CRP yang tinggi pada anak kandung ( $p>0,05$ ). (Tabel 5)

Tabel 5. Regresi logistik faktor risiko PJK terhadap kadar CRP yang tinggi pada anak kandung

Faktor risiko PJK	Sig	Exp(B)	95% CI
Obese	0,081	6,765	0,790 – 7,921
Orang tua PJK	0,172	5,211	0,487 – 55,821
Trigliserida	1,713	0,622	0,049 – 7,835
Kolesterol HDL	0,570	1,856	0,219 – 15,701
Kolesterol LDL	0,236	3,410	0,448 – 25,929
Konstanta	0,059	0,002	

**PEMBAHASAN**

CDC (*Centers for Disease Control*) menetapkan nilai rujukan CRP untuk orang sehat adalah 0,08-3,1 mg/L, serta tidak ada perbedaan nilai rujukan CRP antara berbagai umur dan jenis kelamin; sehingga secara teori dapat dikatakan bahwa dalam kondisi yang stabil kadar CRP tidak dipengaruhi oleh umur dan jenis kelamin.<sup>9,10</sup> Berdasarkan hasil penelitian ini tampak bahwa secara statistik karakteristik dasar sampel bersifat homogen karena berdasarkan jenis kelamin, umur, rerata umur, status *obese*, kadar trigliserida, kadar kolesterol HDL dan kadar kolesterol LDL antara 2 group tidak ada perbedaan yang bermakna. Namun perbedaan tersebut menjadi bermakna apabila ditinjau secara klinik di mana anak kandung penderita PJK lebih banyak yang mengalami obese 30% dan memiliki kelainan profil lipid (dislipidemia) yaitu trigliserida 25%, kolesterol HDL 30% dan kolesterol LDL 60%. (Tabel 2)

Didapatkan perbedaan bermakna kadar CRP anak kandung dari penderita dengan dan tanpa PJK, di mana kadar CRP anak kandung dari penderita PJK lebih tinggi. Proporsi orang tua PJK dengan kadar CRP yang

tinggi pada anak kandung adalah 87%. Hasil analisis regresi logistik menunjukkan bahwa orang tua PJK tidak merupakan penentu terhadap kadar CRP yang tinggi pada anak kandung. Faktor familial dan genetik mempunyai peran bermakna dalam patogenesis penyakit jantung koroner. Namun dari beberapa penelitian hubungan gen CRP dengan kejadian PJK masih kontroversi.<sup>11</sup> Chandalia dkk dalam penelitiannya melaporkan bahwa kadar CRP yang tinggi berkontribusi meningkatkan risiko penyakit jantung.<sup>12</sup> Hingorani menyebutkan bahwa, jika kadar CRP yang tinggi berkontribusi terhadap risiko penyakit jantung koroner, maka individu yang memiliki genotip untuk kadar CRP tinggi mungkin akan memiliki risiko penyakit jantung koroner lebih tinggi.<sup>13</sup> CRP sebagai petanda inflamasi, kadarnya diwariskan sebesar 35-40%.<sup>11</sup> CRP adalah salah satu dari beberapa protein plasma yang dinamakan reaktan fase akut yang konsentrasinya meningkat dalam respons berbagai stimulasi radang. Pemeriksaan kadar CRP dengan metoda hs-CRP dipengaruhi oleh variasi biologis, oleh karena itu agar pengukuran kadar CRP berguna secara klinik sebagai faktor risiko penyakit jantung koroner, maka variasi biologis ini harus diperhatikan supaya tidak mempengaruhi interpretasi hasil pemeriksaan. Variasi biologis yang dapat meningkatkan kadar CRP antara lain adalah obesitas, hipertensi, dislipidemia, diabetes melitus, merokok, infeksi dan oral kontrasepsi.<sup>7,8,14</sup>

Obesitas dikaitkan secara langsung dengan naiknya kadar CRP, karena adiposit mensekresi IL-6 sebagai stimulan produksi CRP yang berasal dari hepar. Hipertensi, dislipidemia, diabetes melitus, merokok, infeksi dan oral kontrasepsi merupakan kondisi proinflamasi yang dapat memicu ekspresi endotel, sitokin proinflamasi terutama IL-6 dan mengaktifasi respon inflamasi, sedangkan variasi biologis yang dapat menurunkan hs-CRP adalah diet dan penurunan berat badan, latihan fisik teratur, berhenti merokok, terapi aspirin dan statin karena dapat menurunkan inflamasi.<sup>6,7,13</sup> Dalam penelitian ini sudah dilakukan identifikasi pada faktor-faktor yang berpengaruh terhadap kadar CRP baik melalui kriteria inklusi maupun eksklusi, tetapi masih ada beberapa variabel perancu berhubungan dengan inflamasi yang tidak dapat dikendalikan yaitu adanya infeksi dan inflamasi lain. Kadar CRP yang tinggi tidak hanya dipengaruhi oleh satu faktor saja yaitu gen, tetapi dipengaruhi oleh multifaktor sesuai dengan perkembangan aterosklerosis yang merupakan proses inflamasi kronik yang dipengaruhi baik oleh faktor genetik, lingkungan dan interaksi antara faktor genetik dan lingkungan. Keterbatasan lain dalam penelitian ini ialah tidak memeriksa sitokin proinflamasi yang mempengaruhi invivo dan ketebalan tunika intima, karena masa paruh sitokin

dalam plasma yang sangat singkat dan CRP juga merupakan produk nyata dari aktivitas sitokin proinflamasi, maka pengaruh tersebut diabaikan, sedangkan ketebalan tunika intima karena harus diukur dengan biopsi, bersifat invasif sehingga tidak dilakukan. Kesenjangan hasil penelitian ini yang tidak sesuai dengan teori, dapat disebabkan karena identifikasi terhadap inflamasi kronik hanya berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, suhu tubuh dan melakukan eksklusi kadar CRP >10 mg/L yang diindikasikan sebagai inflamasi akut, sehingga masih ada beberapa inflamasi/infeksi kronik lain yang belum teridentifikasi secara rinci satu per satu, dimana inflamasi tersebut membutuhkan pemeriksaan khusus yang seharusnya dilakukan tersendiri.

## SIMPULAN DAN SARAN

Kadar CRP anak kandung penderita PJK lebih tinggi dibanding yang tanpa PJK, namun orang tua PJK tidak merupakan determinan terhadap kadar CRP yang tinggi pada anak. Hal ini merupakan dasar untuk melakukan penelitian sejenis dengan memasukkan variabel perancu yang menunjukkan adanya inflamasi yang belum diukur dalam penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002; 420:868-74.
2. Pelupessi JMCH. Penyakit jantung koroner. Dalam: Sastroasmoro S, Madiyono B, penyunting. Buku ajar kardiologi anak. Edisi ke-1. Jakarta: Bina Rupa Aksara, 1994: 404 – 15.
3. Bratawidjaja KG. Immunologi vaskular. Dalam: Immunologi dasar. Edisi ke-7. Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Jakarta, 2006:p.384-411.
4. Packard RS, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin Chem*. 2008;54(1):24-38.
5. Kardia SL, Modell SM, Peyser PA. Family centered approaches to understanding and preventing coronary heart disease. *Am J Prev Med*. 2003;24(2):143-51.
6. Massie BM, Amidon TM. Coronary heart disease. In: Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA, editors. *Current medical diagnosis & treatment*. 43<sup>rd</sup> Edition. Lange Medical Book/McGraw-Hill, 2004;p.326-7.
7. Ridker P. High sensitivity c-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*. 2001;103:1813-18.
8. Rifai N, Ridker PM. High-sensitive c-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem*. 2001;47(3):403-411.
9. Lisyani BS. C-reactive protein, petanda inflamasi untuk menilai risiko penyakit. Dalam: Tjahjati MI, Banundari RH, Vincencia L, Lestarini IA, editor. *Petanda penyakit kardiovaskuler sebagai POCT*.

- Semarang: Himpunan Kimia Klinik Indonesia, 2006: p.16-29.
10. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO. Markers of inflammation and cardiovascular disease application to clinical and public health practice a statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003;107:499-511.
  11. Hirschfield GM, Pepys MB. C-reactive protein and cardiovascular disease: new insights from an old molecule. *QJMed*. 2003;96:793-807.
  12. Chandalia M, Cabo-chan AV, Devaraj S, Jialal I, Grundy SM. Elevation plasma hs-CRP concentration in asian indians living in The United States. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:3773-6.
  13. Hingorani AD, Tina Shah, Casas JP. Linking observational and genetic approaches to determinane the role of c-reactive protein in heart disease. *European Heart Journal*. 2006;27:1261-63.
  14. Suhardjono. Role infections, inflammations and immune factors in atherosclerosis. Dalam: Tanuwidjojo S, Rifqi S, editor. *Atherosclerosis from theory to clinical practice, naskah lengkap cardiology up-date*. Semarang, 2003:p.43-51.