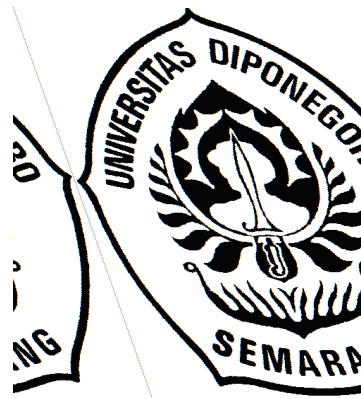


**PENINGKATAN PARAMETER HEMORHEOLOGI
DAN *C-REACTIVE PROTEIN* BERKORELASI
DENGAN BERBAGAI DERAJAT STENOSIS
JANTUNG KORONER**

***THE INCREASING OF HEMORHEOLOGY PARAMETER AND
C-REACTIVE PROTEIN CORRELATED TO VARIOUS DEGREES
OF CARDIAC CORONARY STENOSIS***



**Tesis
Untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai derajat Sarjana S-2**

Magister Ilmu Biomedik

**A.Ferika Indrianto
G4A009048**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2015**

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil bekerja saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi atau lembaga pendidikan lainnya, serta tidak terdapat unsur-unsur yang tergolong Plagiarism sebagaimana yang dimaksud dalam Permendiknas No. 17 Tahun 2010.

Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penelitian maupun yang belum atau tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka. Penelitian ini merupakan payung/lanjutan dari penelitian saya sebelumnya.

Semarang, April 2015

(dr. A.Ferika Indrianto, SpPK)

KATA PENGANTAR

Puji Syukur kami ucapkan sebesar-besarnya kepada Tuhan Yang Maha Esa atas semua berkah dan rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tulisan “Peningkatan Parameter Hemorheologi Dan *C-Reactive Protein* Berkorelasi Dengan Berbagai Derajat Stenosis Jantung Koroner” ini sebagai salah satu persyaratan dalam menyelesaikan Program Pendidikan Magister Ilmu Biomedik di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Penulis menyadari masih banyak kekurangan dalam tulisan ini, tetapi dengan bimbingan kedua pembimbing penulis yang selalu banyak memberikan masukan maka tulisan ini dapat terselesaikan. Penulis mengucapkan terimakasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada pembimbing utama penulis **Dr. dr. Indranila KS., SpPK(K)** yang selalu menyediakan waktu dalam memberikan koreksi yang sangat detil mulai dari isi tulisan, penyusunan tulisan hingga ke peletakan tanda baca, dalam kalimat dan juga membimbing pengetahuan penulis di sela-sela kesibukan beliau yang luar biasa. Begitu juga dengan pembimbing kedua kami **Dr. dr. Kusmiyati DK., M.Kes** yang banyak memberikan masukan bagi tulisan kami dan mengajarkan banyak hal tentang isi tulisan kami. Melalui tulisan ini, penulis juga menghaturkan ucapan terimakasih kepada :

1. Rektor Universitas Diponegoro, **Prof Dr H Yos Johan Utama, SH MHum** dan mantan Rektor **Prof.Sudharto P Hadi, MES, PhD** atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan.
2. **dr. Achmad Zulfa Juniarto, M.Si Med,Sp.And,Phd** selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik yang telah memberi kesempatan dan fasilitas kepada kami.
3. **DR. Dr. Banundari RH, SpPK(K)** selaku Ketua Program Studi PPDS I Patologi Klinik dan **DR. Dr. Nyoman Suci W, MKes,SpPK** selaku Ketua Bagian Patologi Klinik FK UNDIP yang telah banyak membimbing kami.

4. Dekan FK UNDIP, **Prof.Dr.dr.Tri Nur Kristina, DMM, M.Kes** dan **dr. Bambang Wibowo, SpOG(K)** selaku Direktur RSUP Dr. Kariadi atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan dalam menyelesaikan pendidikan kami.
5. Seluruh staf pengajar Magister Ilmu Biomedik FK UNDIP.
6. Seluruh staf pengajar PPDS-I Patologi Klinik FK UNDIP : **Prof.dr. Lisyani B.Suromo, SpPK(K); dr. Purwanto AP, SpPK(K); dr. Imam BW, SpPK(K); dr. Herniah AW, SpPK; dr. RiaTriwardhani, SpPK;** yang telah mendorong dan memberikan semangat dalam proses penyelesaian tulisan ini.
7. Istriku tercinta, **drg. Maya Maharani H, MM** dan ketiga buah hati kami, **A.Ferdina Claresta P, A.Ferdiaz Bagas N** dan **A.Femaro Marvel N** atas doa, cinta dan pengorbanan yang selalu sabar dan setia mendampingi penulis dalam proses penyelesaian tulisan ini.
8. Orang tua kami, **CH. Soeprapto** dan ibu **FM. Sriyati**, yang telah banyak memberikan wejangan, pendidikan kedisiplinan dan tanggung jawab kepada penulis serta atas doa dan kasih sayang beliau berdua. Keluarga kami adik Eko dan Novita, adik Chrisdian, adik Devi dan Ishak atas bantuannya.
9. Bapak mertua **H. Duta Pranowo, MBA** dan ibu mertua **Haryantinah** yang telah mendukung dan memberikan dorongan kepada kami
10. Teman-teman sejawat residen PK : dr.Agus, dr.Sri, dr.Yinyin, dr.Siti, dr.Rosyid atas semua dukungan doa, motivasi dan bantuannya. Juga adik kelas residen kami : dr.Seno, dr.Indra, dr.Monik, dr.Laning, dr.Okky, dr.Sari, dr.Ratri, dr.Dyah, dr.Nurul, dr.Tamti, dr.Agus R, dr.Edward, dr.Jimmy, dr.Darmawan, dr.Wita, dr.Pitary, dr.Rini, dr.Ariosta, dr.Janti, dr.Rosita, dr.Jalu, dr.Marjoni, dr.Heri, dr.Hendro, dr.Raksi, dr.Lukita, dr.Rina, dr.Diana,dr.Titik, dr.Evi, dr.Umi (almh), dr.Budi, dr.Dardin, dr.Nanik, dr.Vita, dr.Rosreri, dr.Novita, dr.Cecil, dr.Isna, dr.Mellita, dr.Retno, dr.Neisyah, dr.Santi, dr.Elisabeth, dr.Aswandy, dr.Corrie, dr.Audric, dr.Louisa, dr.Inge, dr.Yenny,

dr.Ratna, dr.Annisa, dr.Hari, dr.Muslimah, dr.Indah, dr.Like,
dr.Syafriani, dr.Guruh, dr.Obed, dr.Yani, dr.Jhon serta dr.Tiwi.

11. Staf PK UNDIP, mbak Kiki, mbak Vina, dan BuTitik yang selalu mendukung dan membantu penulis
12. Semua pihak yang tidak dapat kami sebutkan satu per satu yang telah membantu dan mendukung proses pembuatan tulisan ini

Akhir kata, penulis mohon maaf pada semua pihak atas segala kesalahan sikap maupun ucapan baik yang disengaja atau tidak disengaja selama penelitian dan pergaulan sehari-hari. Semoga Tuhan Yang Maha Esa selalu memberikan berkah dan rahmatNya bagi kita semua. Amin.

Semarang, April 2015

Penulis

DAFTAR ISI

| | Halaman |
|-------------------------------|----------------|
| HALAMAN JUDUL | i |
| LEMBAR PENGESAHAN | ii |
| LEMBAR MONITORING | iii |
| PERNYATAAN | iv |
| KATA PENGANTAR | v |
| DAFTAR ISI | viii |
| DAFTAR TABEL | xi |
| DAFTAR GAMBAR | xii |
| DAFTAR SINGKATAN | xiii |
| DAFTAR LAMPIRAN | xvi |
| ABSTRAK | xvii |
| ABSTRACT | xviii |
| | |
| BAB I PENDAHULUAN | 1 |
| 1.1. Latar belakang | 1 |
| 1.2. Rumusan masalah | 5 |
| 1.2.1. Rumusan masalah umum | 5 |
| 1.2.2. Rumusan masalah khusus | 5 |
| 1.3. Tujuan penelitian | 5 |
| 1.3.1. Tujuan umum | 5 |
| 1.3.2. Tujuan khusus | 6 |
| 1.4. Manfaat penelitian | 6 |
| 1.5. Orisinalitas Penelitian | 6 |
| | |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA | 9 |
| 2.1. Penyakit jantung koroner | 9 |
| 2.1.1. Pengertian | 9 |

| | |
|---------------------------------------------------------------|----|
| 2.1.2. Faktor risiko | 10 |
| 2.1.3. Aterosklerosis | 11 |
| 2.1.4. Stenosis jantung koroner | 14 |
| 2.2. Viskositas darah | 16 |
| 2.2.1. Pengertian | 16 |
| 2.2.2. Sifat dan faktor yang berpengaruh | 17 |
| 2.2.3. Pengaruh viskositas darah terhadap endotel vaskuler | 20 |
| 2.2.4. Viskositas darah dan PJK | 22 |
| 2.3. C-reactive protein | 30 |
| 2.3.1. Pengertian | 30 |
| 2.3.2. Struktur dan sintesis | 30 |
| 2.3.3. CRP dan PJK | 32 |
| 2.4. Hubungan viskositas darah, CRP dan stenosis | 39 |
| 2.5. Kerangka teori | 41 |
| 2.6. Kerangka konsep | 42 |
| 2.7. Hipotesis | 42 |
| | |
| BAB III METODE PENELITIAN | 43 |
| 3.1. Desain penelitian | 43 |
| 3.2. Ruang lingkup penelitian | 43 |
| 4.2.1. Lingkup wilayah | 43 |
| 4.2.2. Lingkup ilmu | 43 |
| 3.3. Populasi dan sampel | 43 |
| 3.3.1. Populasi | 43 |
| 3.3.2. Sampel penelitian | 44 |
| 3.3.2.1. Kriteria Inklusi | 44 |
| 3.3.2.2. Kriteria Eksklusi | 44 |
| 3.3.3. Besar sampel | 45 |
| 3.4. Alur penelitian | 45 |
| 3.5. Variabel penelitian dan definisi operasional variabel | 46 |

| | |
|----------------------------------------------------------|----|
| 3.5.1. Variabel bebas | 46 |
| 3.5.2. Variabel tergantung | 46 |
| 3.5.3. Definisi operasional variabel | 46 |
| 3.6. Pengumpulan data | 47 |
| 3.7. Analisis data | 47 |
| 3.8. Etika penelitian | 48 |
| | |
| BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN | 49 |
| 4.1. Hasil | 49 |
| 4.1.1. Karakteristik subyek penelitian | 49 |
| 4.1.2. Hubungan viskositas darah dengan derajat stenosis | 51 |
| 4.1.3. Hubungan CRP dengan derajat stenosis | 54 |
| 4.2. Keterbatasan penelitian | 57 |
| | |
| BAB V SIMPULAN DAN SARAN | 58 |
| 5.1. Simpulan | 58 |
| 5.2. Saran | 58 |
| | |
| DAFTAR PUSTAKA | 59 |
| LAMPIRAN | 66 |

DAFTAR SINGKATAN

| Singkatan | Kepanjangan |
|------------------|--------------------------------------------------|
| ACE | <i>angiotensin converting enzyme</i> |
| AGEs | <i>Advanced glycation end-product</i> |
| ADPase | <i>Adenosin diphosphate-ase</i> |
| AMI | <i>Acute myocardial infarct</i> |
| AT-1 | <i>angiotensin receptor 1</i> |
| ATP | <i>Adenosin triphosphate</i> |
| bFGF | <i>basic fibroblast growth factor</i> |
| BMP-4 | <i>bone morphogenic protein-4</i> |
| CAD | <i>Coronary artery disease</i> |
| CHD | <i>Coronary heart disease</i> |
| CK | <i>creatine kinase</i> |
| cP | <i>Centipoises</i> |
| CRP | <i>C-reactive protein</i> |
| CVD | <i>Cerebrovasculer disease</i> |
| ECM | <i>extracellular matrix</i> |
| ECs | <i>endothelial cells</i> |
| EGF | <i>Epidermal growth factor</i> |
| ELAM-1 | <i>endothelial leukocyte adhesion molecule-1</i> |
| eNOS | <i>Endothelial Nitric Oxide Synthase</i> |
| ESS | <i>Endothelial shear stress</i> |
| ET-1 | <i>endothelin-1</i> |
| F | <i>Force</i> |
| HAEC | <i>human aortic endothelial cells</i> |
| HDL | <i>High density lipoprotein</i> |
| hsCRP | <i>high sensitivity CRP</i> |
| ICAM-1 | <i>intercellular adhesion molecule-1</i> |
| IEL | <i>internal elastic lamina</i> |

| | |
|---------------|------------------------------------------------------|
| IFN $-\gamma$ | <i>interferon- γ</i> |
| IHD | <i>Ischemic heart disease</i> |
| IL-6 | <i>Interleukin 6</i> |
| IMT | <i>Intima-media thickness</i> |
| LDL | <i>Low density lipoprotein</i> |
| LOX-1 | <i>lektin-like ox-LDL reseptor-1</i> |
| MAC | <i>membran attack complex</i> |
| MAP | <i>Mean arterial blood pressure</i> |
| mCRP | <i>monomer CRP</i> |
| MCP-1 | <i>Monocyte chemotactic protein-1</i> |
| M-CSF | <i>Macrophage colony stimulating factor</i> |
| MMPs | <i>matrix metalloproteinase</i> |
| mPas | <i>MilliPascal-second</i> |
| MPV | <i>Mean platelet volume</i> |
| mRNA | <i>Messenger ribonucleic acid</i> |
| NAD | <i>Nicotinamide adenine dinucleotide</i> |
| NADH | <i>Nicotinamide adenine dinucleotide hydrogenase</i> |
| NaK ATPase | <i>Natrium kalium adenosin triphosphate-ase</i> |
| NF κ B | <i>Nuclear factor κ-B</i> |
| NO | <i>Nitric oxide</i> |
| oxLDL | <i>Oxidation low density lipoprotein</i> |
| PAI-1 | <i>endotel plasminogen activator inhibitor -1</i> |
| PCI | <i>Primary percutaneous coronary intervention</i> |
| pCRP | <i>pentamer CRP</i> |
| PDGF | <i>platelet-derived growth factor</i> |
| PJK | <i>Penyakit jantung koroner</i> |
| PKC | <i>Protein kinase C</i> |
| PKV | <i>Penyakit kardiovaskuler</i> |
| POAD | <i>Peripheral occlusive arterial disease</i> |
| RBC | <i>Red blood cell</i> |
| ROS | <i>Reactive oxigen species</i> |

| | |
|--------------|------------------------------------------------------------|
| SA | <i>Stable angina</i> |
| SAA | <i>serum amyloid A</i> |
| SB | Simpang baku |
| SKRTN | Survei Kesehatan Rumah Tangga Nasional |
| SMCs | <i>smooth muscle cells</i> |
| SREBPs | <i>endotel sterol regulatory elements binding proteins</i> |
| STEMI | <i>ST-segment elevation myocardial infraction</i> |
| TFs | <i>tanscription factors</i> |
| TGF | <i>Transforming growth factor</i> |
| TNF α | <i>tumor necrosis factor- α</i> |
| tPA | <i>tissue plasminogen activator</i> |
| UA | <i>Unstable angina</i> |
| VCAM-1 | <i>vascular cell adhesion molecule-1</i> |
| VD | Viskositas darah |
| VEGF | <i>Vasculer endothelial growth factor</i> |
| VSMC | <i>vascular smooth muscle cell</i> |
| WB | <i>Whole blood</i> |
| WHO | <i>World Health Organization</i> |

DAFTAR GAMBAR

| | | Halaman |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| Gambar 1 | Skematis berbagai derajat stenosis | 15 |
| Gambar 2 | Peran ESS rendah pada aterosklerosis | 26 |
| Gambar 3 | Struktur CRP dengan ikatan kalsium dan phospshocholine | 31 |
| Gambar 4 | Peran CRP pada aterosklerosis | 37 |
| Gambar 5 | Distribusi derajat stenosis subyek penelitian | 50 |
| Gambar 6 | <i>Scatter plot</i> hubungan derajat stenosis dengan viskositas darah (VD) | 52 |
| Gambar 7 | <i>Scatter plot</i> hubungan derajat stenosis dengan CRP | 56 |

DAFTAR TABEL

| | | Halaman |
|---------|---------------------------------------------|----------------|
| Tabel 1 | Penelitian sebelumnya | 6 |
| Tabel 2 | Definisi operasional variabel | 46 |
| Tabel 3 | Karakteristik subyek penelitian | 49 |
| Tabel 4 | Hubungan antara VD dengan derajat stenosis | 51 |
| Tabel 5 | Hubungan antara CRP dengan derajat stenosis | 55 |

DAFTAR LAMPIRAN

| | Halaman |
|-----------------------------------------|----------------|
| Lampiran 1 Pemeriksaan viskositas darah | 66 |
| Lampiran 2 Pemeriksaan CRP | 67 |
| Lampiran 3 <i>Ethical clearence</i> | 68 |
| Lampiran 4 Hasil uji statistik | 70 |

ABSTRAK

Latar belakang : Peran penting dalam pembentukan aterosklerosis sebelum proses inflamasi berlangsung adalah terjadinya disfungsi endotel. Terjadinya disfungsi endotel sangat berhubungan erat dengan peningkatan viskositas darah (VD) melalui perubahan *shear stress*. *C-reactive protein* (CRP) adalah biomarker inflamasi yang sangat penting yang berperan aktif dalam disfungsi endotel, pembentukan dan perkembangan plak aterosklerosis.

Tujuan : Mengetahui adanya pengaruh VD dan *C-reactive protein* dengan berbagai derajat stenosis (DS) jantung koroner.

Metode penelitian : Dua puluh empat penderita penyakit jantung koroner yang menjalani angiografi yang diambil secara konsekutif. Kadar VD diperiksa menggunakan viskometer Oswald dan CRP dengan *turbidimetric immunoassay*. Menentukan DS koroner dengan pemeriksaan angiografi. Dilakukan uji korelasi non parametrik *Spearman*.

Hasil : Terdapat 17 subyek laki-laki dan 7 subyek wanita, yang rata-rata umurnya $55,96 \pm 7,29$ tahun. Pemeriksaan angiografi didapatkan pasien yang non signifikan stenosis 2 subyek (8,3%), signifikan stenosis 22 subyek (91,7%) dan tidak didapatkan yang normal stenosis. Analisis hubungan VD dengan DS didapatkan adanya hubungan dengan kekuatan sedang ($r = 0,549$; $p = 0,005$). Terdapat pula hubungan CRP dengan DS dengan kekuatan sedang ($r = 0,481$; $p = 0,017$).

Simpulan : Terdapat hubungan positif sedang antara VD dan CRP dengan derajat stenosis jantung koroner.

Kata kunci : penyakit jantung koroner, disfungsi endotel, *C-reactive protein* (CRP), viskositas darah, aterosklerosis, *shear stress*.

ABSTRACT

Background : Endotel dysfunction plays important role in the atherosclerosis formation before the inflammation process occurs. This endotel dysfunction is strongly related to the increment of blood viscosity (BV) thorough shear stress changes. C-reactive protein (CRP) is a biomarker inflammation and plays as a key in endotel dysfunction, formation and atherosclerosis plaque's progression.

Objective : To know about the relation among BV and CRP with various degree of cardiac coronary stenosis.

Method : There were twenty four patients with coronary heart disease who were taken angiography. BV levels were checked using Oswald viscometer and CRP by turbidimetric imunoassay. Angiography examination had been used to determine degree of coronary stenosis. The data had been analysed by using the Spearman correlation index.

Result : The subject of this research consist of 17 men and 7 women with age in average of $55,96 \pm 7,29$ years. It is found by angiography examination that there were 2 subjects (8,3%) non-significant stenosis, 22 others (91,7%) significant stenosis, and no one of them had normal stenosis. The correlation between BV and degree of coronary stenosis was moderate ($r = 0,549$; $p = 0,005$). The correlation between CRP and degree of coronary stenosis was moderate as well ($r = 0,481$; $p = 0,017$).

Conclusion : There is an moderate positive correlation between BV and the degree of cardiac coronary stenosis. The similar correlation occurs between CRP and those degrees as well.

Keywords : coronary heart disease, endotel dysfunction, C-reactive protein (CRP), blood viscosity, atherosclerosis, shear stress.