

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1. Latar belakang**

Penyakit jantung koroner (PJK) ialah penyakit jantung yang terutama disebabkan karena penyempitan arteri koronaria akibat proses aterosklerosis atau spasme atau kombinasi keduanya. PJK merupakan penyakit yang sangat menakutkan dan masih menjadi masalah baik di negara maju maupun negara berkembang. Berdasarkan data WHO (2011) penyakit jantung merupakan penyebab kematian nomor satu di dunia dan 60 % dari seluruh penyebab kematian penyakit jantung adalah penyakit jantung iskemik dan sedikitnya 17,5 juta atau setara dengan 30% kematian di seluruh dunia disebabkan oleh penyakit jantung, dan tahun 2030 diperkirakan akan menjadi 23,6 juta.<sup>1,2,3,4</sup>

PJK di Indonesia merupakan penyebab angka kematian terbesar. Tingginya angka kematian di Indonesia akibat PJK mencapai 26%. Berdasarkan hasil Survei Kesehatan Rumah Tangga Nasional (SKRTN), dalam 10 tahun terakhir angka tersebut cenderung mengalami peningkatan. Pada tahun 1991 angka kematian akibat PJK adalah 16%, kemudian di tahun 2001 angka tersebut melonjak menjadi 26,4 %. Angka kematian akibat PJK diperkirakan mencapai 53,5 per 100.000 penduduk di Indonesia.<sup>5</sup> PJK disamping menjadi peringkat pertama kematian, juga menyebabkan penurunan kualitas hidup yang menyebabkan seseorang akan berkurang kemampuannya untuk melakukan tugas pekerjaannya atau menjalankan aktifitas sehari-hari.<sup>6</sup>

PJK dimulai dengan perubahan disfungsi endotel yang berlanjut menjadi aterosklerosis. Perubahan vaskuler pada PJK dimulai sejak dekade pertama atau kedua kehidupan dan berkembang tanpa gejala, subklinis lalu menimbulkan gejala. Sel-sel endotel mempunyai peranan integral pada struktur vaskuler, hemodinamik dan hemostasis. Gangguan hemostasis vaskuler yang terjadi pada disfungsi endotel mengakibatkan kelainan fungsi motor vaskuler, inflamasi dan trombosis.<sup>7,8</sup>

Viskositas darah merupakan parameter yang digunakan dalam hemorheologi, dalam bahasa Yunani berarti ilmu tentang aliran darah. Viskositas darah yang meningkat atau hiperviskositas, dapat menyebabkan gangguan dan gejala yang berbeda-beda pada tiap orang. Hiperviskositas menyebabkan trauma dinding endotel dan menyebabkan terjadinya respon inflamasi pada arteri yang lebih besar, yang menimbulkan plak bahkan sampai ruptur. Berdasarkan urutan diatas menunjukkan bahwa viskositas darah merupakan bagian penting dalam upaya pendekatan secara menyeluruh dalam pencegahan dan deteksi dini yang berhubungan dengan kesehatan kardiovaskuler.<sup>9</sup>

Banyak penelitian dilakukan tentang viskositas darah yang berkaitan dengan aterosklerosis atau PJK. Tahun 2006, dilakukan penelitian hubungan parameter hemorheologi dengan keparahan *coronary artery disease* (CAD) yang dibagi dalam 3 grup yaitu *no significant*, *single vessel disease* dan *multivessel disease*. Hasil yang diperoleh adalah adanya indikasi parameter hemorheologi memainkan peranan penting dalam patogenesis dan perkembangan CAD.<sup>10</sup>

Berbagai penelitian didapatkan hasil yang serupa yang dilakukan pada tahun 2004, 2006 dan 2014.<sup>11,12,13,14,15</sup> Penelitian tahun 2008, yang meneliti beberapa parameter hemorheologi pada subyek dengan *stable angina* (SA), *unstable angina* (UA) dan *acute myocardial infarct* (AMI). Hasil penelitian menunjukkan adanya hubungan antara abnormalitas hemorheologi dan keparahan CAD dan dapat menunjukkan evaluasi terapi intervensi untuk menormalkan rheologi darah dapat mengurangi insiden dan atau progresifitas CAD.<sup>16</sup> Penelitian lain tahun 2009, mendapatkan hubungan yang signifikan antara viskositas darah dan ukuran infark miokard.<sup>17</sup> Penelitian pada tahun yang sama pula, apabila terjadi perubahan variabel-variabel hemorheologi yang menyebabkan hiperviskositas akan mendukung terjadinya peristiwa trombotik oklusif.<sup>18</sup>

Aterosklerosis tidak hanya merupakan penyakit dengan deposit lemak saja, tetapi inflamasi sistemik memainkan peran utama pada fase inisiasi, progresi dan destabilisasi ateroma.<sup>6,19</sup> Terdapat banyak sekali petanda inflamasi yang sudah ditemukan. Salah satu petanda inflamasi yang penting adalah *C-reactive protein* (CRP). CRP adalah protein fase akut bersifat sensitif, praktis, *cut off* nya sudah ditentukan dan prediktor kardiovaskuler yang lebih baik dibanding LDL dan beberapa petanda inflamasi yang lain. Kadar CRP akan meningkat pada keadaan infeksi, inflamasi atau trauma.<sup>20,21,22</sup> Beberapa hal penting yang didapatkan dari berbagai penelitian antara lain bahwa CRP parameter faktor risiko tertinggi dibanding dengan berbagai faktor risiko untuk kejadian kardiovaskuler seperti lipoprotein (a), homosistein, IL-6, kolesterol total, ICAM-1, *serum amyloid A* (SAA), dan Apo B. Peran CRP untuk

menilai risiko penyakit kardiovaskuler (PKV) dapat dipahami karena mencerminkan semua mekanisme patologik PJK, yaitu CRP meningkat pada infeksi kronis, inflamasi dan aterosklerosis.<sup>23</sup> Penelitian tahun 2000, yang membandingkan CRP dengan 11 petanda inflamasi lain pada PKV wanita mendapatkan hasil bahwa CRP terbukti menjadi prediktor yang terkuat dan paling signifikan bagi risiko tinggi kejadian kardiovaskular di masa depan, meskipun dengan kadar lipid darah yang normal.<sup>24</sup>

Banyak penelitian yang dilakukan mengenai hubungan CRP dengan aterosklerosis atau PJK. Penelitian tahun 2007, mendapatkan hasil adanya korelasi yang signifikan antara keparahan stenosis arteri koroner dengan kadar CRP, semakin tinggi kadar CRP diikuti pula dengan derajat stenosisnya.<sup>25</sup> Hasil yang serupa didapatkan pada penelitian tahun 2010 dan 2011.<sup>26,27,28</sup> Korelasi kadar CRP dengan keparahan aterosklerosis pada angina stabil yang diteliti oleh Tataru dan Abdullah Ulucay mendapatkan hasil yang berbeda. Hasil pada Abdullah Ulucay menyimpulkan tidak ada hubungannya antara kadar CRP dengan keparahan CAD pada pasien angina stabil. Hasil sebaliknya didapatkan pada Tataru bahwa konsentrasi CRP berhubungan dengan derajat penyakit jantung koroner yang dideteksi dengan angiografi. Selain itu mendukung hipotesis hubungan sebab antara reaksi fase akut dan patogenesis aterosklerosis arteri koroner.<sup>29,30</sup>

Viskositas darah merupakan parameter biologi dasar yang mempengaruhi aliran darah baik makrosirkulasi ataupun mikrosirkulasi. Viskositas darah yang meningkat menyebabkan trauma pada dinding sel endotel, sehingga fungsi

endotel menjadi terganggu dan berperan terhadap proses inflamasi. CRP sebagai salah satu protein fase akut dan petanda inflamasi yang berperan aktif dalam disfungsi endotel, pembentukan dan perkembangan plak aterosklerosis. Plak aterosklerosis selain merupakan penyakit dengan deposit lemak, juga peran inflamasi sistemik sebagai kunci utamanya. Penelitian ini akan menghubungkan antara viskositas darah sebagai parameter hemorheologi dan CRP sebagai petanda inflamasi pada penderita stenosis jantung koroner yang sebelumnya dilakukan pemeriksaan angiografi.

## **1.2. Rumusan masalah**

Dengan memperhatikan hal tersebut diatas, dapat dirumuskan masalah penelitian di bawah ini.

### **1.2.1. Rumusan masalah umum**

Apakah terdapat pengaruh hemorheologi dan inflamasi dengan berbagai derajat stenosis jantung koroner ?

### **1.2.2. Rumusan masalah khusus**

1. Apakah terdapat pengaruh viskositas darah dengan berbagai derajat stenosis jantung koroner.
2. Apakah terdapat pengaruh *C-reactive protein* dengan berbagai derajat stenosis jantung koroner.

## **1.3. Tujuan penelitian**

### **1.3.1. Tujuan umum**

Membuktikan adanya terdapat pengaruh viskositas darah dan *C-reactive protein* dengan berbagai derajat stenosis jantung koroner.

### 1.3.2. Tujuan khusus

1. Menganalisis pengaruh viskositas darah dengan berbagai derajat stenosis jantung koroner.
2. Menganalisis pengaruh *C-reactive protein* dengan berbagai derajat stenosis jantung koroner.

### 1.4. Manfaat penelitian

Diharapkan hasil penelitian ini dapat memberikan manfaat sebagai berikut :

1. Memberikan informasi dan bukti ilmiah tentang peran viskositas darah dan *C-reactive protein* pada berbagai derajat stenosis jantung koroner.
2. Memberikan informasi yang dapat digunakan sebagai landasan bagi penelitian selanjutnya.
3. Bila penelitian ini terbukti, dapat dijadikan pemeriksaan awal untuk memprediksi kejadian stenosis jantung koroner pada masyarakat.

### 1.5. Orisinalitas penelitian

Beberapa penelitian sebelumnya tentang viskositas darah dan viskositas plasma ditampilkan pada tabel berikut:

Tabel 1. Penelitian sebelumnya.

No	Peneliti dan judul	Jenis penelitian dan jumlah sampel	Hasil penelitian
1.	Lee BK, <i>et al.</i>	<i>Case-control</i>	Menunjukkan hubungan antara

	<p><i>Hemorheological Abnormalities In Stable Angina And Acute Coronary Syndromes.</i> Clin Hemorheol Microcirc. 2008;39(1-4): 43-51.<sup>16</sup></p>	<p>Jumlah sampel: 69</p>	<p>kelainan hemorheologi (viskositas darah, viskositas plasma, agregasi eritrosit) dan tingkat keparahan penyakit arteri koroner (angina stabil,angina tidak stabil, infak miokar akut) <math>p&lt;0.001</math> dan menunjukkan evaluasi yang positif untuk intervensi terapeutik yang menormalkan rheologi darah dapat mengurangi insiden dan / atau perkembangan penyakit arteri koroner.</p>
2.	<p>Hasnat MA, <i>et al.</i> <i>High Sensitive C-Reactive Protein (Hs-CRP) And Its Correlation With Angiographic Severity Of Patient With Coronary Artery Disease (CAD).</i> J Dhaka Med Coll. 2010; 19( 2) : 91-7.<sup>26</sup></p>	<p><i>Cross sectional</i> Jumlah sampel: 90</p>	<p>Menyimpulkan bahwa kadar hs-CRP yang lebih tinggi ditemukan pada pasien CAD dibandingkan kontrol dengan pemeriksaan angiografi (<math>p=0,005</math>; <math>r=0,316</math>) dan kadar hs-CRP berkorelasi dengan derajat keparahan angiografi pada pasien CAD.</p>
3.	<p>Velcheva I, <i>et al.</i> <i>Hemorheological Parameters In Correlation With The Risk Factors For Carotid Atherosclerosis.</i> Clin Hemorheol Microcirc. 2006; 35(1-2): 195-8.<sup>14</sup></p>	<p><i>Case control</i> Jumlah sampel: 81</p>	<p>Menunjukkan bahwa adanya gangguan parameter hemorheologi (viskositas darah, viskositas plasma, hematokrit, fibrinogen) akan berdampak pada dinding pembuluh darah karotis (<i>intima-media thickness/IMT</i>) dan aliran darah pada pasien dengan <i>cerebrovascular disease</i>.</p>
4.	<p>Momiyama Y ,<i>et al.</i> <i>Associations Between Plasma C-reactive protein Levels and the Severities of Coronary and Aortic Atherosclerosis.</i> J Atheroscler Thromb. 2010; 17: 460-7.<sup>28</sup></p>	<p><i>Cross sectional</i> Jumlah sampel: 136</p>	<p>Memberikan hasil kadar plasma CRP berkorelasi dengan tingkat keparahan aterosklerosis koroner dan aorta (<math>p&lt;0,001</math>; <math>r=0.38</math>), kadar CRP lebih mencerminkan beratnya aterosklerosis aorta daripada aterosklerosis koroner.</p>

- |  |  |
|--|--|
| <p>5. Cecchi E, <i>et al.</i> <i>Cross sectional Relationship Between Blood Viscosity And Infarct Size In Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention.</i> Int J Cardiol. 2009; 134: 189–94.<sup>17</sup></p> | <p>Jumlah sampel: 197</p> <p>Menunjukkan hubungan yang signifikan dan independen antara hemorheologi (viskositas darah, viskositas plasma) dan ukuran infark pada pasien STEMI (<i>ST-segment elevation myocardial infarction</i>) setelah PCI (<i>patients after primary percutaneous coronary intervention</i>) dengan parameter CK(creatine kinase) dan cTnI (troponin I), dimana viskositas darah, dalam kondisi aliran rendah, mem-perburuk perfusi miokard yang menyebabkan ukuran infark meningkat.</p> |
| <p>6. Chun-lin <i>et al.</i> <i>Cross sectional relationship between coronary atherosclerosis plaque characteristics and high sensitivity C-reactive proteins, interleukin-6.</i> Chin Med J 2011;124 (16):2452-6.<sup>31</sup></p>  | <p>Jumlah sampel: 120</p> <p>Serum hs-CRP (<math>p&lt;0,05</math>; <math>r=0,579</math>) dan IL-6 (<math>p&lt;0,05</math>; <math>r=0,429</math>) berkorelasi dengan derajat plak stenosis dan dapat sebagai indeks untuk menilai derajat PJK dan dapat mencerminkan aktivitas plak pada pasien PJK. Dengan demikian, penting untuk diagnosis klinis dan evaluasi risiko sindrom koroner akut pasien.</p>   |

---

Penelitian ini berbeda dengan penelitian sebelumnya dimana pada penelitian ini populasi penelitian adalah pasien jantung koroner yang sudah dilakukan pemeriksaan angiografi untuk mengetahui besar derajat stenosisnya dan kemudian dilakukan analisis hubungannya dengan masing-masing variabel CRP dan viskositas darah dengan derajat stenosis.