

**BAB IV**  
**HASIL DAN PEMBAHASAN**

**4.1. Hasil**

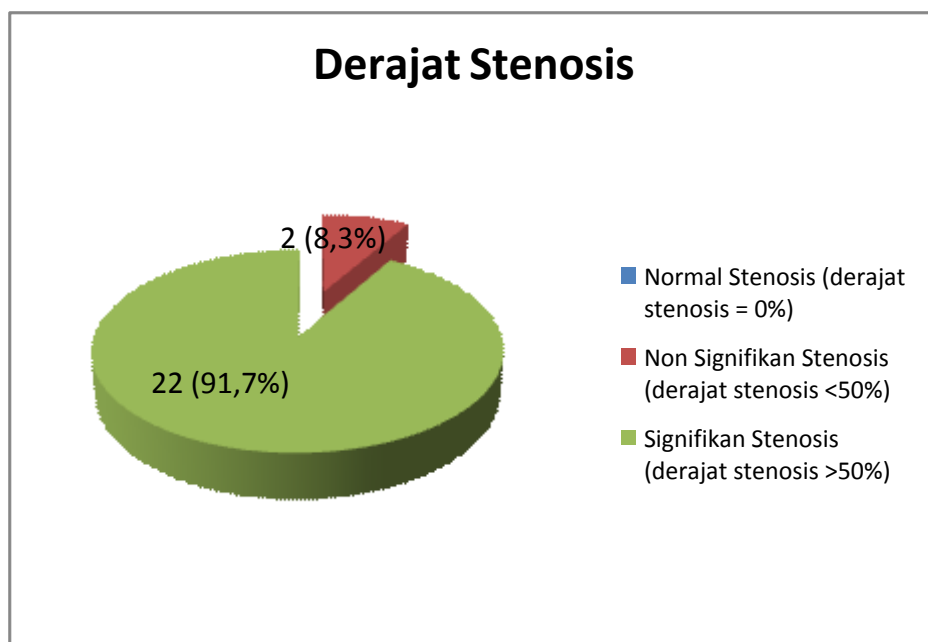
**4.1.1. Karakteristik subyek penelitian**

Dua puluh empat subyek penelitian ini dilakukan secara *consecutive sampling* pada penderita dengan stenosis jantung koroner yang mendapat tindakan angiografi jantung. Karakteristik subyek penelitian ditampilkan sebagai berikut :

Tabel 3. Karakteristik subyek penelitian

<b>Karakteristik</b>	<b>Rerata±SB</b>	<b>Median (min; maks)</b>	<b>n (%)</b>
Umur (tahun)	55,96±7,29	55,5 ( 37; 70 )	24 (100%)
Jenis kelamin			
-Laki-laki			17 (70,8%)
-Wanita			7 (29,2%)
Umur berdasarkan jenis kelamin (tahun):			
-Laki-laki	55,2±7,3	56 ( 37; 65 )	
- Wanita	57,7±7,5	55 ( 49; 70 )	
Viskositas Darah (cP)	5,05±0,72		
C-reactive protein/CRP (mg/L)	3,38±2,45		
Derajat Stenosis (%)		75 (30; 92)	24 (100%)

Karakteristik subyek penelitian berdasarkan tabel di atas adalah usia yang termuda 37 tahun dan tertua 70 tahun. Rerata umur subyek penelitian adalah  $55,96 \pm 7,29$  tahun. Jumlah subyek penelitian adalah 24 orang terdiri dari laki-laki sebanyak 17 orang (70,8%) dan wanita 7 orang (29,2%). Bila umur dijabarkan berdasarkan jenis kelamin akan didapatkan untuk laki-laki usia termuda 37 tahun dan tertua 65 tahun. Subyek wanita didapatkan umur termuda 49 tahun dan tertua 70 tahun. Berdasarkan derajat stenosis ditemukan 2 orang (8,3%) dengan stenosis yang *non* signifikan. Signifikan stenosis didapatkan sebanyak 22 orang (91,7%) dan tidak ditemukan subyek penelitian dengan normal stenosis (0%).



Gambar 5. Distribusi derajat stenosis subyek penelitian

Dilakukan uji normalitas data pada semua data viskositas darah, CRP dan derajat stenosis yang didapat. Diperoleh hasil distribusi normal pada hasil uji normalitas data pada viskositas darah dan CRP, sehingga data CRP dan viskositas darah ditampilkan dalam bentuk  $\text{mean} \pm \text{SB}$ . Distribusi data pada derajat stenosis adalah tidak normal meskipun sudah dilakukan transformasi data, sehingga data yang ditampilkan dalam bentuk median (min ; maks). Uji korelasi yang digunakan adalah uji korelasi *Spearman* untuk menganalisis hubungan data tersebut.

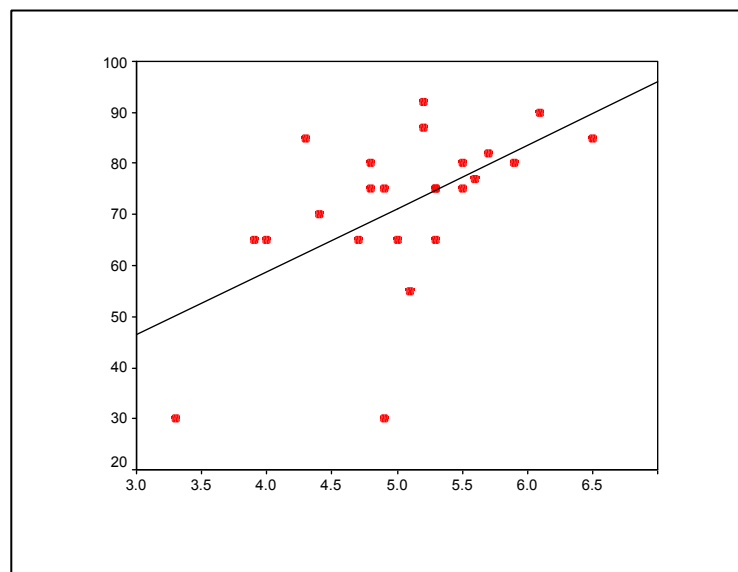
#### 4.1.2. Hubungan viskositas darah dengan derajat stenosis

Hubungan antara viskositas darah dan derajat stenosis setelah dilakukan uji statistik berkorelasi bermakna dengan kekuatan korelasi sedang ( $r = 0,549$ ;  $p = 0,005$ ) dengan arah korelasi positif. Hal ini berarti dengan peningkatan kadar viskositas darah akan semakin berat derajat stenosisnya. Bila dilihat pada grafik *scatter plot* dapat terlihat jelas adanya tren kenaikan antara derajat stenosis dengan viskositas darah.

Tabel 4. Hubungan antara VD dengan derajat stenosis

<b>Derajat Stenosis (%)</b> <b>Median(min;maks)</b>	<b>Viskositas Darah (cP)</b> <b>Rerata<math>\pm</math>SB</b>	<b>r</b>	<b>p</b>
75 (30; 92)	5,05 $\pm$ 0,72	0,549	0,005

Hasil tersebut diatas sejalan dengan penelitian oleh penelitian Kesmarky *et al* (2006), melakukan penelitian hubungan parameter hemorheologi (hematokrit, fibrinogen, viskositas plasma, viskositas darah, *circulatory index* ) dengan keparahan *coronary artery disease* (CAD) yang dibagi dalam 3 grup yaitu *no significant*, *single vessel disease* dan *multivessel disease*. Hasil yang diperoleh semua parameter hemorheologi meningkat secara signifikan dibanding dengan kontrol. Hematokrit dan viskositas darah meningkat secara signifikan di grup *multivessel disease* dibanding dengan grup *no significant* dan *single vessel disease* ( $p < 0,05$ ).<sup>10</sup>



Gambar 6. *Scatter plot* hubungan derajat stenosis dengan viskositas darah (VD)

Hasil yang tidak jauh berbeda pada penelitian Lee BK *et al* (2008), yang meneliti beberapa parameter hemorheologi (viskositas darah, viskositas plasma dan agregasi eritrosit) pada subyek dengan *stable angina* (SA), *unstable angina* (UA) dan *acute myocardial infarct* (AMI). Semua subyek dilakukan angiografi untuk menegakkan diagnosis. Hasil yang diperoleh dibandingkan kontrol menunjukkan peningkatan yang signifikan pada semua grup subyek penelitian ( $p < 0,001$ ) dengan urutan polanya AMI>UA>SA>kontrol. Hal ini menunjukkan adanya hubungan antara abnormalitas hemorheologi dengan keparahan *coronary artery disease* dan dapat menunjukkan evaluasi terapi intervensi untuk menormalkan rheologi darah dapat mengurangi insiden atau progresifitas *coronary artery disease* (CAD).<sup>16</sup>

Hal ini sesuai juga dengan penelitian yang dilakukan oleh Toth A (2014), 121 subyek CAD yang dilakukan pemeriksaan CT scan arteri koronaria, dibagi menjadi 4 grup yaitu grup negatif, non signifikan, *single vessel*, dan *multi vessels*. Hasil yang diperoleh adalah menunjukkan adanya signifikan bermakna kadar hematokrit dan viskositas darah yang lebih tinggi pada semua grup dibandingkan dengan grup negatif.<sup>57</sup>

Viskositas darah memainkan peran penting dalam mengatur aliran mikrovaskular dan perubahan variabel-variabel hemorheologi dapat menyebabkan hiperviskositas, sehingga mendukung terjadinya peristiwa trombotik oklusif.<sup>18</sup> Viskositas darah yang meningkat menyebabkan kondisi aliran darah lambat dan

dapat menyebabkan aliran yang stasis akan memperburuk perfusi miokard sehingga memperluas ukuran infark miokard.<sup>17</sup> Viskositas darah merupakan parameter biologis dasar yang mempengaruhi aliran darah baik di makrosirkulasi maupun mikrosirkulasi. Peningkatan viskositas darah meningkatkan kekuatan *injury* pada dinding sel endotel, sehingga berdampak buruk terhadap fungsi endotel dan berkontribusi terhadap proses inflamasi. Keadaan tersebut juga akan menghambat produksi NO melalui penghambatan sintesis eNOS dan meningkatkan produksi ROS pada sel-sel endotelial dan otot-otot polos vaskuler, sedangkan NO berperan penting dalam regulasi tonus vaskuler juga memiliki anti-inflamasi yang kuat, antiapoptosis, anti mitogenik, dan sifat anti trombotik. Peningkatan viskositas darah ini akan berpengaruh langsung terhadap *wall/ endothelial shear stress* (ESS), sehingga terjadi perubahan tonus vasomotor dan penurunan ESS akibat penurunan aliran darah.<sup>58,59</sup>

Peningkatan viskositas darah juga dapat mendorong terjadinya aterosklerosis dengan cara meningkatnya adhesi platelet ke subendothelium, meningkatkan infiltrasi protein ke dalam dinding arteri, dan mengubah *shear stress* di lokasi atherogenesis.<sup>58,59</sup> Daerah arteri dengan aliran yang tidak terganggu, secara fisiologis pada ESS, sel-sel endotelial akan mengekspresikan berbagai gen ateroprotektif dan menekan beberapa yang pro-aterogenik, yang akhirnya terjadi stabilitas dan ketenangan di daerah tersebut. Sebaliknya, pada daerah dengan aliran rendah dan terjadi aliran yang terganggu, di mana ESS rendah terjadi, maka gen ateroprotektif akan ditekan, sedangkan gen-gen pro-aterogenik muncul, sehingga meningkatkan proses aterosklerotik.<sup>48</sup>

#### 4.1.3. Hubungan CRP dengan derajat stenosis

Hasil korelasi bermakna diperoleh setelah dilakukan uji statistik antara CRP dan stenosis koroner dengan kekuatan sedang ( $r = 0,481$  ;  $p = 0,017$ ) dengan arah korelasi positif. Hal ini berarti bahwa dengan peningkatan kadar CRP akan diikuti semakin berat derajat stenosis. Bila dilihat pada grafik *scatter plot* dapat terlihat jelas adanya tren kenaikan antara derajat stenosis dengan kadar CRP.

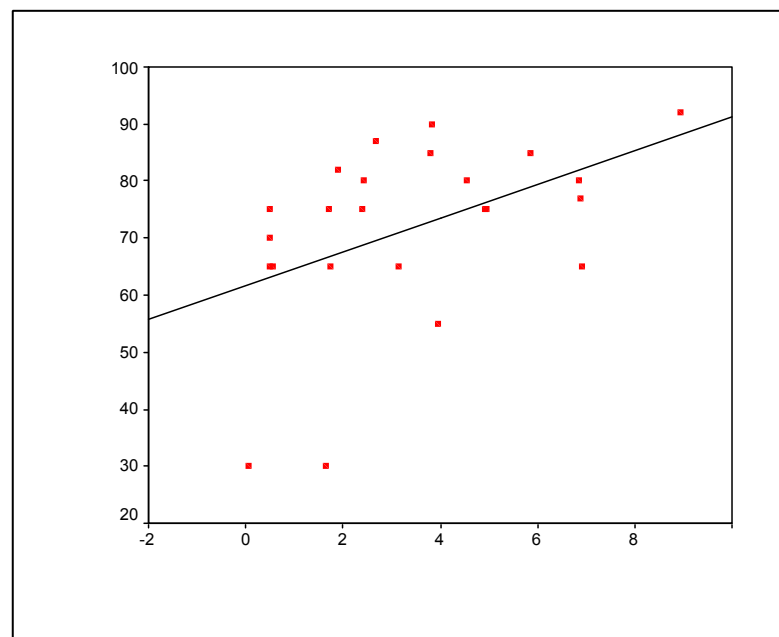
Hasil di atas sejalan dengan penelitian oleh Hasnat et al (2010), dimana hasil CRP menunjukkan hasil signifikan korelasi positif dengan 90 subyek CAD yang diukur menggunakan skor vessel, skor stenosis dan skor extent. Hasil untuk masing-masing skor tersebut adalah  $r=0.7409$ ,  $r=0,6648$  dan  $r=0,6386$ . Kesimpulan yang didapat dari penelitian ini adalah bahwa peningkatan kadar CRP berkaitan sangat erat dengan keparahan dan derajat stenosis CAD. Peningkatan kadar CRP berhubungan dengan kejadian penyakit kardiovaskuler di masa depan dan dapat memprediksi adanya penyakit aterosklerosis koroner.<sup>26</sup>

Tabel 5. Hubungan antara CRP dengan derajat stenosis

<b>Derajat Stenosis (%)</b> <b>Median(min;maks)</b>	<b>CRP (mg/L)</b> <b>Rerata±SB</b>	<b>r</b>	<b>p</b>
75 (30; 92)	3,38±2,45	0,481	0,017

Nyandak et al (2007) juga meneliti hubungan CRP dengan stenosis koroner menggunakan angiografi menghasilkan korelasi positif yaitu  $r=0,316$

$p < 0,04$ ; sedangkan bila CRP dihubungkan dengan skor *extent* angiografi adalah  $r = 0,338$   $p < 0,005$ . Hasil yang diperoleh tersebut diatas, yaitu antara luasnya derajat penyakit arteri koroner dan CRP. Kadar CRP lebih tinggi pada pasien dengan tingkatan derajat stenosis lewat angiografi ini, menunjukkan bahwa tingginya kadar CRP memiliki korelasi dengan beratnya derajat penyakit pada pasien CAD.<sup>25</sup> Penelitian lain oleh Ciccone et al (2014), memperoleh hasil dimana penebalan intima media carotis berhubungan dengan CRP ( $r = 0,44$ ,  $p < 0,01$ ), hal ini menunjukkan bahwa marker inflamasi mempunyai peran terhadap progresifitas aterosklerosis pada subyek *obstructive sleep apnea*.<sup>60</sup> Momiyama et al (2010), Piranfar MA (2014), Masood et al (2011) dan Chun-lin et al (2011), menunjukkan hasil yang mirip, dimana CRP berkorelasi dengan plak stenosis ( $r = 0,579$ ,  $p < 0,05$ ). Hasil yang didapat adalah CRP sebagai salah satu indeks untuk menilai tingkat keparahan PJK dan dapat mencerminkan kegiatan plak pada pasien PJK, dengan demikian, penting untuk diagnosis klinis dan evaluasi risiko pasien PJK.<sup>61,62,63,64</sup>





Gambar 7. *Scatter plot* hubungan derajat stenosis dengan CRP

CRP memainkan peran aktif dalam disfungsi endotel dan pembentukan dan perkembangan plak aterosklerosis di mana telah ditemukan dalam plak aterosklerotik. CRP melakukan *down-regulated* transkripsi *endothelial nitric oxide (NO) synthase (eNOS)* di sel endotel dan eNOS mRNA, sehingga mengakibatkan penurunan pelepasan NO. Penghambatan produksi NO ini memfasilitasi sel endotel apoptosis dan menghambat angiogenesis. Di antara efek proaterogenik lainnya, CRP meregulasi molekul adhesi *intercellular adhesion-molekul 1* (ICAM-1), VCAM-1, dan E-selektin melalui *up-regulated* oleh NF- $\kappa$ B yang terlibat dalam transkripsi inti dari beberapa gen proaterosklerotik dan dapat memfasilitasi perpindahan leukosit oleh rangsangan pelepasan MCP-1. Disamping itu juga *up-regulated angiotensin type-1 reseptor* (AT-1) untuk merangsang migrasi dan proliferasi sel-sel otot polos pembuluh darah, pembentukan neointimal, dan produksi ROS. CRP juga menghambat kelangsungan hidup *bone marrow-derived endothelial progenitor cell*, diferensiasi, mengganggu pemeliharaan integritas vaskular. Mekanisme lain di mana CRP berpartisipasi aktif dalam pembentukan ateroma yaitu memfasilitasi lewat opsonisasi LDL oleh makrofag yang kemudian menjadi *foam-cell*. Disamping itu CRP juga mengaktifkan komplemen terutama C3 yang ditemukan dalam lesi aterosklerotik dan terlibat dalam inisiasi dan progresifitas plak aterosklerosis. CRP juga menginduksi produksi endotelin-1 sebagai vasokonstriktor endogen dan mediator disfungsi endotel, aktivasi leukosit dan

trombosit serta proliferasi seluler. Akhirnya CRP merangsang produksi IL-6 di pembuluh darah, hal ini sangat penting karena IL-6 terlibat dalam umpan balik positif untuk merangsang CRP yang diproduksi oleh hati.<sup>55</sup>

#### **4.2 Keterbatasan penelitian**

Keterbatasan penelitian ini adalah tidak diperiksanya komponen-komponen yang dapat berpengaruh, yaitu antara lain , petanda disfungsi endotel seperti NO, endotelin atau yang lainnya.

## **BAB V**

### **SIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1. Simpulan**

1. Terdapat hubungan positif sedang antara viskositas darah dengan derajat stenosis jantung koroner.
2. Terdapat hubungan positif sedang antara CRP dengan derajat stenosis jantung koroner

#### **5.2. Saran**

1. Faktor-faktor yang dominan berpengaruh seperti petanda disfungsi endotel (seperti NO, endotelin atau yang lainnya) perlu dilakukan pemeriksaan bila penelitian ini akan dilanjutkan.
2. Penelitian ini dapat dilanjutkan untuk mengetahui sejauh mana viskositas darah dan CRP berpengaruh terhadap stenosis koroner.