

INDONESIAN JOURNAL OF
**CLINICAL PATHOLOGY AND
MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

**Susunan Pengelola Jurnal Ilmiah Patologi Klinik Indonesia
(*Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*)**
Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia Masa Bakti 2013–2016
(surat keputusan pengurus pusat PDSPATKLIN Nomor 008/PP-PATKLIN/III/2014)

Pelindung:

Ketua Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia

Ketua:

Puspa Wardhani

Wakil Ketua:

Maimun Zulhaidah Arthamin

Sekretaris:

Dian Wahyu Utami

Bendahara:

Bastiana Bermawi

Anggota:

Osman D. Sianipar

Penelaah Ahli:

Riadi Wirawan, AAG. Sudewa, Rustadi Sosrosuhardjo, Rahayuningsih Dharma, Mansyur Arif

Penelaah Pelaksana:

Prihatini, July Kumalawati, Ida Parwati, Tahono, FM. Judajana, Krisnowati, Nurhayana Sennang Andi Nanggung, Aryati, Purwanto AP, Jusak Nugraha, Sidarti Soehita, Maimun Zulhaidah Arthamin, Endang Retnowati, Noormartany, Edi Widjajanto, Budi Mulyono, Adi Koesoema Aman, Uleng Bahrin, Ninik Sukartini, Kusworini Handono, JB. Soeparyatmo, M. Yolanda Probahoosodo, Rismawati Yaswir

Berlangganan:

3 kali terbit per tahun

Anggota dan anggota muda PDSPATKLIN mulai Tahun 2011 gratis setelah melunasi iuran

Bukan Anggota PDSPATKLIN: Rp 175.000,-/tahun

Uang dikirim ke alamat:

Bastiana Bermawi dr, SpPK

Bank Mandiri KCP SBY PDAM No AC: 142-00-1079020-1

Alamat Redaksi:

d/a Laboratorium Patologi Klinik RSUD Dr. Soetomo Jl. Mayjend. Prof. Dr Moestopo 6–8 Surabaya.
Telp/Fax. (031) 5042113, 085-733220600 E-mail: majalah.ijcp@yahoo.com

Akreditasi No. 66/DIKTI/KEP/2011

INDONESIAN JOURNAL OF
**CLINICAL PATHOLOGY AND
 MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

DAFTAR ISI

PENELITIAN

Perbedaan Kolagen IV di Kerusakan Hati dan Infeksi Hepatitis C di Pasien Talasemia dengan Kelebihan Zat Besi (<i>Diferrence of Collagen IV in Liver Damage and Hepatitis C Infection in Iron Overload Thalassemia Patients</i>) Nuri Dyah Indrasari, Ina Susianti Timan, Pustika Amalia	1-8
Pemeriksaan Tingkat sdLDL Serum Sebagai Petanda Diagnostik Stenosis Koroner (<i>Serum sdLDL Level as A Diagnostic Marker of Coronary Stenosis</i>) Indranila K. Samsuria, Laily Adninta	9-15
Hubungan <i>Glycated</i> Albumin dengan Angka Banding Kolesterol LDL/HDL di Diabetes Melitus Tipe 2 (<i>Association of Glycated Albumin with LDL/HDL Cholesterol Ratio in Type 2 Diabetics</i>) Tiwik Eriskawati, Tahono, M.I. Diah. P	16-21
Deteksi <i>Clostridium Difficile</i> Toksigenik Menggunakan Uji Cepat Toksin dan <i>Real Time Polymerase Chain Reaction</i> (<i>Toxigenic Clostridium Difficile Detection Using Toxin Rapid Test and Real Time Polymerase Chain Reaction</i>) Ika Yasma Yanti, Dalima Ari Wahono Astrawinata	22-26
Kloning dan Overekspresi Protein P24-Gag HIV (<i>Cloning and Overexpression P24-Gag of HIV</i>) Efrida, Andani Eka Putra	27-33
Analisis Kadar Serum Feritin di Karsinoma Payudara (<i>Analysis of Feritin Levels in Carcinoma Mammae</i>) Sriwati Atjo, Uleng Bahrun, Hardjoeno	34-37
<i>Turnaround Time</i> Uji Cocok Serasi di Pelayanan Bank Darah (<i>Turnaround Time Cross Match in the Blood Bank</i>) Glent Nurtanio, Rachmawati Muhiddin, Mansyur Arif	38-41
Fc γ II (CD32) Monosit di Infeksi Dengue Primer dan Sekunder { <i>FcγRII (CD32) Monocytes in Primary and Secondary Dengue Infection</i> }	42-47
Kesahihan Pemeriksaan <i>Complex Specific Cocktail Antigen</i> Tb (Esat-6, Cfp-10, Mpt-64) Metode Cepat <i>Immuno-chromatography</i> pada Cairan Serebrospinal Pasien Meningitis Tuberkulosis { <i>Validity of Rapid Immuno-chromatography Complex Specific Cocktail Antigen Tb (Esat-6, Cfp-10, Mpt-64) Using Cerebrospinal Fluid of Tuberculous Meningitis Patient</i> }	48-54
Livia Noviani, Ida Parwati, Ganiem AR, Turbawati DK	48-54

Kenasaban Kadar 8-Hydroxy-2-Deoxyguanosine (8-OHdG) Serum dengan Derajat Defisit Neurologis pada Strok Iskemik { <i>Correlation of Serum 8-Hydroxy-2-Deoxyguanosine (8-OHdG) with Neurological Deficits in Ischemic Stroke</i> }	
Liza, Ida Parwati, Andi Basuki Prima Birawa, Sylvia Rachmayati	55–59
LDL Teroksidasi dan Kepadatan Mineral Tulang (<i>Oxidized LDL Cholesterol and Bone Mineral Density</i>)	
Sheila Febriana, Yurdiansyah, Siti Rafiah, Ruland DN Pakasi, Uleng Bahrun	60–64
Perbedaan Kadar <i>Prolylcarboxypeptidase</i> di Pasien Sindrom Koroner Akut dengan Pasien Angina Stabil (<i>The Difference of Prolylcarboxypeptidase Level in Acute Coronary Syndrom and Stable Angina Patient</i>)	
Maenaka Smaratungga, Rita C, Indrati AR, Martha JW	65–71
Analisis Feritin dan AST to Platelet Ratio Index sebagai Petanda Derajat Fibrosis Penyakit Hati Kronis (<i>Analysis Ferritin and AST to Platelet Ratio Index As A Marker Degree of Fibrosis Chronic Liver Disease</i>)	
Yulianti Yasin, Uleng Bahrun, Ibrahim Abdul Samad	72–76
Neopterin dan Peroksida Serum Sebagai Petanda Makrofag Teraktivasi pada Tuberkulosis Paru Aktif dan Individu Berkebahayaan Tinggi (<i>Serum Neopterin and Peroxide As Marker of Activated Macrophages on Active Pulmonary Tuberculosis and Individuals at High Risk</i>)	
I Nyoman Wande, Ni Made Linawati, I Made Bagiada, IWP Sutirta Yasa, AAN. Subawa	77–81
Indeks Aterogenik Plasma di Penyakit Diabetes Melitus Tipe 2 (<i>Atherogenic Index of Plasma in Type 2 Diabetes Mellitus</i>)	
Amarensi M Betaubun, Nurahmi, Uleng Bahrun, Ruland Pakasi	82–86
Nitrit Oksida dan Volume Edema Otak pada Strok Perdarahan dalam Otak dengan Polimorfisme G894T (<i>Nitrit Oxide and Cerebral Edema Volume in Intracerebral Hemorrhagic Strok with G894T Polymorphism</i>)	
Iskandar Zakaria, Arif Faisal, Sri Sutarni, Ahmad Hamim Sadewa, Imran	87–91
TELAAH PUSTAKA	
Fungsi dan Pemeriksaan Limfosit T $\gamma\delta$ (<i>Functions and Examination of $\gamma\delta T$ lymphocytes</i>)	
Yulia Nadar Indrasari, Jusak Nugraha	92–98
LAPORAN KASUS	
Mieloma Multipel Nonsecretory (<i>Nonsecretory Multiple Myeloma</i>)	
Maimun Zulhaidah Arthamin, Nyi R. Wahidah, Boy A. Sihite	99–103
INFORMASI LABORATORIUM MEDIK TERBARU.....	104

Ucapan terimakasih kepada penyunting Vol 22 No. 1 November 2015

Purwanto AP, AAG. Sudewa, Rismawati Yaswir, July Kumalawati, Sidarti Soehita, Ninik Sukartini,
Maimun Z. Arthamin, Rustadi Sosrosuhardjo, Tahono, Prihatini, Jusak Nugraha, Aryati,
Kusworini Handono, Endang Retnowati, Edy Widjajanto, FM. Judajana

PERBEDAAN KADAR PROLYLCARBOXYPEPTIDASE DI PASIEN SINDROM KORONER AKUT DENGAN PASIEN ANGINA STABIL

(The Difference of Prolylcarboxypeptidase Level in Acute Coronary Syndrom and Stable Angina Patient)

Maenaka Smaratungga¹, Rita C¹, Indrati AR¹, Martha JW²

ABSTRACT

Coronary arterial disease (CAD) is the main cause of mortality across many countries throughout the world. Formation of atherosclerosis plaque is the early cause for cardiovascular dysfunction in CAD. Detecting of atherosclerosis plaque instability is very important to predict the risk of acute coronary syndrome (ACS). Various biomarkers have been studied to find the good marker for detecting atherosclerosis and its instability, but until now there is no biomarker meet the requirements to be used in routine clinical tests. Prolylcarboxypeptidase (PRCP) is the alternative parameter in the detection of atherosclerosis, assessing the degree of its plaque and instability in CAD patients. The benefits of PRCP level test in serum, compared to angiography that is currently used in the detection of atherosclerosis plaque is that this test is non-invasive, provides quantitative level information, able to estimate the instability of the plaque and the fact that it is a laboratorial test that can be performed in hospitals with less advance facilities. The aim of this study is to know the different PRCP level between ACS and stable angina patients by determination. This study was held in the period between March–May 2014, in Rumah Sakit dr. Hasan Sadikin Bandung. The subjects were selected on the basis of consecutive sampling on patients that are presented in the Emergency Departement and Cardiovascular Clinic. From 88 patients consisted of 44 patients with ACS and 44 patients with stable angina, were tested for PRCP level in the serum using the ELISA sandwich method. This study was carried out by observational design with cross sectional method. The statistical analysis uses the Saphiro Wilk data normality test, Mann Whitney test and Kruskal Wallis test. There was no characteristic difference between the two groups. This research identified significant difference of PRCP level between the ACS group and stable angina ($P=0.005$). Prolylcarboxy peptidase level in the ACS group ($156,3 \times 10^2$ pg/mL) is higher compared to the stable angina ($143,8 \times 10^2$ pg/mL). PRCP level test hopefully can be recommended as one of the laboratorycal parameter in measuring the degree and instability of atherosclerosis plaque, in the absence of angiography or intravascular ultrasonography test facility.

Key words: Prolylcarboxypeptidase, prolylcarboxypeptidase, coronary arterial disease, atherosclerosis

ABSTRAK

Penyakit Arteri Koroner (PAK) merupakan penyebab tersering kematian di berbagai negara di dunia. Aterosklerosis yang terbentuk merupakan awal penyebab gangguan kardiovaskular di PAK. Mendeteksi instabilitas plak aterosklerosis sangat penting untuk meramalkan bahaya Sindrom Koroner Akut (SKA). Berbagai biomarker telah diteliti untuk mencari petanda aterosklerosis dan instabilitasnya, tetapi hingga saat ini belum ada yang dikatakan memenuhi syarat untuk digunakan dalam pemeriksaan klinis rutin. Pemeriksaan tingkat Prolylcarboxypeptidase (PRCP) merupakan pemeriksaan pilihan sebagai petanda aterosklerosis. Di samping itu berat atau ringannya serta kerapuhan plak aterosklerosis dinilai di pasien PAK. Keuntungan pemeriksaan tingkat PRCP di serum ini jika dibandingkan dengan angiografi yang saat ini digunakan untuk mendeteksi plak aterosklerosis yaitu pemeriksaan ini bersifat memberikan gambaran berupa kuantitatif plak, dapat memperkirakan kerapuhannya, serta merupakan pemeriksaan laboratoris yang dapat dilakukan di rumah sakit yang tidak memiliki sarana canggih. Penelitian ini adalah untuk mengetahui perbedaan tingkat PRCP antara pasien SKA dan angina stabil secara mengukur dan menilainya. Penelitian dilakukan antara bulan Maret–Mei 2014 di Rumah Sakit dr. Hasan Sadikin Bandung. Subjek penelitian diambil secara pengambilan berurutan yang datang ke Instalasi Gawat Darurat dan Poliklinik Jantung. Sebanyak 88 orang, yang terdiri dari 44 orang pasien SKA dan 44 orang yang mengidap angina stabil yang datang memeriksakan tingkat PRCP dalam serum dengan metode sandwich ELISA. Bentuk penelitian adalah pengamatan dengan rancangan kajian potong lintang. Analisis statistik menggunakan uji normalitas data Saphiro Wilk, uji Mann Whitney dan Kruskal Wallis. Ciri antara kedua kelompok tidak ada perbedaan. Pada penelitian ini diperoleh perbedaan bermakna tingkat PRCP antara kelompok SKA dan angina stabil ($P=0,005$). Tingkat PRCP di kelompok SKA ($156,3 \times 10^2$ pg/mL) lebih tinggi dibandingkan dengan yang angina stabil ($143,8 \times 10^2$ pg/mL). Pemeriksaan tingkat PRCP diharapkan dapat disarankan sebagai salah satu tolok ukur laboratoris untuk mengukur berat ringan serta instabilitas plak aterosklerosis jika tidak terdapat sarana pemeriksaan angiografi atau intravascular ultrasonography.

Kata kunci: Prolylcarboxypeptidase, prolylcarboxypeptidase, penyakit arteri koroner, aterosklerosis

¹ Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran Bandung. E-mail: maenakapratama@gmail.com

² Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran Bandung

PENDAHULUAN

Penyakit Arteri Koroner (PAK) atau *Coronary Arterial Disease* (CAD) disebut juga penyakit aterosklerosis jantung merupakan penyebab tersering kematian di berbagai negara di dunia. Kejadian PAK di negara sedang berkembang semakin meningkat saat ini.¹ Di Indonesia belum ada data epidemiologis PAK yang pasti, tetapi dengan pola hidup yang berubah dan faktor bahaya yang meningkat, maka diperkirakan angka kejadian PAK ini akan menanjak dengan tajam. Di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Hasan Sadikin Bandung terdapat peningkatan jumlah pasien dengan Sindrom Koroner Akut (SKA) yang datang ke Instalasi Gawat Darurat sebanyak 349 pengidap pada tahun 2009 menjadi 355 orang pada tahun 2010. Angka tersebut meningkat pada tahun 2012 menjadi 512 pasien dan semakin menanjak pada tahun 2013 menjadi 692 orang.²

Aterosklerosis merupakan dasar patofisiologi PAK. Aterosklerosis adalah kondisi inflamasi kronis yang timbul dan perjalanan penyakitnya melibatkan lipid, komponen dinding vaskular, sistem imun dan trombosis.^{3,4} Aterosklerosis dimulai dengan pengambilan partikel *Low Density Lipoprotein* (LDL) yang teroksidasi oleh makrofag melalui *scavenger receptor*. Kemudian diikuti dengan terbentuknya plak dan gangguan stabilitasnya, inflamasi dan terbentuknya trombus merupakan mekanisme PAK. Gabungan antara ketebalan lapisan sumbatan dan ketebalan ateroma dapat memberikan gambaran klinis berbeda.⁴ Plak stabil merupakan bentuk fibrosa yang berbentuk jenis padat atau yang dengan sedikit lipid ekstrasel atau sama sekali tidak ada di bagian inti. Plak jenis ini ditemukan di pasien angina stabil. *Vulnerable plaque* atau plak tidak stabil memiliki bagian inti lipid tebal dengan lapisan sumbatan fibrosa yang tipis atau sama sekali tidak ada. Plak jenis inilah yang ditemukan di pasien SKA dan menyebabkan trombosis.⁵

Berbagai biomarker telah diteliti untuk mencari petanda aterosklerosis dan instabilitasnya, tetapi hingga saat ini belum ada yang dikatakan memenuhi syarat untuk digunakan dalam pemeriksaan klinis rutin. *Prolylcarboxypeptidase* (PRCP) atau dikenal pula dengan nama *Angiotensinase C* yaitu enzim *serine protease* yang dikatakan dapat berguna sebagai petanda aterosklerosis. Enzim ini banyak diekspresikan di sel endotel vaskular dan ginjal yang bertanggung jawab terhadap pengaturan tekanan darah dan fungsi kardiovaskular. Enzim ini memiliki pengaruh terhadap hormon neuronal dan non-neuronal, mengatur fungsi sel, seperti: proliferasi dan otofagi, serta mengatur homeostasis vaskular. Di samping itu memiliki peran di aliran dan tekanan darah, serta mengatur rangsangan makan dan kegemukan.^{6,7}

Prolylcarboxypeptidase merupakan enzim yang bersifat baik untuk tubuh karena memiliki pengaruh pelindung jantung. Enzim ini dapat memetabolisme Angiotensin II (Ang II) yang bersifat vasokonstriktor menjadi Angiotensin 1-7 (Ang 1-7) dan vasodilator, merangsang pembentukan. Di samping itu juga melepaskan dua macam vasodilator yaitu: prostaglandin dan nitrik oksida.⁶ Dalam kondisi Ang II yang meningkat di aterosklerosis, maka pembentukan PRCP akan ditingkatkan untuk memperkirakan kondisi ini. Kejadian aterosklerosis juga dapat menyebabkan peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS). Peningkatan ROS selain dapat menyebabkan vasokonstriksi juga dapat menyebabkan agregasi trombosit. Mekanisme untuk menghadapi kondisi ini yaitu dengan meningkatkan pembuatan PRCP, karena fungsinya yang lain juga dapat mengubah prekalkrein menjadi kalikrein.⁸

Prolylcarboxypeptidase dikatakan berhubungan dengan pembentukan plak di pembuluh darah dan ketebalan dinding jantung. Enzim ini dikatakan mungkin dapat berguna sebagai petanda gangguan fungsi endotel. Tingkat PRCP dalam darah dapat berguna untuk memantau aterosklerosis dan kondisi jantung secara tidak langsung.⁷ Penelitian oleh Xu dkk.⁷ pada tahun 2012 adalah kajian yang pertama kali membahas bahwa PRCP selain berhubungan dengan kegemukan dan penyakit diabetes melitus, juga terkait dengan pembentukan plak di pembuluh darah dan ketebalan dinding jantung. Hasil meneliti ini juga menyebutkan ada peningkatan PRCP yang bermakna di pasien dengan plak di arteri karotis. Di samping itu PRCP berhubungan secara bermakna dengan ketebalan tunika intima media arteri brakialis dan ada hubungan bermakna antara PRCP dengan ketebalan dinding posterior dan ketebalan relatif dinding jantung. Hasil meneliti tersebut menunjukkan, bahwa enzim ini mungkin dapat berguna sebagai petanda gangguan fungsi endotel.⁹ Enzim ini memiliki fungsi penting dalam memetabolisme Ang II yang bersifat vasokonstriktor menjadi Ang 1-7 yang bersifat vasodilator. Ang II yang meningkat pada aterosklerosis dan menyebabkan pembentukan PRCP ditingkatkan oleh tubuh untuk memperkirakan kondisi ini.⁸

Peran PRCP lainnya yang sampai saat ini masih diteliti adalah terkait daya pengaturan angiogenesis baik secara *in vivo* maupun *in vitro*.⁹ Angiogenesis dikatakan berperan dalam instabilitas plak aterosklerosis dan merupakan penyebab utama perdarahan intraplak di plak yang tidak stabil, sehingga mudah mengalami ruptur.¹⁰ Pemeriksaan untuk melihat instabilitas plak aterosklerosis yang saat ini dapat digunakan, yaitu dengan pemeriksaan angiografi, *intravascular ultrasonography* (IVUS) dan

Optical Coherence Tomography (OCT).^{11,12} Pemeriksaan tersebut cukup canggih dan belum tentu tersedia di semua rumah sakit. Berdasarkan teori, PRCP kemungkinan dapat dijadikan petanda instabilitas plak aterosklerosis secara tidak langsung yang lebih sederhana dan mudah diterapkan di rumah sakit tanpa sarana yang canggih.

Penelitian mengenai peran PRCP dalam aterosklerosis belum pernah diterbitkan di Indonesia. Berdasarkan uraian tersebut serta diperkuat dengan kenyataan bahwa penelitian mengenai PRCP di Indonesia belum ada, maka para peneliti ini tertarik untuk mengetahui peran PRCP pada aterosklerosis melalui pengukuran tingkat PRCP secara tidak langsung, yaitu mengukur tingkatannya dalam serum pasien SKA dibandingkan dengan tingkat PRCP serum pasien angina stabil dengan menggunakan metode *Sandwich Enzyme Linked Immunoassay* (ELISA). Pemeriksaan laboratoris dengan cara ini bersifat tidak menyakitkan dan dapat dilakukan di rumah sakit yang tidak memiliki sarana pemeriksaan yang canggih.

Aterosklerosis yang terjadi di SKA lebih berat serta plak yang terbentuk bersifat rawan, sedangkan di angina stabil aterosklerosis terjadi lebih ringan dan memiliki plak yang stabil. Penatalaksanaan pasien angina stabil dengan SKA sangat berbeda, sehingga sangatlah penting untuk membandingkan tingkat PRCP kedua kelompok tersebut. *Prolylcarboxypeptidase* dikatakan memiliki peran dalam aterosklerosis dan berhubungan dengan berat atau ringannya aterosklerosis, serta instabilitas plaknya, apabila didapatkan hasil berbeda bermakna di antara kedua kelompok tersebut yang menunjukkan tingkat PRCP lebih tinggi secara bermakna di pasien SKA.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui perbedaan tingkat *Prolylcarboxy-peptidase* antara pasien yang memiliki SKA dan pasien angina stabil dengan mengukur dan menilainya.

METODE

Subjek penelitian adalah pasien angina stabil dan SKA dewasa yang datang ke Instalasi Gawat Darurat dan Poliklinik Jantung RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung pada antara bulan Maret 2014–Mei 2014. Bahan pemeriksaan berupa serum yang diambil dari darah vena. Serum yang sudah dipisahkan kemudian disimpan pada suhu -80°C sampai diperoleh jumlah sampel yang ditentukan untuk selanjutnya diperiksa tingkat PRCP dalam serum dengan metode *sandwich* ELISA.

Bentuk penelitian adalah pengamatan dengan rancangan kajian potong lintang. Subjek penelitian diambil secara berurutan. Terdapat berbagai kondisi

klinis yang dapat menyebabkan peningkatan tingkat PRCP. Untuk menghilangkan bias peningkatan tingkat PRCP yang disebabkan oleh kondisi lain selain aterosklerosis digunakan rancangan sejajar dengan ragam penyalarsan. Teknik pengumpulan subjek penelitian ini ialah dengan mencari yang berciri klinis sama untuk setiap kelompok, hingga jumlahnya terpenuhi. Data yang terkumpul diolah dengan program SPSS dengan kemaknaan hasil uji statistik ditentukan dengan nilai $p < 0,05$. Analisis statistik dimulai dengan uji normalitas data menggunakan Uji *Saphiro-Wilk*. Analisis statistik terkait tolok ukur dengan uji t-independen yang akan digunakan bila data bersebaran normal, sedangkan bila data tidak demikian, maka digunakan analisis nonparametrik menggunakan uji Mann Whitney atau *Kruskal Wallis*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sebanyak 88 orang subjek penelitian berhasil diambil selama kurun waktu tersebut yang terdiri dari 44 orang pasien SKA dan 44 orang pengidap angina stabil. Seluruh subjek penelitian diukur tingkat PRCP dalam serumnya.

Berdasarkan Tabel 1 antara kedua kelompok menurut: jenis kelamin, usia subjek peneliti, riwayat merokok, tekanan darah, kadar glukosa darah sewaktu, BMI, kadar kolesterol total, HDL, LDL, trigliserida tidak terdapat perbedaan bermakna antara kelompok SKA dan angina stabil.

Berdasarkan hasil uji statistik tersebut ditunjukkan bahwa ciri subjek penelitian tersebut adalah homogen, sehingga dapat dianalisis lebih lanjut.

Tingkat PRCP subjek penelitian dapat dilihat di Tabel 1. Di tabel tersebut terlihat bahwa tingkat PRCP berbeda bermakna antara kelompok SKA dan angina stabil. Tingkat PRCP di kelompok SKA lebih tinggi secara bermakna dibandingkan dengan kelompok angina stabil.

Tabel 2 dan 3 memperlihatkan tingkat PRCP berdasarkan kelompok faktor bahaya yang mempengaruhinya. Di tabel ini dapat dilihat median tingkat PRCP dari kelompok SKA dan angina stabil berdasarkan faktor bahaya yang terbagi seperti dalam tabel tersebut tidak berbeda bermakna. Pemeriksaan tingkat PRCP merupakan penunjang yang dapat diukur secara kuantitatif, bersifat sesuai tujuan, dapat digunakan untuk membantu menilai berat atau ringannya aterosklerosis dan instabilitas plaknya di pasien PAK. Sejauh penelusuran kepustakaan yang sudah dilakukan oleh para peneliti, kajian mengenai tingkat PRCP di pasien PAK belum pernah dilakukan di Indonesia, akan tetapi hal ini belum dapat dikatakan mewakili jumlah pengidap di Indonesia. Jumlah

Tabel 1. Data ciri subjek penelitian

	SKA (n=44)	Angina stabil (n=44)	Kemaknaan (P)
Jenis kelamin			0,597 ^a
Laki-laki n(%)	34 (77,3)	36 (81,8)	
Perempuan n(%)	10 (22,7)	8 (18,2)	
Usia (tahun)			0,079 ^b
Rerata±SB	58,0±9,1	61,4±8,9	
Min-maks	42–75	40–79	
Merokok, n(%)	30 (68,2)	35 (79,5)	0,225 ^a
Tekanan darah			0,417 ^b
Sistolik (mmHg)			
Rerata	149,3	145,7	
Min-maks	100–200	100–180	
Diastolik (mmHg)			0,778 ^b
Rerata	94,7	94,1	
Min-maks	70–110	70–110	
Glukosa darah sewaktu (g/dL)			0,053 ^c
Median	128	118	
Min-maks	100–477	80–360	
IMT (kg/m ²)			0,562 ^c
Median	25,9	25,0	
Min-maks	20,8–38,5	21,1–32,4	
Profil lipid			0,057 ^c
Kolesterol jumlah keseluruhan (mg/dL)			
Median	208	196	
Min-maks	150–310	106–297	
HDL (mg/dL)			0,356 ^b
Rerata±SB	50	52	
Min-maks	26–70	26–95	
LDL (mg/dL)			0,111 ^c
Median	137	125	
Min-maks	64–225	36–215	
Trigliserida (mg/dL)			0,089 ^c
Median	148	132	
Min-maks	36–340	51–312	

Keterangan:

a: Uji Chi Kuadrat, b: Uji t-independen, c: Uji Mann Whitney, IMT: Indeks Masa Tubuh, HDL: High Density Lipoprotein, LDL: Low Density Lipoprotein, DM: Diabetes Melitus

pengidap yang digunakan dalam penelitian ini sangat terbatas, sehingga diharapkan kajian ini dapat menjadikan yang mengawali penunjukkan kegunaan tingkat PRCP sebagai petanda untuk menilai berat atau ringannya serta kerapuhan plak aterosklerosis.

Data di Tabel 1 menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna antara kedua kelompok karena berdasarkan data epidemiologis di PAK, baik pasien SKA maupun angina stabil lebih sering ditemukan di jenis kelamin laki-laki dibandingkan dengan yang perempuan. Jenis kelamin merupakan salah satu faktor penentu bahaya PAK yang tidak dapat dimodifikasi. Hasil meneliti ini sesuai dengan kajian yang pernah dilakukan oleh Jousilahti dkk.¹³ dan Yagi dkk.¹⁴ yang memperlihatkan hasil bahwa PAK lebih sering terjadi di laki-laki dan disebutkan pula, bahwa merokok merupakan faktor bahaya yang

menentukan bagi pasien SKA. Perbedaan bermakna tidak ditemukan berdasarkan usia di kedua kelompok yang sesuai dengan teori menurut AHA. Yaitu kelompok yang berusia berkebahayaan untuk PAK baik SKA maupun angina stabil adalah >45 tahun untuk laki-laki dan >55 tahun untuk perempuan.¹⁵

Hasil meneliti ini didapatkan lewat uji statistik Mann Whitney. Di Tabel 2 ditunjukkan terdapat perbedaan bermakna ($P=0,005$) tingkat PRCP antara kelompok SKA dan angina stabil. Tingkat PRCP di kelompok SKA lebih tinggi daripada yang mengidap angina stabil. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Xu dkk.⁷ pada tahun 2012 yang mendapatkan bahwa tingkat PRCP di pasien SKA lebih tinggi jika dibandingkan dengan orang sehat yang memiliki tingkat rerata 129×10^2 pg/dL.

Peningkatan tingkat PRCP didapatkan di pasien PAK yang merupakan subjek penelitian ini. Peningkatan tingkat PRCP di pasien PAK merupakan akibat plak aterosklerosis terbentuk. Peningkatan PRCP ini terjadi sebagai respons terhadap kejadian gangguan fungsi endotel. Faktor bahaya di PAK dapat menyebabkan peningkatan Ang II. Peningkatan Ang II akan merangsang peningkatan ROS menyebabkan LDL teroksidasi, sehingga terbentuk plak aterosklerosis. Dalam kondisi Ang II yang meningkat ini, maka pembentukan PRCP akan ditingkatkan agar keseimbangan kondisi homeostasis pembuluh darah tetap terjaga.^{8,16} Di sinilah PRCP sebagai enzim pelindung jantung berperan. Enzim ini akan memetabolisme Ang II menjadi Ang 1-7 agar pembuluh darah bervasodilatasi. *Reactive oxygen species* yang meningkat pada aterosklerosis selain menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah juga menyebabkan agregasi trombosit. Fungsi PRCP juga memegang peran penting dalam kondisi mengubah prekalkrein menjadi kalikrein. Kalikrein akan memecah HMWK dan melepaskan bradikinin, yang akan menyebabkan tPA dilepaskan dan kemudian mengubah plasminogen menjadi plasmin, sehingga menghambat agregasi trombosit.⁸

Hasil meneliti ini menunjukkan tingkat PRCP terendah dari kedua kelompok penelitian jauh lebih rendah jika dibandingkan dengan tingkat PRCP orang sehat berdasarkan penelitian oleh Xu dkk.⁷ Tingkat PRCP yang didapatkan yang jauh lebih rendah di beberapa subjek penelitian ini dapat disebabkan oleh beberapa hal. Pada penelitian oleh Xu⁷ adalah umur 27 tahun didapatkan di usia rerata kelompok pembanding, sedangkan di kajian ini usia rerata kelompok SKA adalah 58 tahun dan angina stabil adalah 61 tahun. Pertambahan usia dapat menyebabkan penurunan fungsi sel termasuk terkait endotel, sehingga dapat menyebabkan kemampuan pembuatan PRCP menurun. Faktor kedua yang mungkin sangat mempengaruhi

Tabel 2. Perbedaan tingkat PRCP antara kelompok SKA dan angina stabil

Tingkat PRCP (x 10 ² pg/mL)	Kelompok penelitian		Zm-w	Nilai P
	SKA (n=44)	Angina stabil (n=44)		
Median	156,3	143,8	-2,821	0,005
Min-maks	64,0–268,7	59,4–176,8		

Keterangan:

Analisis statistik uji Mann Whitney ($P < 0,05$), PRCP: Prolylcarboxypeptidase, SKA: Sindrom Koroner Akut

Tabel 3. Tingkat PRCP berdasarkan faktor bahaya yang mempengaruhi PRCP kelompok SKA

Tingkat PRCP (x 10 ² pg/mL)	SKA					Zx2K-W	Nilai P
	Hipertensi (n=27)	DM (n=6)	Hipertensi +DM (n=8)	Gejala metabolik (n=11)	Tanpa faktor kebahayaan (n=3)		
Median	154,2	142,9	161,8	161,6	151,1	3,384	0,336
Min-maks	64–268,7	131,5–206,2	156–206,2	131,5–206,2	71,8–178		

Keterangan:

$Z_{x^2_{k-w}}$ = Uji *Kruskal Wallis* ($P < 0,05$ = berbeda bermakna), PRCP: Prolylcarboxypeptidase, SKA: Sindrom Koroner Akut, DM: Diabetes Melitus.

sekresi PRCP di subjek penelitian adalah penggunaan obat oral untuk menstabilkan plak aterosklerosis.

Berbagai penelitian telah membuktikan bahwa penggunaan *Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors* (ACEIs) menurunkan kemajuan plak aterosklerosis, angka kejadian serangan jantung dan penurunan angka kematian.^{17–19} *Angiotensin-converting enzyme inhibitors* akan meningkatkan stabilitas plak aterosklerosis dengan cara memperbaiki vasodilatasi endotel di pasien PAK. Obat ini akan meningkatkan tingkat bradikinin dan menurunkan yang terkait Ang II, sehingga pelepasan vasodilator endotel terangsang seperti Nitrit Oksida (NO) dan prostasiklin, serta menghambat aktivitas *Endothelial Nitric Oxide Synthase* (eNOS).²⁰

Jenis obat oral lainnya yang mungkin dapat mempengaruhi sekresi PRCP yaitu: statin. Statin merupakan obat oral paling tepat guna untuk menstabilkan plak yang rawan, berdampak biologis luas meliputi penurunan tingkat LDL dan *C-reactive protein*, serta meningkatkan yang terkait HDL.²¹ Plak aterosklerosis yang mengalami perbaikan menjadi lebih stabil dikhawatirkan dapat mempengaruhi tingkat PRCP yang dilepaskan ke dalam peredaran darah, sehingga pasien PAK yang menggunakan obat jenis statin ini dapat memiliki tingkat PRCP rendah. Pemberian antioksidan juga memberikan pengaruh yang hampir mirip dengan statin yaitu menstabilkan plak aterosklerosis.²²

Berdasarkan hasil meneliti ini, dengan melihat tingkat PRCP di kedua kelompok, masih belum dapat menentukan secara pasti apakah benar PRCP memiliki peran dalam instabilitas plak aterosklerosis. Namun,

dengan membandingkan tingkat PRCP di kedua kelompok dapat diperkirakan secara tidak langsung peran PRCP dalam perdarahan intraplak. Salah satu peran PRCP yaitu meningkatkan angiogenesis, hal inilah yang memiliki peran dalam perdarahan intraplak. Angiogenesis dikatakan berhubungan dengan kemajuan plak aterosklerosis dan merupakan penyebab utama perdarahan intraplak di plak yang rawan dari pasien SKA.¹⁰

Penebalan tunika intima di SKA yang terjadi menyebabkan persediaan oksigen dan gizi ke lapisan media dan neointima menjadi terbatas, sehingga terjadi kondisi hipoksia. Kondisi hipoksia ini menyebabkan terangsangnya berbagai pengatur angiogenesis, salah satunya adalah PRCP *microvessel* yang terbentuk di angiogenesis merupakan tahap perbaikan sel endotel, tetapi pembuluh darah baru yang terbentuk pada angiogenesis ini sangat rapuh dan mudah pecah menyebabkan perdarahan intraplak yang berperan penting di instabilitas plak, menyebabkan rupturnya plak aterosklerosis.^{23,24} Semakin banyak PRCP yang disekresikan, maka semakin aktif angiogenesis yang terjadi. Demikian pula kemungkinan ruptur plak aterosklerosis yang terjadi juga semakin tinggi.

Terdapat beberapa cara untuk mendeteksi plak yang tidak stabil yaitu dengan pencitraan jantung seperti pemeriksaan angiografi, *intravascular ultrasonography* (IVUS) dan *Optical Coherence Tomography* (OCT). Berbagai biomarker telah diteliti untuk mencari petanda instabilitas aterosklerosis, tetapi dari berbagai tolok ukur tersebut belum ada yang dikatakan memenuhi syarat untuk digunakan dalam pemeriksaan klinis rutin.²⁵ Pemeriksaan tingkat PRCP

Tabel 4. Tingkat PRCP berdasarkan faktor kebahayaan yang mempengaruhi PRCP di kelompok angina stabil

Tingkat PRCP (x 102 pg/mL)	Angina stabil					Zx2K-W	Nilai P
	Hipertensi (n=27)	DM (n=6)	Hipertensi +DM (n=8)	Gejala metabolik (n=11)	Tanpa faktor kebahayaan (n=3)		
Median	88,5	119,4	151,1	88,1	78	3,394	0,335
Min-maks	64,4–176,8	62,9–175,6	82,7–175,6	71,8–176,8	59,4–157,2		

Keterangan:

 Z_{x2K-W}^2 = Uji *Kruskal Wallis* ($P < 0,05$ = berbeda bermakna), PRCP: *Prolylcarboxypeptidase*, DM: Diabetes Melitus.

ini diharapkan dapat menjadi tolok ukur laboratoris yang dapat digunakan untuk melihat instabilitas plak aterosklerosis.

Komposisi subjek penelitian dikelompokkan ke dalam beberapa kondisi yang dikatakan dapat meningkatkan sekresi PRCP dalam tubuh. Kondisi klinis tersebut termasuk dalam faktor kebahayaan yang menyebabkan PAK. Hipertensi, DM dan gejala metabolik merupakan kondisi klinis yang dapat meningkatkan tingkat PRCP dalam tubuh yang tidak dapat dipisahkan dari angka kejadian PAK pada penelitian ini. Kegemukan yang juga dikatakan dapat meningkatkan tingkat PRCP tidak dikelompokkan secara terpisah, karena di subjek penelitian ini didapatkan kondisi lain bersamaan dengan hal tersebut. Sehingga dikelompokkan sebagai kondisi gejala metabolik.

Terdapat 27 subjek penelitian dari jumlah keseluruhan 44 pengidap yang memiliki riwayat hipertensi. Hipertensi merupakan faktor kebahayaan terbanyak di pasien PAK pada penelitian ini. Penelitian yang dilakukan oleh Yagi dkk.¹⁴ juga memberikan gambaran sama, >70% bagi pasien SKA dan angina stabil peserta dalam kajian tersebut yang memiliki riwayat hipertensi. Peningkatan aktivasi PRCP dianggap sebagai mekanisme untuk memperbaiki kondisi hipertensi, sehingga dalam hal tersebut dapat ditemukan peningkatan kadar PRCP.²⁶

Subjek penelitian di kedua kelompok memiliki komposisi sama dalam gambaran profil faktor kebahayaan yang mempengaruhi tingkat PRCP agar tidak terjadi bias hasil di salah satu kelompok pada penelitian ini. Rancangan seperti ini disebut jenis sejajar dengan penyeleasan. Di rancangan ini setiap subjek dalam kelompok perlakuan dicarikan padanannya, yakni yang memiliki ciri klinis yang sama. Ciri yang diserasikan ini disebut sebagai ragam terserasikan.²⁷

Tabel 3 dan 4 menunjukkan bahwa tingkat PRCP di berbagai faktor kebahayaan seperti: hipertensi, yang

disertai DM dan DM, serta gejala metabolik tidak berbeda bermakna. Hal tersebut menunjukkan bahwa faktor kebahayaan tersebut tidak mempengaruhi tingkat PRCP yang disekresikan dalam kondisi SKA. Sama halnya dengan kelompok angina stabil tidak ditemukan perbedaan yang bermakna tingkat PRCP dalam serum antara kelompok faktor kebahayaan. Hasil meneliti ini sedikit berbeda dengan yang dilakukan oleh Xu dkk.⁷ Ia menggunakan subjek penelitian yang berusia >70 tahun, tetapi tanpa menyaring keberadaan gangguan kardiovaskular. Dalam kajian tersebut ditemukan perbedaan bermakna di tingkat PRCP dalam serum di pasien: DM, kegemukan dan gejala metabolik dibandingkan dengan kelompok normal ($P=0,001$). Di telitian sebelumnya, dari berbagai faktor kebahayaan tersebut menunjukkan tidak semuanya telah dibuktikan di manusia. Hipertensi dikatakan dapat mempengaruhi tingkat PRCP dalam tubuh baru dibuktikan dengan menggunakan subjek penelitian tikus. Telitian pada tahun 2011 oleh Adams dkk.²⁸ membuktikan bahwa di tikus dengan ketidak-cukupan PRCP berhubungan dengan peningkatan tekanan darah, walaupun demikian penelitian lebih lanjut di manusia harus dilakukan.

Penelitian ini tidak dapat menyingkirkan faktor perancu yang dapat mempengaruhi tingkat PRCP dalam serum seperti: hipertensi, DM dan gejala metabolik, tetapi untuk mengurangi kemungkinan hasil bias penelitian telah dilakukan metode ragam penyeleasan antara kelompok SKA dan yang angina stabil. Penelitian ini tidak menyingkirkan kemungkinan faktor perancu lain yang tidak dapat diidentifikasi, seperti pengaruh penggunaan obat oral yang dapat mempengaruhi sekresi PRCP dalam tubuh. Penelitian ini juga tidak melakukan pemeriksaan diagnostik/untuk menegaskan seperti angiografi atau IVUS untuk melihat derajat aterosklerosis karena keterbatasan biaya, sehingga belum dapat menentukan *cut off* tingkat PRCP untuk kedua kelompok penelitian tersebut.

SIMPULAN

Sebagai simpulan dalam penelitian ini adalah tingkat PRCP di pasien SKA lebih tinggi secara bermakna dibandingkan dengan yang mengidap angina stabil. Para peneliti ini berpendapat perlu diteliti lebih lanjut perbandingan PRCP dengan pemeriksaan diagnostik/penguatan seperti angiografi atau IVUS, sehingga dapat ditentukan *cut off* tingkat PRCP untuk kedua kelompok yang dikaji.

DAFTAR PUSTAKA

1. Suastika K, Dwipayana P, Ratna Saraswati M, Gotera W, Budhiarta AAG, Gunadi GN, et al. Coronary Heart Disease in a Remote Area. *J Clin Exp Cardiol*. 2012; S6:112.
2. Data rekam medis RSUP dr. Hasan Sadikin Bandung. 2010-2013. (unpublished).
3. Strom JB, Libby P. Atherosclerosis. Dalam: Lily LS, editor. *Pathophysiology of Heart Disease*. Ed ke-5., Philadelphia, Lipincott William and Wilkins, 2011; 113-34.
4. Koenig W. Inflammation and Coronary Heart Disease: An Overview. *Cardiol rev*. 2001; 9(1): 31-5.
5. Virmani R, Burke A, Farb A, Kolodgie F. Pathology of Vulnerable Plaque. *JACC*. 2006; 47 (8 suppl C): C13-8.
6. Boullard N, Madkhali H, Shariat-Madar Z. Prolylcarboxypeptidase in Cardiovascular Physiology and Pathophysiology. *J Clin Toxicol*. 2012; 2(8): 1-3.
7. Xu S, Lind L, Zhao L, Lindahl B, Venge P. Plasma prolylcarboxypeptidase (angiotensinase C) is increased in obesity and diabetes mellitus and related to cardiovascular dysfunction. *Clin chem*. 2012; 58(7): 1110-5.
8. Mallela J, Yang J, Shariat-Madar Z. Prolylcarboxypeptidase: A Cardioprotective Enzyme. *Intl J Biochem Cell Biol*. 2009; 4: 477-81.
9. Hagedom M. PRCP regulates angiogenesis in vivo. *Blood*. 2013; 122(8): 1337-8.
10. Moreno PR, Purushothaman KR, Sirol M, Levy AP, Fuster V. Neovascularization in human atherosclerosis. *Circulation*. 2006; 113(18): 2245-52.
11. Yla-Herttuala S, Bentzon JF, Daemen M, Falk E, Garcia-Garcia HM, Herrmann J, et al. Stabilization of atherosclerotic plaques: an update. *Eur Heart J*. 2013; 34(42): 3251-8.
12. Casscells W, Naghavi M, Willerson JT. Vulnerable atherosclerotic plaque: a multifocal disease. *Circulation*. 2003;107(16): 2072-5.
13. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: a prospective follow-up study of 14 786 middle-aged men and women in Finland. *Circulation*. 1999; 99(9): 1165-72.
14. Yagi H, Komukai K, Hashimoto K, Kawai M, Ogawa T, Anzawa R, et al. Difference in risk factors between acute coronary syndrome and stable angina pectoris in the Japanese: smoking as a crucial risk factor of acute coronary syndrome. *J Cardiol*. 2010; 55(3): 345-53.
15. Brasher V. Alterations of Cardiovascular Function Dalam: McCane K, Huether S, editor. *Pathophysiology The Biologic Basic for Disease in Adults and Children*. Ed ke-5., Missouri, Elsevier, 2006; 1081-100.
16. Schieffer B. Interaction of Interleukin-6 and Angiotensin II in Atherosclerosis: Culprit for Inflammation? *Eur Heart J Supplements*. 2003;5 (Suppl A): A25-A30.
17. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003; 362(9386): 782-8.
18. odriguez-Granillo GA, Vos J, Bruining N, Garcia-Garcia HM, de Winter S, Ligthart JM, et al. Long-term effect of perindopril on coronary atherosclerosis progression (from the perindopril's prospective effect on coronary atherosclerosis by angiography and intravascular ultrasound evaluation [PERSPECTIVE] study). *Am J Cardiol*. 2007; 100(2): 159-63.
19. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000; 342(3): 145-53.
20. Tardif J-C. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and atherosclerotic plaque: a key role in the cardiovascular protection of patients with coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2009; 11 (supplement E): E9-16.
21. Tian J, Gu X, Sun Y, Ban X, Xiao Y, Hu S, et al. Effect of statin therapy on the progression of coronary atherosclerosis. *BMC cardiovascular disorders*. 2012; 12:70.
22. Rabbani R, Topol EJ. Strategies to achieve coronary arterial plaque stabilization. *Cardiovascular research*. 1999; 41 (2): 402-17.
23. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Finn AV, Gold HK, Tulenko TN, et al. Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture: angiogenesis as a source of intraplaque hemorrhage. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25(10): 2054-61.
24. Khurana R, Simons M, Martin JF, Zachary IC. Role of angiogenesis in cardiovascular disease: a critical appraisal. *Circulation*. 2005; 112(12): 1813-24.
25. Koenig W, Khuseynova N. Biomarkers of atherosclerotic plaque instability and rupture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. Review. 2007; 27(1): 15-26.
26. Shariat-Madar B, Taherian M, Shariat-Madar Z. On the Mechanism of Action of Prolylcarboxypeptidase. Dalam: Atiq M, editor. *Recent Advances in Cardiovascular Risk Factors*. Croatia: InTech, 2012; 254-74.
27. Sastroasmoro S, Aminullah A, Rukman Y, Munasir Z. Variabel dan hubungan antar variabel. Dalam: Sastroasmoro S, Ismael S, editor. *Dasar-dasar metodologi penelitian klinis*. Ed ke-4., Jakarta, Sagung Seto, 2011; 298-323.
28. Adams GN, LaRusch GA, Stavrou E, Zhou Y, Nieman MT, Jacobs GH, et al. Murine Prolylcarboxypeptidase Depletion Induces Vascular Dysfunction with Hypertension and Faster Arterial Thrombosis. *Blood*. 2011;117(14): 3929-37.