

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

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

DAFTAR ISI

PENELITIAN

Nilai Rujukan <i>Soluble Transferrin Receptor (sTfR)</i> { <i>Soluble Transferrin Receptor Reference Value (sTfR)</i> }	
Anggraini Iriani, Endah Purnamasari, Riadi Wirawan	211-214
Analisis <i>Absolute Neutrophil Count</i> di Pasien Kanker Payudara dengan Kemoterapi (<i>Analysis of Absolute Neutrophil Count in Breast Cancer Patients with Chemotherapy</i>)	
Arifa Moidady, Tenri Esa, Uleng Bahrun	215-219
<i>Packed Red Cell</i> dengan Delta Hb dan Jumlah Eritrosit Anemia Penyakit Kronis (<i>Packed Red Cells with Delta Hb and Erythrocytes in Anemia of Chronic Disease</i>)	
Novita Indayanie, Banundari Rachmawati	220-223
Indeks Aterogenik Plasma di Infark Miokard Akut dan Penyakit Diabetes Melitus (<i>Atherogenic Index of Plasma in Acute Myocardial Infarction and Diabetes Mellitus</i>)	
Zulfikar Indra, Suci Aprianti, Darmawaty E.R.	224-226
Ret-He dalam Diagnosis sebagai Tolok Ukur dalam Mendeteksi Kekurangan Zat Besi di Ibu Hamil (<i>Ret-He in Diagnostic Parameter to Detecting Iron Deficiency in Pregnant Women</i>)	
Imee Surbakti, Adi Koesoema Aman, Makmur Sitepu	227-230
Perbedaan Bermakna Kadar <i>Serum Amiloid A</i> antara Stenosis Koroner dibandingkan Bukan Stenosis Koroner (<i>Significantly Higher Level of Serum Amyloid A Among Coronary Stenosis Compared to Nonstenosis</i>)	
I Nyoman G Sudana, Setyawati, Usi Sukorini	231-236
<i>Hybridization-Based Nucleic Acid Amplification Test</i> terhadap <i>Cartridge-Based Nucleic Acid Amplification Test</i> terkait <i>Multidrug-Resistant Tuberculosis</i> (<i>Hybridization-Based Nucleic Acid Amplification Test Towards Cartridge-Based Nucleic Acid Amplification Test in Multidrug-Resistant Tuberculosis</i>)	
Ivana Agnes Sulianto, Ida Parwati, Nina Tristina, Agnes Rengga I	237-243
Protein Rekombinan 38 Kda <i>Mycobacterium Tuberculosis</i> dalam <i>Interleukin-2</i> dan <i>Interleukin-4</i> Serta Limfosit T Cd3 ⁺ (<i>The Mycobacterium Tuberculosis 38 Kda Recombinant Protein in Interleukin-2 and Interleukin-4 as well as Cd3⁺ T Lymphocytes</i>)	
Maimun Z Arthamin, Nunuk S Muktiati, Triwahju Astuti, Tri Yudani M Raras, Didit T Setyo Budi, Francisca S. Tanoerahardjo	244-249
Angka Banding Albumin Kreatinin Air Kemih dan HbA1c Serta Estimasi Laju Filtrasi Glomerulus pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 (<i>Urinary Albumin to Creatinine Ratio with HbA1c and Estimated Glomerulo Filtration Rate in Type 2 Diabetes Mellitus Patients</i>)	
Amiroh Kurniati, Tahono	250-256

Zat Besi di Pendonor Teratur dan yang Tidak Teratur (<i>Iron in Regular and Nonregular Donors</i>) Ina Diyana Kartika, Lince Wijoyo, Syahraswati, Rachmawati Muhiddin, Darwati Muhadi, Mansyur Arif.....	257-260
Deteksi Antibodi Multipel Hepatitis C dalam Darah Donor (<i>Multiple Antibody Detection of hepatitis C in Donor Blood</i>) Ranti Permatasari, Aryati, Budi Arifah.....	261-265
<i>Oxidized-Low Density Lipoprotein</i> dan Derajat Stenosis Penyakit Jantung Koroner (<i>Oxidized-Low Density Lipoprotein And Stenosis Level In Coronary Artery Disease</i>) Sutamti, Purwanto Ap, Mi. Tjahjati.....	266-272
Protein 24 HIV dan Limfosit T-CD4 ⁺ di Infeksi HIV Tahap (<i>HIV P24 Protein and CD4⁺T-Lymphocyte in Stage I HIV Infection</i>) I Made Sila Darmana, Endang Retnowati, Erwin Astha Triyono	273-279
Fibrinogen dan <i>Transcranial Doppler</i> di Strok Iskemik Akut (<i>Fibrinogen and Transcranial Doppler in Acute Ischemic Stroke</i>) Hafizah Soraya Dalimunthe, Adi Koesoema Aman, Yuneldi Anwar.....	280-284
Kesahihan Diagnostik Hemoglobin Retikulosit untuk Deteksi Defisiensi Zat Besi di Kehamilan (<i>Diagnostic Validity of Reticulocyte Hemoglobin for Iron Deficiency Detection in Pregnancy</i>) Tri Ratnaningsih, Budi Mulyono, Sutaryo, Iwan Dwiprahasto.....	285-292
Rerata Volume Trombosit dan Agregasi Trombosit di Diabetes Melitus Tipe 2 (<i>Mean Platelet Volume and Platelet Aggregation in Diabetes Mellitus Type 2</i>) Malayana Rahmita Nasution, Adi Koesoema Aman, Dharma Lindarto.....	293-297
Kaitan IgE Spesifik Metode Immunoblot terhadap ELISA pada Rinitis Alergi (<i>Association Between Specific Ige Immunoblot Method with ELISA on Allergic Rhinitis</i>) Aryati, Dwi Retno Pawarti, Izzuki Muhashonah, Janti Tri Habsari.....	298-303
TELAAH PUSTAKA	
Diagnosis Tiroid (<i>Diagnosis of Thyroid</i>) Liong Boy Kurniawan, Mansyur Arif.....	304-308
LAPORAN KASUS	
Talasemia Beta Hemoglobin E (<i>Hemoglobin E Beta Thalassemia</i>) Viviyanti Zainuddin, agus Alim Abdullah, Mansyur Arif	309-312
MANAGEMEN LABORATORIUM	
Mutu Layanan Menurut Pelanggan Laboratorium Klinik (<i>Service Quality Regarding to the Clinical Laboratory Customer</i>) Mohammad Rizki, Osman Sianipar	313-318
INFORMASI LABORATORIUM MEDIK TERBARU.....	319-320

Ucapan terima kasih kepada penyunting Vol. 21 No. 3 Juli 2015

Sidarti Soehita, Jusak Nugraha, J.B. Soeparyatmo, Maimun Z. Arthamin,
Kusworini Handono, Rahayuningsih Dharma, July Kumalawati, Tahono, Rismawati Yaswir, Mansyur Arif

PERBEDAAN BERMAKNA KADAR SERUM AMILOID A ANTARA STENOSIS KORONER DIBANDINGKAN BUKAN STENOSIS KORONER

(Significantly Higher Level of Serum Amyloid A Among Coronary Stenosis Compared to NonStenosis)

I Nyoman G Sudana, Setyawati, Usi Sukorini

ABSTRACT

Coronary stenosis is one of the major causes of death from heart disease. The gold standard of coronary stenosis diagnosis is established with angiography, however it is invasively, complicated and expensive. Serum Amyloid A (SAA) is an acute phase protein that appears as chronic and acute inflammatory agent that is specific to the process of stenosis development. Serum Amyloid A test method is noninvasive, relatively easy and affordable. The aim of this study was to know the differences of Serum Amyloid A levels in patients with nonstenosis and coronary stenosis in Dr. Sardjito General Hospital Yogyakarta by determination. The study is a case control study. The samples were selected consecutively with typical chest pain, were divided into two (2) groups of nonstenosis and stenosis by coronary angiography test. The principal of the Serum Amyloid A test is ELISA method. Nonstenosis and coronary stenosis groups were analyzed by mean of Serum Amyloid A level based on the angiography test. The data were analyzed with Independent t-test, odds ratio with a significancy of $p < 0.05$ and confidence interval 95%. The samples of this study consisted of 60 patients, divided into nonstenosis and coronary stenosis. The analysis of Independent t tests showed significant differences between the subject SAA levels of nonstenosis and stenosis (4.35 $\mu\text{g/mL}$ vs 21.75 mg/mL , $p=0.001$, with an odds ratio 9.84 (CI 95% 2.38 to 40.73). Based on this study, it can be concluded that the results indicate significantly higher level of Amyloid A Serum among the coronary stenosis compared to the nonstenosis.

Key words: Serum Amyloid A, nonstenosis, coronary stenosis, angiography

ABSTRAK

Stenosis koroner merupakan salah satu penyebab utama kematian akibat penyakit jantung. Bakuan emas diagnosis stenosis koroner ditetapkan berdasarkan angiografi. Namun, bersifat menyakitkan, rumit dan mahal. Serum Amiloid A sebagai protein tahap akut yang muncul sebagai respons inflamasi kronis dan akut yang khas terhadap perkembangan stenosis. Metode memeriksa Serum Amiloid A bersifat tidak menyakitkan, relatif lebih mudah dan terjangkau. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui perbedaan tingkat Serum Amiloid A di pasien nonstenosis dan stenosis koroner di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Penelitian merupakan kajian kasus perbandingan, sampel dipilih secara berurutan dengan keluhan nyeri dada khas, dibagi menjadi dua (2) kelompok nonstenosis dan stenosis berdasarkan pemeriksaan angiografi koroner. Asas pemeriksaan Serum Amiloid A menggunakan metode ELISA. Rerata tingkat Serum Amiloid A diujikan di kelompok pasien yang bukan stenosis dan stenosis berdasarkan pemeriksaan angiografi. Analisis data dengan uji t-independen, odds ratio dengan batas kemaknaan $p < 0,05$ dan selang kepercayaan sebesar 95%. Besar sampel penelitian sebanyak (60) orang, terbagi menjadi kelompok yang bukan stenosis dan stenosis koroner. Analisis uji t-independen menunjukkan perbedaan tingkat Serum Amiloid A (SAA) bermakna antara subjek yang bukan stenosis dan stenosis (4,35 $\mu\text{g/mL}$ vs 21,75 $\mu\text{g/mL}$, $p=0,001$), dengan odds ratio 9,84 (selang kepercayaan 95% 2,38-40,73). Berdasarkan kajian ini dapat disimpulkan, bahwa terdapat peningkatan tingkat Serum Amiloid A di pasien stenosis koroner dibandingkan dengan yang bukan stenosis.

Kata kunci: Serum Amiloid A, bukan stenosis, stenosis koroner, angiografi

PENDAHULUAN

Penyakit jantung koroner terjadi karena aterosklerosis yang menyebabkan penyempitan lumen stenosis pembuluh darah arteri koroner. Penyempitan tersebut menyebabkan gangguan aliran darah sehingga

dapat terjadi kekurangan pasokan oksigen bagi sel otot jantung yang menerima darah dari pembuluh darah yang terkena. Otot jantung yang mengalami nekrosis akan mengeluarkan molekul besar seperti: protein dan enzim tertentu yang dapat menjadi petanda biokimiawi.¹

Penyakit Jantung Koroner (PJK) saat ini merupakan salah satu penyebab utama kematian di negara maju maupun di negara berkembang, termasuk Indonesia. Penyakit ini menunjukkan peningkatan dari tahun ke tahun, apalagi dengan sarana diagnostik yang ada dan semakin tersebar merata. Menurut WHO pada tahun 2004 di negara berkembang PJK menempati peringkat kedua (2) penyebab kematian setelah stroke atau penyakit serebrovaskular lainnya dengan angka kematian 3,40 juta jiwa, sedangkan di negara maju merupakan penyebab utama kematian dengan angkanya sejumlah 1,33 juta jiwa. Secara keseluruhan, PJK merupakan penyebab utama kematian 7,20 juta jiwa dari penduduk dunia. Di Indonesia, menurut hasil Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2007 menunjukkan PJK menempati peringkat ketiga penyebab kematian setelah stroke dan hipertensi.²

Tolok ukur biokimiawi digunakan sebagai baku emas yaitu aktivitas enzim *Creatine Kinase* (CK) dan CK-MB yang termasuk dalam batasan WHO untuk infark miokard. Sedangkan baku emas anatomi stenosis koroner digunakan angiografi koroner. Permasalahan untuk tolak ukur CK, CK-MB, troponin sebagai biomarker meningkat setelah iskemia otot jantung, sedangkan angiografi koroner merupakan tindakan menyakitkan yang memerlukan persiapan pasien dan berbiaya mahal. *Serum Amiloid A* (SAA) dikenal sebagai protein tahap akut yang muncul sebagai respons inflamasi kronis dan akut, serta keberadaannya meningkat seiring dengan derajat stenosis. Tingkat SAA dapat meningkat mencapai 1000 kali lipat, sehingga menjadi petanda sangat peka terutama di kasus jantung koroner. Beberapa bukti menunjukkan bahwa SAA berperan di patofisiologi dalam stenosis koroner; *Serum Amiloid A* (SAA) ditemukan sebagai apolipoprotein dalam partikel *High Density Lipoprotein* (HDL) dan berperan dalam modifikasi akut pengangkutan kolesterol selama stres fisiologis; *Serum Amiloid A* (SAA) menunjukkan dampak kemotaktik terhadap monosit; *Serum Amiloid A* (SAA) terdapat jejas stenosis manusia dan juga dapat dihasilkan oleh dinding arteri.³

Selama stenosis SAA dihasilkan baik oleh hati maupun jejas sendiri, yang merupakan hasil dari inflamasi jejas stenosis. Apolipoprotein SAA bertindak sebagai kemoatraktan bagi monosit, T limfosit dan memungkinkan pengimbasan kerusakan vaskular serta mengimbas ekspresi *matrix metalloproteinase* (MMP) dan pada akhirnya menimbulkan atherogenesis.³

Serum Amiloid A (SAA) adalah sebuah protein tahap akut yang akan meningkat secara cepat dan intens, sehingga SAA menjadi petanda yang sangat peka pada inflamasi akut dan kronis. Selama respons tahap akut, SAA memindahkan Apolipoprotein

(Apo) A-1 dari *High Density Lipoprotein* (HDL) untuk membentuk partikel HDL yang lebih besar dan lebih padat sehingga menurunkan kemampuan untuk mengkatalisis esterifikasi dan *efluks* kolesterol. Ikatan SAA-HDL tidak mampu mencegah oksidasi LDL, bahkan memperkuat juga terjadinya sel busa kemudian menjadi *fatty streak* yang merupakan awal perkembangan stenosis koroner. Awal kemunculan plak dengan kandungan lipid ekstrasel dan kolesterol ester yang kecil serta kapsula fibrosa tebal dengan ciri plak stabil menimbulkan koroner stabil dengan tingkat SAA mulai meningkat. Plak stenosis dengan kandungan lipid ekstrasel dan kolesterol ester tinggi serta kapsula fibrosa tipis menyebabkan plak tersebut robek atau pecah, sehingga mengakibatkan penutupan sebagian yang menyebabkan stenosis dengan tingkat SAA sangat tinggi dalam serum muncul.⁴ *Serum Amiloid A* terdapat pada setiap tahap perkembangan aterosklerosis, maka tingkat SAA pada stenosis koroner akan lebih tinggi daripada yang bukan stenosis.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui perbedaan tingkat SAA pasien bukan stenosis dan yang stenosis koroner di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta.

METODE

Sampel penelitian ini adalah seluruh pasien yang datang di Instalasi Gawat Darurat dan Poliklinik Kardiologi dengan keluhan nyeri dada khas dan terbukti secara klinis. Dalam hal ini angiografi sebagai baku emas untuk mengetahui kepastian stenosis koroner dilakukan di Unit Radiologi. Sedangkan pemeriksaan petanda terkait jantung dilakukan di Instalasi Laboratorium Klinik RSUP Dr. Sardjito. Patokan kesertaan pada penelitian ini adalah semua pasien yang mengeluh nyeri dada khas (substernal atau kadang-kadang di ulu hati/epigastrium, menjalar ke leher, bahu kiri dan lengan kiri). Di samping itu, juga diperiksa faktor bahaya untuk terjadinya penyakit jantung koroner seperti: merokok, hipertensi, diabetes melitus dan dislipidemia. Patokan ketidaksertaan pada penelitian ini adalah pasien PJK dengan sirosis hepatitis, sepsis dan keganasan.

Penelitian ini menggunakan rancangan pengawasan kasus di pasien nonstenosis dan yang stenosis koroner. Kajian tersebut untuk mengetahui kekuatan hubungan tingkat SAA terhadap stenosis koroner. Tempat penelitian dilakukan adalah di Instalasi Gawat Darurat, Poliklinik Kardiologi, Unit Radiologi dan Instalasi Laboratorium Klinik RSUP Dr. Sardjito. Waktu penelitian adalah antara bulan Maret sampai dengan Oktober 2012. Perhitungan besar sampel untuk penelitian pengawasan kasus ini

menggunakan rumus besar jumlahnya untuk analisis bilangan tidak berpasangan, didapatkan banyaknya $N_1=N_2=30$.

Gejala klinis diperoleh dari anamnesis, pemeriksaan angiografi koroner dan troponin I. Anamnesis meliputi nyeri dada yang diberi batasan sebagai semua gejala yang menunjukkan nyeri dada khas (substernal atau ulu hati/epigastrium, yang menjalar: ke leher, bahu kiri dan lengan kiri). Anamnesis dilakukan oleh dokter Staf Medis Fungsional (SMF) Kardiologi di IGD RSUP Dr. Sardjito. Data anamnesis dan pemeriksaan fisik meliputi: umur, jenis kelamin, riwayat merokok dan penyakit terdahulu, serta tekanan darah; Pasien dengan gangguan sirosis hepatitis, sepsis atau keganasan diberikan batasan dengan melihat hasil periksaan klinis dan anamnesis atau ditetapkan oleh dokter pemeriksa.

Pemeriksaan SAA dengan metode *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) menggunakan teknik *quantitative sandwich immunoassay, Microtiter plate* yang disediakan bersama perangkat ini telah dilapisi sebelumnya dengan sebuah antibodi monoklonal khas untuk SAA. Penentuan bukan stenosis dan yang stenosis dilakukan menggunakan angiografi di Unit Radiologi. Pemeriksaan Troponin I, SAA dan profil jantung dilakukan dengan serum yang sama di Instalasi Laboratorium Klinik RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta.

Ciri subjek penelitian dan hasil periksaan ditampilkan sebagai data penggolongan yang disajikan dalam perbandingan. Uji rerata tingkat SAA dilakukan di kelompok bukan stenosis dan yang stenosis koroner. Uji beda kelompok dengan menggunakan uji t-independen bila bersebaran normal dan Mann Whitney U bila tidak. Analisis *odds ratio* dilanjutkan untuk mengetahui kekuatan hubungan antara SAA dan

stenosis koroner, perhitungan statistik menggunakan batas kemaknaan $p<0,05$ dan selang kepercayaan sebesar 95%.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Uji kalibrasi dilakukan sebelum memeriksa bahan sampel penelitian, dengan menggunakan bakuan SAA dan diencerkan dengan *calibrator diluent*. Hasil kalibrasi menunjukkan hasil baik dengan kurva baku bentuk linier dengan nilai $r=0,990276$ sesuai dengan besar sasarannya ($r=991429$). Uji kecermatan adalah kedekatan hasil memeriksa dengan nilai yang sesungguhnya. Pada penelitian ini, uji kecermatan dilakukan dengan uji pemulihan, yang menetapkan persentase analit yang ditambahkan. Persentase pemulihan pada penelitian ini adalah sebesar 105,3%. Batas uji pemulihan, yang dapat diterima adalah antara 80–112% dengan rerata 96%. Uji ketepatan diukur dengan koefisien ragam *within day* dan *day to day*, masing-masing 3,624% (target <4,9%) dan 4,678% (target <7,8%).

Dalam penelitian ini jumlah pasien yang memenuhi patokan kesertaan dan bukan didapatkan sebanyak 60 orang. Subjek penelitian dibagi menjadi dua (2) kelompok yaitu: yang bukan stenosis dan yang stenosis koroner berdasarkan pemeriksaan angiografi. Berdasarkan jenis kelamin kelompok bukan stenosis laki-laki 45% dan perempuan 55%. Sedangkan kelompok stenosis persentase laki-laki 60% dan perempuan 40%, rerata umur di kelompok bukan stenosis berusia 59 tahun, sedangkan dengan stenosis 64 tahun. Pada penelitian ini dianalisis perbedaan perbandingan subjek dengan faktor bahaya berbeda, di antaranya: penyakit diabetes melitus,

Tabel 1. Ciri subjek penelitian

Ciri subjek penelitian	Bukan stenosis n=30	Stenosis n=30	P
Jenis kelamin			
Laki-laki (%)	45	60	
Perempuan (%)	55	40	0,065
Umur (rerata±SB)	59,50±9,168	64,40±12,11	0,178
Faktor kebahayaan PJK			
Hipertensi (%)	50	54,8	0,405
DM (%)	63,3	71,0	0,037*
Merokok (%)	30	54,8	0,037*
Dislipidemia (%)	50	58,1	0,436
Pemeriksaan Laboratorium med (min-maks)			
Leukosit (x 103/mm ³)	6,79 (4–11)	10,32 (3–23)	0,001*
Neutrofil (%)	57,45 (42–80)	74,89 (52–89)	0,001*
Gula darah (mg/dL)	100 (65–428)	178 (85–362)	0,001*
Kolesterol (mg/dL)	193 (122–349)	179 (90–308)	0,095
HDL (mg/dL)	41,85 (20–68)	39,5 (24–59)	0,354
Trigliserida (mg/dL)	121,5 (37–331)	129,5 (64–331)	0,324

hipertensi, merokok dan dislipidemia. Hasil meneliti menunjukkan terdapat perbedaan bermakna di faktor bahaya penyakit diabetes melitus dan merokok aktif. Perbandingan subjek pengidap penyakit diabetes melitus, lebih tinggi secara bermakna antara kelompok bukan stenosis dan stenosis (63,3% vs 71% $p=0,037$), sedangkan merokok aktif (30% vs 54,8%, $p=0,037$) (Tabel 1).

Penyakit diabetes melitus, memacu stenosis koroner melalui jalur inflamasi dan non-inflamasi. Pembentukan *Advance Glycation End-Products* (AGE) menyebabkan modifikasi endotel yang menaikkan ekspresi dan hasil mediator inflamasi dan sitokin proinflamasi.

Penyakit diabetes melitus juga menyebabkan stres oksidatif yang dimediasi oleh spesies nitrogen dan oksigen reaktif. Jalur oksidatif ini menyebabkan modifikasi dan modulasi fungsi molekul besar. Jalur oksidatif ini memerlukan nitrit oksida, yaitu vasodilator yang disekresi oleh sel endotel, sehingga terjadi gangguan fungsi terkait endotel.⁵ Inflamasi juga merupakan mekanisme yang dapat menghubungkan antara hipertensi dan aterosklerosis koroner. Angiotensin II, vasokonstriktor tertentu, memacu hasil anion superoksida. Anion superoksida memerlukan nitrit oksida di endotel. Angiotensin II juga menaikkan ekspresi sitokin proinflamasi seperti: IL-6, MCP-1 dan VCAM-1, sehingga hipertensi merupakan kondisi proinflamasi yang membentuk mata rantai dengan penyakit jantung koroner.⁶

Merokok sigaret merupakan faktor berkebahayaan utama penyakit jantung koroner yang dapat dimodifikasi. Berdasarkan survei dari *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) dengan subjek para perokok, didapatkan ada hubungan kuat dan mandiri antara merokok sigaret dan mediator inflamasi yang berperan terhadap penimbunan stenosis. Merokok juga menyebabkan stres oksidatif yang diperantarai oleh spesies nitrogen dan oksigen reaktif. Jalur oksidatif ini menyebabkan modifikasi dan modulasi fungsional molekul besar. Jalur oksidatif ini memerlukan nitrit oksida, yaitu vasodilator tertentu yang disekresi oleh sel endotel, sehingga terjadi gangguan fungsinya, peningkatan kemampuan oksidasi LDL, penurunan kolesterol HDL, penurunan kinerja dan gangguan pengangkutan oksigen. Merokok menyebabkan beban otot jantung bertambah karena rangsangan katekolamin dan konsumsi oksigen menurun akibat penghirupan karbon monoksida atau menyebabkan jantung berdenyut cepat, vasokonstriksi, meningkatkan permeabilitas dinding pembuluh darah dan mengubah hemoglobin menjadi karboksihemoglobin. Asap rokok berisi *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang mengoksidasi *glutathione* (GSH) menjadi bentuk

disulfida, sehingga menurunkan jumlah GSH dalam plasma dan terjadi ketidakseimbangan oksidan dan antioksidan di perokok yang mengakibatkan stres oksidatif sistemik. Merokok dalam jangka panjang meningkatkan jumlah keseluruhan leukosit, terutama jumlah *Polymorphonuclear Neutrophil* (PMN) pada peredaran darah. Peningkatan jumlah pajanan radikal bebas seperti yang terkandung dalam asap rokok yang dihubungkan dengan peningkatan jumlah sitokin yang beredar seperti: IL-6 dan *Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor* (GM-CSF). Sitokin tersebut bertanggung jawab terhadap perangsangan sumsum tulang yang diimbas oleh inflamasi di endotel.⁷

Pada penelitian ini perbandingan subjek dengan faktor hipertensi dan dislipidemia tidak berbeda bermakna antara kelompok bukan stenosis dan stenosis. Mekanisme yang menghubungkan hipertensi sebagai faktor bahaya SKA diperantarai oleh keberadaan inflamasi. Inflamasi juga merupakan mekanisme yang dapat menghubungkan antara hipertensi dan aterosklerosis jantung koroner. Angiotensin II, vasokonstriktor tertentu, memacu hasil anion superoksida. Anion superoksida memerlukan nitrit oksida di endotel. Angiotensin II juga menaikkan ekspresi sitokin proinflamasi seperti: IL-6, MCP-1 dan VCAM-1. Sehingga, hipertensi merupakan kondisi proinflamasi yang membentuk mata rantai dengan penyakit jantung koroner.⁸

Flamingham Heart Study memasukkan dislipidemia sebagai faktor bahaya kardiovaskular utama. Komponen lipid yang merupakan faktor bahaya utama adalah tingkat kolesterol LDL >100 mg/dL dan HDL <40 mg/dL. Jumlah keseluruhan tingkat kolesterol dan trigliserida tinggi juga menaikkan bahaya penyakit jantung koroner. Kenaikkan tingkat trigliserida ≥ 150 mg/dL dan penurunan kolesterol HDL <40 mg/dL di laki-laki dan <50 mg/dL di perempuan merupakan dislipidemia terkait aterogenik.⁹

Pada penelitian ini dianalisis beberapa tolak ukur laboratoris yang berhubungan dengan Sindrom Koroner Akut (SKA), di antaranya jumlah leukosit, persentase neutrofil, jumlah, tingkat glukosa darah serta profil lipid. Hasil meneliti ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna di jumlah leukosit dan persentase neutrofil. Subjek stenosis memiliki jumlah leukosit dan persentase neutrofil yang lebih tinggi dibandingkan dengan yang bukan stenosis ($10,32 \times 10^3$ sel/mm³ vs $6,79 \times 10^3$ sel/mm³, $p=0,001$ dan 74,75% vs 57,45%, $p=0,001$). Jumlah leukosit yang mengalami peningkatan di subjek dengan stenosis koroner dibandingkan dengan yang bukan stenosis. Perbedaan ini terkait dengan keberadaan akibat dari infark miokard akut. Dalam kondisi infark miokard terjadi peningkatan faktor pembentukan baru leukosit

dan inflamasi yang mempengaruhi kenaikan angkanya dalam darah. Kenaikan angka leukosit dan petanda inflamasi lain merupakan peramal keluaran yang jelek dalam jangka panjang.¹⁰

Perbedaan lain didapatkan dalam tingkat glukosa darah, subjek stenosis memiliki kadar glukosa sewaktu dan lebih tinggi secara bermakna dibandingkan dengan yang nonstenosis 178 mg/dL vs 100 mg/dL, $p=0,001$. Hiperglikemia saat pasien tersebut pertama kali datang dengan diagnosis stenosis sering dijumpai dan menjadi peramal kuat untuk dapat selamat dari penyakit dan menaikkan bahaya komplikasi selama perawatan baik pengidap penyakit diabetes melitus maupun bukan. Meskipun batasan pasti angka hiperglikemia belum disepakati, tetapi kejadian hiperglikemia saat pertama kali datang dalam sindrom koroner akut berkisar antara 25–50%.¹¹ Tingkat glukosa darah yang lebih tinggi berhubungan dengan kenaikan kadar petanda inflamasi. Penelitian lain menunjukkan ada hubungan hiperglikemia dengan kenaikan tingkat CRP, interleukin-6 dan TNF- α .¹² Tolak ukur tingkat kolesterol, trigliserida dan HDL tidak didapatkan perbedaan bermakna dalam kelompok antara stenosis dan yang nonstenosis. Tingkat profil lipid kelompok stenosis lebih rendah dibandingkan dengan yang bukan stenosis. Hal ini disebabkan seluruh subjek stenosis telah mendapatkan pengobatan penurunan lipid.

Pada penelitian ini dianalisis perbedaan tingkat SAA subjek bukan stenosis dan stenosis koroner.

Hasil meneliti dengan menggunakan analisis uji t-independen sebaran data normal menunjukkan ada perbedaan tingkat SAA yang bermakna antara subjek stenosis dan bukan stenosis (32,05 $\mu\text{g}/\text{mL}$ vs 5,99 $\mu\text{g}/\text{mL}$, $p=0.001$), *odds ratio* 9,84 dengan selang kepercayaan 95% (2,38-40,73) (Tabel 2).

Serum Amiloid A (SAA) dikenal sebagai protein tahapan akut yang muncul sebagai respons inflamasi kronis dan akut. Beberapa bukti menunjukkan bahwa SAA berperan patofisiologis dalam stenosis, yaitu SAA ditemukan sebagai apolipoprotein dalam partikel HDL dan berperan dalam modifikasi pengangkutan kolesterol selama stres fisiologis, SAA menunjukkan dampak kemotaktik terhadap monosit, SAA terdapat di jejas aterosklerosis manusia dan juga dapat dihasilkan oleh dinding arteri.¹³

Selama respons tahapan akut, SAA memindahkan apolipoprotein (Apo) A1 dari HDL dan membentuknya

menjadi lebih besar dan padat, tetapi memiliki kemampuan lebih rendah untuk mengkatalisis esterifikasi dan efluks kolesterol. Partikel ini memacu pembentukan sel busa.¹⁴

Peningkatan tingkat SAA meramalkan peningkatan bahaya kardiovaskular dan peramalan perjalanan penyakit yang lebih buruk di pasien dengan SKA. *Serum Amiloid A* mempengaruhi pengangkutan kolesterol, berperan serta terhadap gangguan fungsi endotel, memacu pembekuan darah, menimbulkan pembentukan baru sel inflamatori, mengaktifkan neutrofil dan menekan apoptosis netrofil. Hal inilah yang mendasari hubungan antara SAA dan SKA.¹⁵

Kaitan SAA dalam pembentukan dan perkembangan aterosklerosis adalah apolipoprotein SAA yang bertindak sebagai kemoatraktan bagi monosit, T limfosit dan memungkinkan mengimbas kerusakan vaskular. Di samping itu juga mengimbas ekspresi *matrix metalloproteinase* dan pada akhirnya menimbulkan aterogenesis.^{12,16}

Tingkat SAA dalam peredaran meningkat di *Coronary Artery Disease* (CAD) dan perubahan tersebut sesuai dengan keparahan penyakit. Di samping itu juga meningkat dalam bahaya kardiovaskular, seperti: kegemukan, diabetes, *rheumatoid arthritis* dan CAD yang dibuktikan dengan angiografi. Penumpukan SAA dengan faktor bahaya kardiovaskular memberikan dasar hubungan antara SAA dan inflamasi kronis yang terkait dengan aterogenesis. Di dinding arteri, berbagai jenis sel inflamasi dibentuk baru oleh aktivitas kemoatraktan SAA. Perangsangan sel endotel vaskular untuk menghasilkan faktor jaringan dan TNF- α , digabungkan penumpukan SAA yang diimbas monosit/makrofag, khususnya dalam daerah plak pembuluh darah yang kaya limfosit, dapat memicu respons TF yang terpusat, selain aksi SAA di monosit, sehingga berperanserta untuk sifat protrombotik yang berinti kaya lipid dalam jejas aterosklerosis.¹⁷

Peredaran SAA mendorong lekatan monosit dan kemotaksis ke dinding arteri yang mengarah ke gangguan fungsi endotel dan peningkatan kadar lemak dalam ruang sub-endotelial. *Serum Amiloid A* terkait HDL berdampak pada metabolisme lipid dan membalikkan pengangkutan kolesterol dalam perkembangan jejas melalui gaya gabung intensif makrofag dalam ateroma. Retensi SAA mengandung HDL dalam dinding arteri dipromosikan karena kemampuannya untuk mengikat proteoglikan vaskular.

Tabel 2. Perbedaan tingkat SAA di kelompok bukan stenosis dan stenosis koroner

	Bukan stenosis (Rerata \pm SB)	Stenosis (Rerata \pm SB)	Odds ratio	Selang kepercayaan 95%	P
SAA ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	5,99 \pm 4,35	32,05 \pm 21,75	9,84	2,38–40,73	0,001*

*) uji t-independen

Peningkatan masa waktu tinggal SAA di dinding pembuluh darah dapat merangsang pembentukan sel busa dari makrofag yang berikatan dengan SAA dalam berbagai tahap aterogenesis. Oleh karena itu, selain penimbunan LDL proaterogenesis di dinding arteri, juga kehadiran HDL terikat SAA dan HDL teroksidasi di dekat reseptor *scavenger* makrofag berpeluang kuat dalam aterogenesis. *Serum Amiloid A* mempertahankan kemampuannya untuk mengimbas: sitokin dan hasilan kemokin, matriks degradasi enzim, seperti kolagenase dan MMP yang mengganggu fungsi trombosit. *Serum Amiloid A* juga ikut melakukan kolokalisasi dengan apolipoprotein AI (apoA-I) dan proteoglikan. Ekspresi SAA di kompartemen seperti filamen (sito skeletal) termasuk mikrotubulus, dalam inti dan nanotubules dapat mendukung perkembangan aterosklerosis di dinding pembuluh darah. Ekspresi matriks menurunkan enzim dan mengakibatkan ketidakstabilan plak.¹⁶

SIMPULAN DAN SARAN

Antara tingkat Amiloid A serum pasien stenosis koroner dan yang bukan stenosis terdapat perbedaan rerata bermakna. Tingkat rerata *Serum Amiloid A* pasien stenosis koroner lebih tinggi daripada yang bukan.

Perlu penelitian lebih lanjut dengan cara mengkaji yang berbeda untuk menilai kemampuan *Serum Amiloid A* sebagai tolok ukur diagnosis pasien bukan stenosis dan dengan stenosis koroner.

DAFTAR PUSTAKA

- Forrester JS. Role of Plaque rupture in acute coronary syndromes. *The AM J of Cardiol*, 2000; 86 (8 Supp 2): 15–23.
- Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS. Guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J.Am.Coll.Cardiol*. 2002; 40(3): 1366–74.
- Haramaki N, Ikeda H. Long Term Smoking Causes Nitroglycerin Resistance in Platelets by Depletion of Intraplatelet Glutathion, *Atheroscler Thromb Vasc Biol*. 2001; 21(7): 1852–56.
- Bohlmeyer TJ, Wu AH and Perryman MB. Evaluation of laboratory test as a guide to diagnosis and therapy of myositis. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 20 (10 Supp 2): 845.
- Cheng GC, Loree HM, Kamm RD. Distribution of Circumferential Stress in Ruptured and Stable Atherosclerotic lesions: a Structural Analysis with Histopathological. *Post Graduate Medicine: Initial Appraisal of Acute Coronary Syndrome* 2003; 67: 567–85.
- Fillep JG, Kebir DE. Serum amyloid A as a marker and mediator of acute coronary syndrome. *Future cardiology*. 2008; 5(4): 495–504.
- Fyfe AI, Rothenberg JD, Frederick CD, Rita M, Cantor F, Jerome IR, *et al*. Association between Serum Amyloid A proteins and Coronary Artery Disease Evidence from two distinct arteriosclerotic processes. *Circulation*. 1997; 96: 2914–2919.
- Johnson BD, Kip KE, Marroquin OC, Ridker PM, Kelsey SF, Shaw LJ, *et al*. Serum Amyloid A as a Predictor of Coronary Artery Disease and Cardiovascular. *Circulation*. 2004; 109: 726–732
- Kestenbaum RS, Winikoff Y, Cristalt N. Serum amyloid A concentration during the course of acute ischemic heart disease. *J Clin Pathol*. 1986; 39(635): 637.
- Ogaswara K, Mashiba S, Takeya M, Wada Y, Sahara M, Kojima S, *et al*. A serum amyloid A and LDL complex as a new prognostic marker in stable coronary disease. *Atherosclerosis*. 2004; 174: 349–356.
- XU L, Badolato R, Murphy WJ. A novel biologic function of serum amyloid A. Induction of T lymphocytes migration and adhesion. *J Immunol*, 1995; 155 (4 Supp 3): 1184–1190.
- Shishebor MH, Bhatt DL. Inflammation and Atherosclerosis. *Curr. Atheroscl. Rep*. 2004; 6: 131–139.
- Songa C, Shen Y. Serum Amyloid A may potentiate prothrombotic and proinflammatory events in acute coronary syndromes, *Atherosclerosis*. 2009; 296–64.
- Sary HC, Chandler AB, Glaglov S, Guyton JR, Usull W, Rosenfeld ME, *et al*. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. *Circulation*. 1995; 62: 1355–74.
- Viles GJF, Badimon JJ, Fuster V. Definition and pathogenesis of acute coronary syndromes. In: RA. O'Rourke, V Fuster, RW. Alexander, R. Roberts, SB. King III, EN. Prystowsky & IS. Nash (eds.) *Hurst's the heart manual of cardiology*, 11th Ed., Boston, McGraw-Hills, 2004; 237–249.
- Wexler L, Brundage B, Crouse J. Coronary artery calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and clinical implications. A statement for health professionals from the American Heart Association Writing Group. *Circulation*. 1996; 94: 1175–1192.