

[ARTIKEL REVIEW]

HS-CRP AS BIOMARKER OF CORONARY HEART DISEASE

Putu Filla J.F

Faculty of Medicine, University of Lampung

Abstract

Coronary Heart Disease (CHD) remains a serious health problem and has a number of high morbidity and mortality. Atherosclerosis is the underlying cause of CHD event. Inflammation has an important role in the process of atherosclerosis. Prospective studies show that the inflammatory marker high sensitivity - C Reactive Protein (hs-CRP) serum is a predictor of cardiovascular events. Increased levels of CRP is a response of inflammation process in atherosclerosis.

Keywords: atherosclerosis, coronary heart disease, hs-CRP, inflammation

Abstrak

Penyakit Jantung Koroner (PJK) masih merupakan masalah kesehatan yang serius dan mempunyai angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Aterosklerosis merupakan dasar penyebab terjadinya PJK. Inflamasi berperan penting dalam proses terjadinya aterosklerosis. Studi prospektif menunjukkan bahwa marker inflamasi high sensitivity - C Reactive Protein (hs-CRP) serum merupakan prediktor terhadap kejadian kardiovaskular. Peningkatan kadar hs-CRP ini merupakan respon karena terjadinya proses inflamasi pada aterosklerosis.

Kata kunci: aterosklerosis, hs-CRP, inflamasi, penyakit jantung koroner

...

Korespondensi : Putu Filla | putufilla@yahoo.com

Pendahuluan

Penyakit jantung koroner (PJK) merupakan problema kesehatan utama di negara maju dan merupakan penyebab kematian utama pada sepertiga penduduk dunia. Di Indonesia, terjadi peningkatan prevalensi penyakit jantung dan pembuluh darah dari urutan ke-10 pada tahun 1980 menjadi urutan ke-8 pada tahun 1986, sedangkan sebagai penyebab kematian tetap menduduki peringkat ke-3. Berbagai penelitian telah menunjukkan bahwa selama lebih dari 50 tahun ditemukan variasi insiden PJK yang berbeda menurut geografis dan keadaan sosial tertentu. Penyakit jantung koroner makin meningkat sejak tahun 1930, dan mulai tahun 1960 merupakan penyebab kematian utama di negara industri. Penyakit jantung

koroner merupakan masalah besar bidang kesehatan karena merupakan 50% dari penyebab jumlah kematian penduduk Amerika dan negara berkembang. Banyak faktor yang mempengaruhi terjadinya PJK sehingga usaha pencegahan harus dilaksanakan secara multifaktorial pula. Usaha-usaha pencegahan sedapat mungkin diusahakan dengan cara pengendalian faktor-faktor risiko PJK.¹

Menurut meta-analisis ada beberapa faktor risiko untuk PJK, adalah risiko yang berhubungan dengan penyakit sistemik, risiko *traditional cardiovascular* dan risiko infeksi. Pada faktor risiko yang dihubungkan dengan penyakit atau kelainan sistemik dikatakan bahwa adanya penurunan jumlah faktor-faktor seperti merokok, hipertensi sistemik, diabetes melitus,



hiperlipidemia secara efektif dapat mencegah PJK. Keadaan tersebut juga berhubungan dengan adanya penurunan faktor risiko seperti usia, gender dan riwayat keluarga terhadap PJK tidak menjelaskan mengapa frekuensi PJK tidak menurun sebanyak yang diharapkan. Adanya kemungkinan faktor lain yang tidak dikenal sebagai pemicu terjadinya PJK. Hal ini mendukung dugaan adanya kemungkinan etiologi karena infeksi.²

DISKUSI

Penyebab penyakit jantung koroner

PJK adalah suatu keadaan abnormal yang disebabkan oleh disfungsi jantung dan pembuluh darah. Penyumbatan pada arteri koroner ini dapat sebagian maupun total dari satu atau lebih arteri koroner dan atau cabang-cabangnya. PJK bermakna didefinisikan sebagai adanya stenosis $\geq 50\%$ minimal pada satu arteri koroner yang dibuktikan dari pemeriksaan angiografi.³

Penyebab utama PJK adalah arterosklerosis yang merupakan proses multifaktor. Arterosklerosis adalah suatu proses yang mendasari terbentuknya penyempitan pembuluh darah setempat oleh plak arterosklerotik yang mengakibatkan terhambatnya aliran darah. Proses tersebut menyebabkan gangguan pengangkutan oksigen serta hasil metabolisme otot ke jantung dengan akibat terjadinya iskemia miokard. Bila plak arteriosklerotik (ateroma) ini menyebabkan penyempitan lebih dari 70% aliran darah akan terganggu dan menyebabkan manifestasi klinis berupa angina pektoris. Arterosklerosis pada dasarnya merupakan gabungan tiga

komponen penting yaitu: ateroma, sklerosis yang merupakan ekspansi jaringan fibrosa dan inflamasi yang melibatkan aktivitas monosit atau makrofag, limfosit T dan sel mast. Adanya komponen inflamasi pada proses arterosklerosis ini mendorong pemikiran baru tentang PJK. Sebelumnya penyakit jantung koroner (PJK) merupakan penyakit degeneratif yang mau tidak mau akan terjadi dengan bertambahnya umur. Dengan pemahaman tersebut PJK juga merupakan penyakit inflamasi (*low grade chronic inflammatory disease*) yang dipengaruhi oleh kadar fibrinogen dan *High Sensivity C-Reactive Protein* (Hs-CRP). Sindroma koroner akut merupakan gejala akut dari PJK. Beberapa faktor lokal penyebab PJK adalah gangguan aliran darah, diameter pembuluh darah, struktur dinding arteri, stenosis arteri, peningkatan faktor-faktor protrombotik dimana salah satunya adalah CRP.⁴

C-Reactive Protein

C-Reactive Protein dikenal sebagai protein fase akut pertama yang ditemukan dan kadarnya akan meningkat tinggi pada proses peradangan serta kerusakan jaringan.⁵ *C-Reactive Protein* merupakan suatu alfa-globulin yang diproduksi di hepar dan kadarnya meningkat dalam 6 jam di dalam serum bila terjadi proses inflamasi akut. Kadar CRP dalam plasma dapat meningkat dua kali lipat sekurang-kurangnya setiap 8 jam dan mencapai puncaknya setelah kira-kira 50 jam. Setelah diberi pengobatan yang efektif dan rangsangan inflamasi hilang, maka kadarnya akan turun 5–7 jam waktu paruh plasma.⁶



Kadar CRP biasanya meningkat 6 – 8 jam setelah demam dan mencapai puncak 24 –48 jam. Pada orang normal kadar CRP < 5 mg/L dan dapat meningkat 30x dari nilai normal pada respon fase akut. CRP dipakai untuk :

1. Memberikan informasi seberapa akut dan seriusnya suatu penyakit.
2. Deteksi proses peradangan sistemik di dalam tubuh.
3. Membedakan antara infeksi aktif dan inaktif.
4. Mengikuti hasil pengobatan infeksi bakterial setelah pemberian antibiotika.
5. Mendeteksi infeksi dalam kandungan karena robeknya amnion.
6. Untuk mengetahui adanya infeksi pasca operasi.
7. Membedakan antara infeksi dan reaksi penolakan pada transplantasi sumsum tulang.
8. Mempunyai korelasi yang baik
9. Dengan laju endap darah (LED).⁷

Perubahan hs-CRP pada pasien penyakit jantung koroner

Pada SKA terjadi respon inflamasi sistemik. Mediator inflamasi vaskuler menyediakan informasi diagnostik dan prognostik pada pasien dengan SKA. Peradangan ini berkaitan dengan aterosklerosis yang terjadi pada pasien penyakit jantung koroner yang kemudian akan menimbulkan respon imun tubuh. Peningkatan kadar petanda inflamasi sirkulasi seperti CRP, serum amiloid A, IL-6, dan IL-1 *receptor antagonist* biasanya menyertai SKA. Peningkatan tersebut berkorelasi dengan prevalensi tinggi nekrosis miokard, reperfusi kerusakan iskemia,

atau aterosklerosis koroner berat tetapi juga menyebabkan inflamasi utama ketidakstabilan koroner.⁴ Dari empat tanda peradangan hs-CRP, serum amiloid A, interleukin-6, dan *soluble-ICAM-1* didapatkan bahwa hs-CRP adalah prediktor yang paling signifikan dari risiko kejadian kardiovaskular.³ Peningkatan marker inflamasi mencerminkan adanya respon fase akut. Penelitian epidemiologi menunjukkan kadar beberapa marker inflamasi dalam plasma meningkat beberapa tahun sebelum timbulnya manifestasi SKA.⁴ Kadar CRP pada PJK berkorelasi dengan luasnya kerusakan jaringan dan juga terlibat dalam “*causa pathway*” penyakit. Berbagai riset menyatakan bahwa inflamasi merupakan bagian integral dari PJK.⁸ *C-Reactive Protein* berinteraksi dengan pembuluh darah atau miokard yang rusak dan menunjang proses inflamasi. Protein ini diproduksi di dalam hati. Pada keadaan inflamasi akut CRP dapat meningkat sampai 100 mg/L dan akan menurun pada inflamasi kronis.⁹ Peningkatan kadar CRP di serum atau plasma antara 24–48 jam diikuti kerusakan jaringan yang akut, mencapai titik tertinggi selama masa akut (beberapa ratus kali lipat) dan menurun sejalan dengan penyembuhan.³

Haidari dan kawan-kawan meneliti hubungan antara serum CRP dengan penyakit jantung koroner secara angiografi terhadap 450 individu. Secara bermakna kadar CRP dengan PJK lebih tinggi daripada kontrol (2,14 mg/L dibanding 1,45 mg/L) dan hubungan tersebut menandakan adanya proses inflamasi pada PJK.¹⁰ Dalam rangka memperbaiki prediksi risiko kardiovaskular atau



pendeteksian inflamasi seperti periodontitis digunakan *hs-CRP* (yang dapat mendeteksi kadar kuantitatif *CRP* dalam serum manusia < 1 mg/L). Dibandingkan dengan penanda inflamasi lainnya, *CRP* cukup mudah dan murah untuk pemeriksaan laboratorium, selain itu mempunyai keunggulan dalam hal kestabilan analit, ketersediaan uji komersial, standarisasi dan uji presisinya.³

Pada penelitian yang dilakukan setiawan dan kawan – kawan tahun 2011 pada kelompok kasus maupun kontrol yang berjumlah 76, berusia antara 35 sampai dengan 80 tahun. Kedua kelompok diukur kadar fibrinogen dan Hs-CRP. *Cut off* masing-masing biomarker diukur dengan *Receiver Operating Curve*. Akurasi diukur dengan sensitivitas, spesifitas, rasio kemungkinan, nilai duga positif dan nilai duga negatif, baik secara kombinasi maupun terpisah. Umur rerata pada kedua kelompok 57,5 tahun. Kadar Hs-CRP pada kelompok kasus ($4,04 \pm 1,94$ mg/L) berbeda bermakna dibanding kelompok kontrol ($1,98 \pm 1,25$ mg/L). Sensitivitas tinggi protein *C-Reactive Protein* merupakan indikator yang sensitif peradangan, yang berkaitan erat dengan kemajuan pembentukan plak.⁴

Tabel 1. Distribusi kada Hs-CRP dan fibrinogen pada beberapa nilai ambang pada kelompok kasus dan kontrol.

Marker	Non SKA	SKA
Hs-CRP $< 3,05$ mg/L	72 (100%)	55 (6,3%)
Hs-CRP $> 3,05$ mg/L	0 (0%)	75 (93,8%)
Fibrinogen $< 4,25$ g/L	55 (72,4%)	21 (27,6%)
Fibrinogen $> 4,25$ g/L	21 (27,6%)	55 (72,4%)

Hs-CRP dan Fibrinogen $< 0,425$	57 (75,0%)	19 (25,0%)
Hs-CRP dan Fibrinogen $\geq 0,425$	19 (25,0%)	57 (75,0%)

Sumber: Setiawan Ivan, 2011.⁴

Pada penelitian yang melibatkan 3 kelompok pasien yaitu, angina pectoris, infark miokard dan stabil angina didapatkan peningkatan kadar Hs-CRP paling tinggi terdapat pada pasien dengan infark miokard akut.¹¹ Didapatkan juga pada 41 subyek dengan penyakit arteri koroner memiliki kadar hs-CRP yang lebih tinggi dan peningkatan diameter lumen pembuluh darah dibandingkan subyek yang tidak memiliki penyakit arteri koroner.¹²

SIMPULAN

Pada penyakit jantung koroner terdapat berbagai penyebab salahsatunya aterosklerosis yang dapat mengakibatkan inflamasi dan kerusakan jaringan. Korelasi positif yang signifikan diamati antara luasnya aterosklerosis dan tingkat hs- CRP. Hal ini menunjukkan bahwa tingkat hs - CRP memiliki korelasi positif dengan beban penyakit pada pasien penyakit jantung koroner. HS- CRP merupakan faktor risiko kardiovaskular tunggal dan berhubungan dengan beratnya penyakit. Meningkatnya konsentrasi CRP dalam referensi batas dapat digunakan sebagai biomarker penyakit jantung koroner.

DAFTAR PUSTAKA

1. Djohan TA. Penyakit Jantung Koroner dan Hypertensi. e-USU Repository 2004.



2. Djais A. Periodontitis sebagai Faktor Resiko Jantung Koroner Aterosklerosis. J PDGI. 2006;(56):53-9.
3. Purba JB. Hubungan Kadar High Sensitivity - C Reactive Protein Dengan Derajat Stenosis Arteri Koroner Pada Pasien Angina Pektoris Stabil. Sumatera Utara: Universitas Sumatera Utara; 2012.
4. Setiawan I, Akurasi Fibrinogen dan Hs-CRP sebagai Biomarker pada Sindroma Koroner Akut. Jurnal Kedokteran Brawijaya. 2011;26(4):234-8.
5. Herrera JA, Parra B, Herrera E, Botero JE, Arce RM, Contreras A, et al. Periodontal Disease Severity is Related to High Levels of C-Reactive Protein in Pre-Eclampsia. Journal of Hypertension. 2007;(25):1459-64.
6. Marshall WJ, Bangert SK. Clinical Chemistry. 5th ed. Edinburgh. 2004.
7. Widiarto A. C-reactive protein (latex) high sensitive assay. Cobas c system. 2006.
8. Lind L. Circulating Markers of Inflammation and Atherosclerosis. Atherosclerosis. 2003; 169(2): 203-14.
9. Gendowarja Y. Kadar CRP Serum Tinggi Pada Penderita Stroke Iskemik Akut Sebagai Prediktor Luaran Buruk Selama Perawatan [desertation]. Denpasar (Indonesia): Universitas Udayana; 2014.
10. Andra H. Sindrom Koroner Akut: Pendekatan Invasif Dini atau Konservatif. Majalah Farmacia. Ed Agustus. 2006, p54.
11. Hasnat MA, Chowdhury AW, Khan H, Hossain MZ. High Sensitive C-Reactive Protein (Hs-Crp) And Its Correlation With Angiographic Severity Of Patient With Coronary Artery Disease (CAD). J Dhaka Med Coll. 2010;(2) : 91-7.
12. Mouridsen MR, Nielsen OW, Carlsen CM, Mattson N, Ruwald MH, Binici Z, Sajadieh A. High Sensitivity C-reactive Protein and Exercise Induced Changes in Subjects Suspected of Coronary Artery Disease. J Inflamm Res. 2014;(7): 45-55.

