

Hubungan antara Kadar *Soluble CD40 Ligand (sCD40L)* dengan Kejadian Sindroma Koroner Akut (SKA)

(Correlation between Soluble CD40 Ligand (sCD40L) and Acute Coronary Syndromes)

Jusak Nugraha¹, Myrza Elita¹, M.Aminuddin^{2sa}

ABSTRACT

Introduction: Acute coronary syndrome (ACS) is manifestation of coronary heart disease (CHD), which is the leading cause of death in Indonesia. CD40 ligand (CD40L) stored in alpha granule of platelet will be translocated immediately to the surface when platelet is active, and then released from the surface as soluble CD40 ligand (sCD40L). Soluble CD40 ligand (sCD40L) has role in connecting the inflammatory process, atherosclerosis, and thrombosis. The aim of this study is to study correlation between sCD40L level and ACS in patients with chest pain.

Methods: Subject of this study was 40 patients with chest pain that came to emergency ward of RSUD dr. Soetomo Surabaya. Patients were divided into two groups based on the diagnosis ACS and non ACS, which was established with electrocardiography (ECG) and Troponin-T level. Patients' sera were examined sCD40L level using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit from Quantikine[®]. **Results:** Twenty six (65%) were diagnosed as ACS, and 14 (35%) were non ACS. ACS diagnosis consists of ST-segmen elevation myocardial infarction (STEMI), non-ST-segmen elevation myocardial infarction (NSTEMI), and unstable angina (UA), with the highest proportion was STEMI in 15 (57%). The mean of sCD40L level in ACS patients (5.45 ± 3.70 ng/mL) was significantly higher compared with non ACS patients (1.97 ± 1.33 ng/mL) ($p < 0.05$). The sensitivity and specificity of sCD40L level using cut off 2.99 ng/mL to diagnose ACS were 61.53% and 71.4%, respectively. Analysis of correlation between sCD40L level and ACS by Spearman test reveals correlation coefficient rho (ρ)=0.52 ($p=0.001$). **Conclusion:** sCD40L level had positive and moderate correlation with ACS in patients with chest pain.

Key words: sCD40L, ACS, chest pain

ABSTRAK

Pendahuluan: Sindroma koroner akut (SKA) adalah manifestasi penyakit jantung koroner (PJK) yang merupakan penyebab kematian terbanyak di Indonesia. CD40 ligand (CD40L) yang tersimpan dalam granula alfa platelet akan ditranslokasikan secara cepat menuju permukaan saat platelet teraktivasi dan selanjutnya dilepaskan dari permukaan sebagai *soluble CD40 ligand (sCD40L)*. Soluble CD40 ligand (sCD40L) berperan sebagai jembatan penghubung antara proses inflamasi, atherosklerosis, dan trombosis. Penelitian ini bertujuan untuk mempelajari hubungan antara kadar sCD40L dengan kejadian SKA pada pasien nyeri dada di RSUD dr. Soetomo Surabaya. **Metode:** Subjek penelitian adalah 40 pasien nyeri dada yang datang ke Instalasi Rawat Darurat (IRD) RSUD dr. Soetomo Surabaya. Pasien dikelompokkan berdasarkan diagnosis SKA dan non SKA yang ditegakkan dengan pemeriksaan elektrokardiogram (EKG) dan kadar Troponin T. Serum pasien dilakukan pemeriksaan kadar sCD40L dengan metode *enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)* dari Quantikine[®]. **Hasil:** Dua puluh enam (65%) didiagnosis SKA dan 14 (35%) non SKA. Diagnosis SKA meliputi ST-segmen elevation myocardial infarction (STEMI), non-ST-segmen elevation myocardial infarction (NSTEMI), dan unstable angina (UA), dengan proporsi terbanyak adalah STEMI pada 15 (57%). Rerata kadar sCD40L

pasien SKA ($5,45 \pm 3,70$ ng/mL) lebih tinggi bermakna dibandingkan dengan pasien non SKA ($1,97 \pm 1,33$ ng/mL) ($p < 0,05$). Kadar *sCD40L* (*cut off* 2,99 ng/mL) mempunyai sensitivitas 61,53% dan spesifisitas 71,4% untuk diagnosis SKA. Uji korelasi *Spearman* kadar *sCD40L* dengan kejadian SKA didapatkan koefisien korelasi *rho* (ρ) = 0,52 ($p = 0,001$). **Simpulan:** Terdapat korelasi positif berkekuatan sedang antara kadar *sCD40L* dengan kejadian SKA pada pasien nyeri dada.

Kata kunci : *sCD40L*, SKA, nyeri dada

¹Departemen Patologi Klinik, FK Unair/RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

²Departemen Kardiologi & Kedokteran Kardiovaskuler FK Unair/RSUD Dr. Soetomo Surabaya

PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskular merupakan masalah kesehatan global yang bertanggung jawab terhadap 30% kematian secara global. Data pada tahun 2005 menyebutkan bahwa 17 juta kematian dari total 58 juta kematian di seluruh dunia disebabkan oleh penyakit kardiovaskular.¹ *American Heart Association* (AHA) menyebutkan bahwa 71,3 juta warga Amerika menderita penyakit kardiovaskular pada tahun 2003. Penyakit kardiovaskular bertanggung jawab atas hampir 1 juta kematian pada tahun 2003, dengan 53%-nya disebabkan oleh penyakit jantung koroner (PJK).²

Tingkat mortalitas akibat penyakit kardiovaskular di Indonesia juga meningkat setiap tahunnya, mencapai hampir 30% pada tahun 2004 dibandingkan dengan hanya 5% pada tahun 1975. Data dari Survei Kesehatan Nasional Indonesia yang dilakukan oleh Departemen Kesehatan Republik Indonesia menyebutkan bahwa penyakit kardiovaskular merupakan penyebab kematian terbanyak di Indonesia, dengan PJK sebagai penyebab yang terutama, yakni sebesar 26,4%.³ Manifestasi PJK adalah terjadinya sindroma koroner

akut (SKA), yang meliputi angina pectoris tidak stabil (*unstable angina/UA*) dan infark miokard akut (IMA).⁴ Data dari Ditjen Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan Departemen Kesehatan Republik Indonesia pada tahun 2006 menyebutkan bahwa SKA menyebabkan angka perawatan yang sangat besar di rumah sakit dan merupakan manifestasi PJK yang utama dan paling sering mengakibatkan kematian.⁵

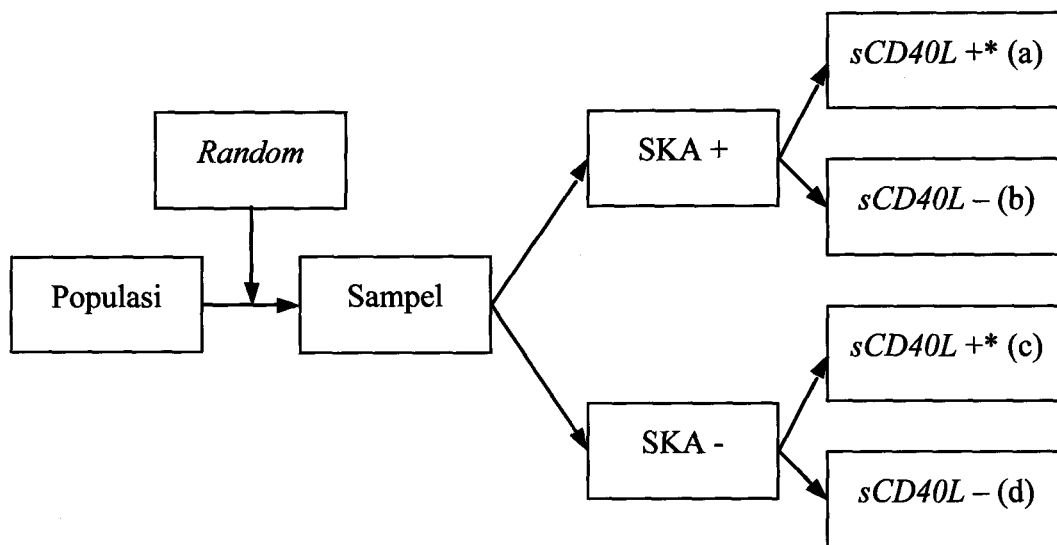
Tingginya angka kematian SKA menyebabkan perlunya pemahaman yang tepat mengenai patogenesis penyakit, sehingga dapat membantu menemukan pemeriksaan yang cepat dan akurat untuk diagnosis. Penanda biologik yang digunakan saat ini untuk diagnosis adalah molekul-molekul yang dilepaskan setelah terjadinya nekrosis miokard, seperti troponin dan peptida natriuretik. Penanda tersebut berguna secara klinis, namun sebenarnya belum dapat menggambarkan patogenesis fase awal atherotrombosis. Diperlukan penanda alternatif yang bukan hanya dapat membantu diagnosis, tetapi juga dapat memberikan pemahaman mengenai patogenesis SKA.

Konsep yang dikemukakan saat ini adalah bahwa penanda inflamasi, disfungsi endotel, dan aktivasi platelet dapat digunakan untuk mengidentifikasi aktivitas penyakit bahkan sebelum terjadi nekrosis miokard.⁶ Salah satu konsep yang melandasi mekanisme patogenesis atherotrombosis melibatkan interaksi antara CD40 dan CD40 ligand (CD40L). CD40 merupakan reseptor protein transmembran yang termasuk dalam kelompok superfamili *tumor necrosis factor* (TNF). CD40L tersimpan dalam granula alfa platelet dan ditranslokasikan secara cepat menuju permukaan pada saat platelet teraktivasi. CD40 yang telah diekspresikan pada permukaan akan segera dipecah dan dilepaskan dari permukaan platelet sebagai *soluble CD40 ligand* (sCD40L).^{7,8}

Sampai saat ini peran sCD40 dalam proses terjadinya SKA belum dapat dipahami sepenuhnya. Beberapa studi menunjukkan bahwa CD40 dan CD40L merupakan salah satu mediator inflamasi vaskular dan berperan sebagai jembatan penghubung antara proses inflamasi, atherosklerosis, dan thrombosis.^{7,8} Penelitian tentang kadar sCD40 dan hubungannya dengan kejadian SKA belum banyak dilakukan sehingga penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara kadar sCD40 dengan kejadian SKA di RSUD dr. Soetomo Surabaya.

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian adalah analitik observasional dengan rancangan *cross sectional*.



*Penentuan *cut off point* 2,99 ng/mL⁹

Gambar 1. Desain penelitian *cross sectional*

Populasi penelitian adalah pasien yang datang ke Instalasi Rawat Darurat (IRD) RSUD dr. Soetomo Surabaya dengan keluhan nyeri dada. Sampel penelitian adalah pasien nyeri dada yang datang ke IRD RSUD

dr. Soetomo Surabaya yang memenuhi kriteria penerimaan sampel. Kriteria penerimaan sampel adalah pasien dengan keluhan nyeri dada, berusia, usia ≥ 30 tahun, bersedia mengikuti penelitian dengan menandatangani

lembar persetujuan ikut serta dalam penelitian (*informed consent*) serta memiliki catatan medis lengkap. Kriteria penolakan sampel adalah Pasien sepsis, stroke akut, keganasan, pasien gagal ginjal serta pasien dengan sampel yang lipemik, ikterik dan hemolisis tidak diikutkan dalam penelitian. Sampel penelitian dilakukan pengambilan dengan cara *consecutive sampling* dengan tehnik *case finding*.

Besar sampel dihitung berdasarkan rumus¹⁰:

$$n = [(Z_{1-\alpha/2})^2 \cdot P (1-P)] / d^2$$

Dengan $Z_{1-\alpha/2} = 1,960$ (tingkat kemaknaan = 0,05); $d = 0,15$; dan $P = 0,3$ (sumber: kasus di IRD RSUD dr. Soetomo Surabaya), maka besar sampel minimal yang diperlukan pada penelitian ini sebanyak 36.

Pemeriksaan kadar sCD40L serum dilakukan dengan metode *enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)* dari *Quantikine*. Data dalam bentuk rasio (ng/mL).

Data karakteristik pasien SKA, distribusi dan frekuensi SKA disajikan secara deskriptif. Nilai diagnostik dari pemeriksaan kadar sCD40L sebagai penanda SKA di RSUD dr. Soetomo Surabaya didapatkan dari perhitungan rumus dengan menggunakan tabel 2x2 untuk menghitung sensitivitas, spesifisitas, nilai ramal positif, dan nilai ramal negatif. Analisis inferensial hubungan antara kadar sCD40L dengan kejadian SKA dilakukan dengan uji korelasi *Pearson*.

HASIL PENELITIAN

Karakteristik Subjek Penelitian

Sampel diambil satu kali yaitu pada saat pasien nyeri dada datang ke IRD RSUD dr. Soetomo Surabaya. Pengumpulan sampel mulai bulan Juni sampai dengan September 2015. Sebanyak 40 dari 68 sampel dinyatakan memenuhi kriteria sampel dan diikutsertakan sebagai subjek penelitian.

Jumlah pasien nyeri dada yang diteliti sebanyak 40, sebagian besar adalah laki-laki yaitu sebanyak 27 (67,5%) sedangkan 13 (32,5%) adalah perempuan. Rentang usia pasien nyeri dada adalah 36-79 tahun dengan rerata $56,73 \pm 9,95$ tahun. Dua puluh enam (65%) pasien didiagnosis sebagai SKA dan 14 (35%) merupakan pasien non SKA. Diagnosis SKA terdiri dari STEMI, NSTEMI, dan UA, dengan proporsi terbanyak adalah STEMI yang didapatkan pada 15 (57%) dari seluruh pasien SKA (Tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik	Jumlah (n = 40)
Jenis kelamin	
Laki-laki	27 (67,5%)
Perempuan	13 (32,5%)
Rentang usia	
Mean ± SD	56,73 ± 9,95
Diagnosis	
Non SKA	14 (35%)
SKA	
UA	3 (7,5%)
NSTEMI	8 (20%)
STEMI	15 (37,5%)

Subjek penelitian dibagi menjadi 2 kelompok besar berdasarkan diagnosis, yaitu pasien dengan SKA dan non SKA. Karakteristik subjek pada masing-masing kelompok diagnosis selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Karakteristik subjek penelitian berdasarkan kelompok diagnosis

	Kelompok	
	Non SKA (n = 14)	SKA (n = 26)
Jenis kelamin		
Laki-laki	7 (50%)	20 (76,92%)
Perempuan	7 (50%)	6 (23,07%)
Usia (tahun)	59,14 ± 11,88	55,42 ± 8,73
Merokok	5 (35,71%)	13 (50%)
Riwayat diabetes	2 (14,28%)	10 (38,46%)
Riwayat hipertensi	7 (50%)	15 (57,69%)
Glukosa darah acak (mg/dl)	109,85 ± 23,00*	155,98 ± 65,57*
Kreatinin serum (mg/dl)	0,768 ± 0,41	1,026 ± 0,26
Kolesterol total (mg/dl)	181,79 ± 18,36	192,88 ± 41,27
Trigliserida (mg/dl)	161,07 ± 54,80	182,35 ± 64,19
Kolesterol HDL (mg/dl)	37,93 ± 6,94**	31,08 ± 9,99**
Kolesterol LDL (mg/dl)	140,57 ± 22,91	132,73 ± 35,58
Jumlah trombosit (/µl)	280.857,14 ± 76.800,29	281.076,92 ± 14.741,04
*p<0,001; **p <0,05		

Hasil pemeriksaan kadar sCD40L pasien nyeri dada terendah adalah 0,07 ng/mL didapatkan pada pasien *Stable Angina* sedangkan kadar tertinggi adalah 12,39 ng/mL didapatkan pada pasien dengan diagnosis NSTEMI. Rerata kadar sCD40L pasien nyeri dada adalah 4,23 ± 3,49 ng/mL. Pasien SKA mempunyai rerata kadar sCD40L 5,45 ± 3,70 ng/mL, sedangkan pasien non SKA mempunyai rerata kadar sCD40L 1,97 ± 1,33 ng/mL. Rerata kadar pasien dengan diagnosis SKA lebih tinggi bermakna dibandingkan dengan rerata kadar pasien dengan diagnosis non SKA (p<0,05), sedangkan rerata kadar sCD40L pada sub kelompok SKA tidak didapatkan perbedaan yang bermakna (Tabel 3).

Tabel 3. Kadar sCD40L pada pasien SKA dan non SKA (Mean ± SD)

Kelompok	n	Kadar sCD40L(ng/ml)
Non SKA	14	1,97 ± 1,33*
SKA	26	5,45 ± 3,70*
UA	3	6,02 ± 3,31
NSTEMI	8	5,60 ± 4,52
STEMI	15	5,26 ± 3,55

*p< 0,001

Nilai Diagnostik Kadar sCD40L

Kadar sCD40L pasien SKA sebanyak 16 (61,53%) berada di atas *cut off* (>2,99 ng/mL) sedangkan 10 (38,47%) didapatkan kadar yang lebih rendah dari *cut off* (<2,99 ng/mL). Sebagian besar pasien non SKA yaitu 10 (71,42%) mempunyai kadar sCD40L

di bawah *cut off* (<2,99 ng/mL), sedangkan sisanya sebanyak 4 (0,28%) mempunyai kadar sCD40L di atas *cut off* (>2,99 ng/mL).

Tabel 2x2 untuk perhitungan sensitivitas, spesifisitas, nilai ramal positif, dan nilai ramal negatif dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Tabel 2x2 kadar sCD40L dan kelompok diagnosis

		Kelompok		Total
		SKA	Non SKA	
sCD40L	>2,99	16	4	20
(ng/mL)	<2,99	10	10	20
Total		26	14	40

Perhitungan nilai diagnostik kadar sCD40L berdasarkan tabel 2x2 didapatkan sensitivitas 61,53%; spesifisitas 71,4%; nilai

ramal positif 80%; dan nilai ramal negatif 50% (Tabel 5).

Tabel 5. Nilai diagnostik kadars CD40L untuk diagnosis

SKA Nilai diagnostik	Hasil
Sensitivitas diagnostik	61,53%
Spesifisitas diagnostik	71,42%
Nilai ramal positif	80%
Nilai ramal negatif	50%
Rasio kemungkinan positif	2,15
Rasio kemungkinan negatif	0,54

Hubungan antara Kadar sCD40L dengan Kejadian SKA

Analisis korelasi bertujuan untuk mengetahui pola dan keeratan hubungan antara 2 variabel atau lebih. Analisis statistik untuk mengetahui hubungan antara kadar sCD40L dengan kejadian SKA menggunakan uji *Spearman* karena data kadar sCD40L tidak berdistribusi normal. Hasil analisis statistik didapatkan koefisien korelasi ρ (p) = 0,52 dengan nilai p = 0,001. Hal ini berarti kadar sCD40L berkorelasi sedang dengan kejadian SKA dan korelasi ini bermakna. Koefisien korelasi yang positif menunjukkan bahwa

hubungan tersebut bersifat searah, yaitu kadar sCD40L yang semakin tinggi akan meningkatkan kejadian SKA.

PEMBAHASAN

Tingkat mortalitas akibat penyakit kardiovaskular di Indonesia meningkat setiap tahunnya, mencapai hampir 30% pada tahun 2004 dibandingkan dengan hanya 5% pada tahun 1975. Data dari Survei Kesehatan Nasional Indonesia yang dilakukan oleh Departemen Kesehatan Republik Indonesia menyebutkan bahwa penyakit kardiovaskular merupakan penyebab kematian terbanyak

di Indonesia, dengan PJK sebagai penyebab yang terutama, yakni sebesar 26,4%.³

Beberapa faktor risiko dihubungkan dengan terjadinya PJK, yaitu usia dan jenis kelamin, riwayat penyakit keluarga, dan riwayat penyakit lain seperti diabetes melitus, hipertensi, dan dislipidemia. Rerata umur subjek penelitian ini yaitu $56,73 \pm 9,95$ tahun dengan jenis kelamin terbanyak adalah laki-laki sebanyak 67,5%. Tidak didapatkan perbedaan bermakna antara usia pasien SKA maupun non SKA. Pasien SKA sendiri didapatkan lebih banyak jenis kelamin pria dibanding dengan wanita. Risiko terjadinya SKA pada pria meningkat setiap pertambahan dekade usia dan perbandingan antara wanita dan pria menunjukkan bahwa risiko pada wanita pra menopause setara dengan pria pada usia 10 tahun lebih muda.¹¹

Pasien SKA pada penelitian ini mempunyai rerata kadar glukosa darah acak yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien non SKA. Studi menyebutkan bahwa hiperglikemia akut terjadi pada sekitar 50% pasien SKA. Stres kardiovaskular akan memicu pelepasan katekolamin, kortisol, dan glukagon yang menyebabkan peningkatan glukosa dan asam lemak bebas, peningkatanglukoneogenesis hepatic, dan penurunan pengambilan glukosa perifer. Hiperglikemia akut akan memperburuk prognosis dan meningkatkan mortalitas pasien SKA dengan atau tanpa riwayat diabetes sebelumnya.¹²

Penelitian ini tidak didapatkan perbedaan antara kadar kolesterol total, trigliserida, dan kolesterol LDL pada pasien SKA dan

non SKA. Rerata kadar kolesterol HDL pada pasien SKA ($31,08 \pm 9,99$ mg/dL) lebih rendah bermakna dibandingkan dengan rerata kadar kolesterol HDL pada pasien non SKA ($37,93 \pm 6,94$ mg/dL), $p < 0,05$. Studi menunjukkan bahwa peningkatan kadar kolesterol LDL berhubungan dengan atherogenesis. Penurunan kolesterol total dan kolesterol LDL berhubungan dengan penurunan atherogenesis. Peningkatan kadar kolesterol-HDL merupakan faktor protektif, sedangkan rendahnya kadar kolesterol-HDL akan meningkatkan risiko atherogenesis.¹¹

Hasil Pemeriksaan Kadar sCD40L

CD40L merupakan protein yang tersimpan dalam granula alfa platelet dan ditranslokasikan secara cepat menuju permukaan platelet dan berikutnya segera dipecah menjadi sCD40L. Platelet menyumbang sekitar 95% kadar sCD40L di sirkulasi. Ikatan antara sCD40L dengan reseptornya menyebabkan beberapa mekanisme yang berperan dalam atherogenesis, yaitu ekspresi sitokin, kemokin, *growth factor*, regulasi molekul adhesi, dan sintesis matriks metalloproteinase dan faktor-faktor prokoagulan. sCD40L berperan sebagai mediator antara platelet, endotel vaskular, dan berbagai jenis sel lain.¹³

Penggunaan kadar sCD40L sebagai suatu penanda klinis terutama digunakan pada keadaan yang umum terdapat aktivasi platelet, seperti SKA.¹⁴ Penelitian ini menunjukkan hasil pemeriksaan kadar sCD40L pada pasien nyeri dada dengan diagnosis SKA lebih tinggi bermakna dibandingkan dengan pasien nyeri

dada dengan diagnosis non SKA (Tabel 5.4). Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Gururajan dan Heesch dkk.^{9,15} Peningkatan sCD40L dapat digunakan sebagai penanda untuk aktivitas inflamasi trombotik pada pasien SKA. Peningkatan kadarsCD40L pada pasien SKA sendiri tidak dapat digunakan untuk membedakan STEMI, NSTEMI, maupun UAKarena tidak didapatkan perbedaan yang bermaknan antara ketiga sub kelompok tersebut.

Aktivasi platelet merupakan salah satu kunci penting dalam terjadinya SKA. Paparan kolagen subendotelial pada platelet menyebabkan terjadinya aktivasi dan sekresi beberapa molekul trombotik dan proinflamasi selama fase akut infark miokard. sCD40L merupakan salah satu molekul proinflamasi yang disekresi oleh platelet yang aktif dan terlibat dalam proses destabilisasi plak dan pembentukan thrombus.¹⁶

Peningkatan kadarsCD40L dapat juga merupakan suatu konsekuensi selain penyebab dari SKA, memungkinkan siklus yang berlanjut pada pasien SKA. Fakta bahwa ruptur plak dapat menyebabkan peningkatan kadarsCD40L lebih lanjut tidak dapat mengeksklusi peran CD40L pada patogenesis terjadinya ruptur plak tersebut. Beberapa ruptur plak minor mungkin telah mendahului onset kejadian koroner akut dan peningkatan CD40L dapat berperan dalam progresi penyakit dan menyebabkan destabilisasi plak koroner.¹⁷

Nilai Diagnostik Kadar sCD40L

Penggunaan kadars CD40L sebagai salah satu penanda untuk membantu diagnosis SKA masih banyak diperdebatkan. Penelitian sebelumnya menyebutkan penggunaan kadar sCD40L untuk diagnosis SKA pada pasien nyeri dada mempunyai sensitivitas 90% dan spesifisitas 86%.⁹ Penelitian ini didapatkan sensitivitas 61,53% dan spesifisitas 71,4%. Hal ini lebih rendah dibandingkan dengan penelitian sebelumnya.

Perbedaan hasil sensitivitas dan spesifisitas pada penelitian ini dan penelitian sebelumnya dapat disebabkan oleh perbedaan jumlah sampel yang digunakan. Penelitian sebelumnya oleh Gururajan dkk⁹ menggunakan hampir 500 sampel, jauh lebih banyak dibandingkan dengan jumlah sampel yang digunakan pada penelitian ini. Sensitivitas dan spesifisitas yang didapatkan pada penelitian sebelumnya merupakan hasil yang diperoleh dengan kurva *Receiver of Characteristic (ROC)*. Penelitian ini menggunakan nilai *cut off* yang diperoleh dari penelitian tersebut.

Hal lain yang dapat berpengaruh adalah faktor risiko yang dimiliki oleh pasien sebelumnya. Beberapa pasien SKA dan non SKA mempunyai riwayat merokok sebelumnya. Studi menyebutkan bahwa perokok mempunyai kadarsCD40L yang lebih tinggi dibandingkan dengan bukan perokok. Ekspresi CD40L pada platelet meningkat pada perokok dibandingkan dengan bukan perokok.¹⁸

Terdapatnya riwayat penyakit sebelumnya seperti diabetes, hipertensi, dan dislipidemia dapat mempengaruhi kadarsCD40L pasien. Platelet pada pasien diabetes mengandung CD40L intraseluler yang lebih tinggi dan adanya stimulasi trombin akan menyebabkan pelepasan sCD40L yang lebih tinggi ke sirkulasi. Studi lain menyebutkan bahwa glukosa yang tinggi dan *advanced glycation end products (AGEs)* akan menginduksi ekspresi dan pelepasan sCD40L pada megakariosit tikus.¹⁹

Hubungan antara hipertensi dan sistem CD40/CD40L telah dipelajari oleh beberapa studi sebelumnya. Sistem CD40/CD40L menjadi lebih reaktif pada pasien hipertensi, menyebabkan kadar sCD40L yang lebih tinggi.^{20,21} Peningkatan kadar sCD40L didapatkan juga pada pasien dengan dislipidemia.²² Keadaan lain yang terdapat peningkatan kadar sCD40L adalah penyakit autoimun, *multiple sclerosis*, *inflammatory bowel disease*, dan stroke.²¹

Beberapa hal lain diketahui dapat mempengaruhi kadarsCD40L awal (*baseline*) dari subjek penelitian. Adhesi platelet pada kolagen subendotelial pada saat SKA diperantarai oleh reseptor spesifik pada permukaannya, yaitu GP Ia/IIa. Studi *in vitro* menunjukkan bahwa polimorfisme C807T pada gen GP Ia dihubungkan dengan peningkatan reaktivitas platelet yang menyebabkan kadar sCD40L yang lebih tinggi pada fase akut infark miokard dibandingkan dengan polimorfisme G1648A.¹⁶

Beberapa pasien SKA pada penelitian ini mempunyai riwayat penggunaan obat-

obatan seperti Aspirin dan Simvastatin. Studi menunjukkan bahwa tidak didapatkan hubungan antara penggunaan Aspirin dengan kadars CD40L serum. Aspirin seringkali digunakan pada pasien angina dan dapat menghambat beberapa fungsi platelet, namun penghambatan pelepasan sCD40L membutuhkan suatu inhibitor platelet yang lebih kuat, seperti inhibitor GP IIb/IIIa.¹⁷ Lebih lanjut diketahui bahwa pemberian Clopidogrel bersama dengan Aspirin akan menghambat pelepasan sCD40L sebanyak 17% setelah terapi selama 8 minggu.²³ Penggunaan obat untuk terapi dislipidemia dan hipertensi seperti Simvastatin, Losartan, atau kombinasi keduanya selama 2 bulan dapat menurunkan kadar sCD40L.²⁴

Hubungan antara Kadar sCD40L dengan Kejadian SKA

Kadar sCD40L berkorelasi sedang dengan kejadian SKA (koefisien korelasi ρ = 0,52; p = 0,001). Semakin tinggi kadarsCD40L sesuai dengan semakin tingginya kejadian SKA. Studi oleh Varo dkk²⁵ menyebutkan bahwa peningkatan kadar sCD40L merupakan faktor risiko independen terjadinya kematian dan infark miokard berulang pada pasien SKA.²⁵ Studi lain menyebutkan bahwa peningkatan kadar sCD40L akan meningkatkan risiko kejadian kardiovaskular ikutan, seperti IMA, kematian mendadak, angina berulang pada pasien PJK.²⁶ Peningkatan kadar sCD40L merupakan cerminan dari terdapatnya suatu status protrombotik, dan berguna sebagai petunjuk penggunaan terapi anti trombotik.²⁷

Kekuatan hubungan antara kadar sCD40L dengan kejadian SKA pada penelitian ini adalah sedang. Studi terdahulu telah menyebutkan bahwa kejadian SKA dapat dipengaruhi oleh terdapatnya banyak faktor risiko lain seperti usia, jenis kelamin, riwayat penyakit keluarga, riwayat merokok, penyakit diabetes mellitus, hipertensi, dan dislipidemia. Perokok mempunyai risiko 3-4 kali untuk terjadi SKA dibandingkan dengan bukan perokok. Merokok akan memperberat atherosklerosis karena terjadi kerusakan endotel. Merokok juga dihubungkan dengan respon proinflamasi dan protrombotik.¹⁸

Disfungsi endotel telah diketahui terjadi pada pasien hipertensi dan merupakan faktor risiko terjadinya kejadian kardiovaskular, termasuk SKA. Tekanan darah yang tinggi akan menyebabkan inflamasi vaskular, yang berperan pada terjadinya atherosklerosis.²⁸ Pasien diabetes dihubungkan dengan keadaan proinflamasi dan protrombotik. Glikosilasi akibat kadar glukosa yang tinggi dapat menyebabkan peningkatan stres oksidatif dan kerusakan fungsi endotel, sehingga meningkatkan reaktivitas dan aktivitas prokoagulan.²⁹

Peningkatan kadar kolesterol LDL pada pasien dengan dislipidemia dihubungkan dengan disfungsi endotel dan inflamasi yang ditandai dengan peningkatan kadar *P-selectin*, sedangkan kolesterol HDL mempunyai efek protektif dan berkorelasi negatif dengan kadar *P-selectin* dan hsCRP.³⁰ Oksidasi LDL merupakan penyebab utama jejas pada endotel dan menginduksi ekspresi molekul-molekul proinflamasi pada sel endotel.³¹ Heterogenitas faktor risiko SKA yang dimiliki

pasien pada penelitian ini dengan demikian dapat mempengaruhi hubungan antara kadar sCD40L dengan kejadian SKA.

Keterbatasan Penelitian

Beberapa keadaan telah diketahui dapat mempengaruhi kadar sCD40L pada manusia, seperti penyakit autoimun dan kencing manis. Pemeriksaan laboratorium seperti tes ANA (*Antinuclear Antibody*) yang berguna untuk menyingkirkan adanya penyakit autoimun dan HbA1c untuk menyingkirkan kencing manis tidak dapat dilakukan pada penelitian ini. Riwayat penggunaan obat-obatan yang kemungkinan dapat berpengaruh terhadap hasil pemeriksaan sebelumnya juga tidak semuanya diketahui.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Penelitian ini dapat disimpulkan beberapa hal:

1. Kadar sCD40L pada pasien nyeri dada dengan diagnosis SKA lebih tinggi bermakna dibandingkan dengan pasien dengan diagnosis non SKA.
2. Penggunaan kadar sCD40L untuk diagnosis SKA pada pasien nyeri dada didapatkan sensitivitas 61,53% dan spesifisitas 71,4%.
3. Terdapat korelasi positif berkekuatan sedang antara kadar sCD40L dengan kejadian SKA pada pasien nyeri dada.

Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui kegunaan pemeriksaan kadar sCD40L bersama-sama dengan penanda jantung lain seperti kadar Troponin untuk diagnosis SKA, pemantauan terapi, dan penentuan prognosisnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Mendis S, Thygesen K, Kuulasmaa K, Giampaoli S, Mahonen M, Blackett KN, *et al.* "World Health Organization definition of myocardial infarction: 2008-09 revision". *Int J Epidemiol*,2011; 40(1):139-146.
2. Kleinschmidt KC. "Epidemiology and patophysiology of acute coronary syndrome". *Adv Stud Med*,2006; 6(6B):S477-S482.
3. Dharma S, Juzar DA, Firdaus I, Soerianata S, Wardeh AJ, Jukema JW. "Acute myocardial infarction system of care in the third world". *Neth Heart J*, 2012;20:254-259.
4. Overbaugh KJ. "Acute coronary syndrome". *AJN*2009; 109(5):42-52.
5. Ditjen Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan Departemen Kesehatan Republik Indonesia. "Pharmaceutical care untuk pasien penyakit jantung koroner: fokus sindrom koroner akut". Available online at <http://www.binfar.depkes.go.id/bmsimages/1361351516.pdf>, 2006.
6. Ferroni P, Riondio S, Vazzana N, Santoro N, Guadagni F, Davi G. "Biomarkers of platelet activation in acute coronary syndrome". *Thrombosis and Haemostasis*,2012; 108(6):1109-1123.
7. Anand SX, Viles-Gonzales JF, Badimon JJ, Cavusoglu E, Marmur JD. "Membrane-associated CD40L and sCD40L in atherothrombotic disease". *Thromb Haemost*,2003;90:377-384.
8. Antoniadis C, Bakogiannis C, Tousoulis D, Antonopoulos AS, Stefanadis C. "The CD40/CD40 ligand system: linking inflammation with atherothrombosis". *JACC*2009; 54(8):669-677.
9. Gururajan P, Gurumurthy P, Nayar P, Babu S, Sarasbharati A, Victor D, Cherian KM. "Increased serum concentrations of soluble CD40 ligand as a prognostic marker in patients with acute coronary syndrome". *Indian Journal of Clinical Biochemistry*2009; 24(3):229-233.
10. Lemeshow S, Hosmer Jr. DW, Klar J, Lwanga SK. *Adequacy of sample in health study. A practical Manual*, World Health Organisation 1991:1-3.
11. Hamm CW, Heeschen C, Falk E, Fox KAA. *Acute coronary syndromes: pathophysiology, diagnosis, and risk stratification*. In: Camm AJ, Luscher TF, Serruys P. *The ESC textbook of cardiovascular medicine*. Blackwell Publishing, Oxford London, UK, Wiley, 2006; pp 333-366..
12. Undas A, Wiek I, Stepien E, Zmudka K, Tracz W. "Hyperglycemia is associated with thrombin formation, platelet activation, and fibrin clot

- resistance to lysis in patients with acute coronary syndrome". *Diabetes Care*,2008; 31:1590-1595.
13. Tousoulis D, Androulakis, Nikolaos P, Briasoulis A, siasos G, Antoniadis C, *et al.* "From atherosclerosis to acute coronary syndromes: the role of soluble CD40 ligand". *Trends Cardiovasc Med*, 2010;20:153-164.
 14. de Lemos JA, Zirlik A, Schonbeck U, Varo N, Murphy SA, Khera A, *dkk.* "Associations between soluble CD40 ligand, atherosclerosis risk factors, and subclinical atherosclerosis: results from the Dallas heart study". *Arterioscler Thromb Vasc Biol*,2005;25:2192-2196.
 15. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, van den Brand MJ, Boersma E, Zeiher AM *et al.* "Soluble CD40 ligand in acute coronary syndrome". *N Engl J Med*2003; 348(12): 1104-1111.
 16. Antoniadis C, Tousoulis D, Vasilidou C, Stefanadi E, Marinou K, Stefanadis C. "Genetic polymorphisms of platelet glycoprotein Ia and the risk for premature myocardial infarction". *JACC*2006;47(10):1959-1966.
 17. Aukrust P, Muller F, Ueland T, Berget T, Aaser E, Brunsvig A *et al.* "Enhanced level of soluble and membrane-bound CD40 ligand in patients with unstable angina: possible reflection of T lymphocyte and platelet involvement in the pathogenesis of acute coronary syndrome". *Circulation*, 1999;100:614-620.
 18. Kayrak M, Bacaksiz A, Ulgen MS, Vatankulu MA, Zengin K, Ayhan SS, *et al.* "Plasma concentrations of soluble CD40 ligand in smokers with acute myocardial infarction: a pilot study". *Heart Vessels*, 2011;26:131-137.
 19. Varo N, Libby P, Nuzzo R, Italiano J, Doria A, Schonbeck U. "Elevated release of sCD40L from platelets of diabetic patients by thrombin, glucose and advanced glycation end products". *Diabetes Vasc Dis Res*, 2005;2:81-87.
 20. Alioglu E, Turk UO, Bicak F, Tengiz I, Atila D, Barisik V, *et al.* "Vascular endothelial functions, carotid intima-media thickness, and soluble CD40 ligand levels in dipper and non dipper essential hypertensive patients". *Clin Res Cardiol*, 2008;97:457-462.
 21. Nagesh CM, Roy A. "Role of biomarkers in risk stratification of acute coronary syndrome". *Indian J Med Res*,2009; 123: 627-633.
 22. Filozof C, Gomez-Garre D, Reinares L, Gonzalez-Rubio ML, Munoz-Pacheco P, Rueda A, *et al.* "Relationship between plasma levels of soluble CD40L and insulin sensitivity and insulin secretion status in non-diabetic dyslipidemic patients". *Diabetes research and clinical practice*,2008; 79:48-55.
 23. Azar RR, Kassab R, Zoghbi A, Aboujaoude S, El-Osta H, Ghorra P, *et al.* "Effects of clopidogrel on soluble CD40 ligand and on high-sensitivity C-reactive protein in

- patients with stable coronary artery disease". *Am Heart J*, 2006;151:521.e1-521.e4.
24. Han SH, Koh KK, Quon MJ, Lee Y, Shin EK. "The effects of simvastatin, losartan, and combined therapy on soluble CD40 ligand in hypercholesterolemic, hypertensive patients". *Atherosclerosis*, 2007; 190:205-211.
 25. Varo N, de Lemos JA, Libby P, Morrow DA, Murphy SA, Nuzzo R, *et al.* "Soluble CD40L risk prediction after acute coronary syndrome". *Circulation*, 2003; 108:1049-1052.
 26. Yan J, Wu Z, Huang Z, Li L, Zhong R, Kong X. "Clinical implications of increased expression of CD40L in patients with acute coronary syndromes". *Chin Med J (Engl)* 2002; 225:491-3.
 27. Malarstig A, Lindahl B, Wallentin L, Siegbahn A. "Soluble CD40L levels are regulated by the -3459 A>G polymorphism and predict myocardial infarction and the efficacy of antithrombotic treatment in non-ST elevation acute coronary syndrome". *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26:1667-1673.
 28. Yan JC, Ma GS, Wu ZG, Kong XT, zong RQ, Zhan LZ. "Increased level of CD40-CD40 ligand system in patients with essential hypertension". *Clinica Chimica Acta* 2005; 355:191-196.
 29. Fuster V, Farkouh ME. "Acute coronary syndrome and diabetes mellitus". *Circulation* 2008; 118:1607-1608.
 30. Blaha V, Andrys C, Smahelova A, Knizek J, Hyspler R, Solichova D, *et al.* "Effect of atorvastatin on soluble CD14, CD40 ligand, sE- and sP-selectins and MCP-1 in patients with type 2 diabetes mellitus: Relationship to cholesterol turnover". *Pharmacological Research*, 2006; 54:421-428.
 31. Altman R. "Risk factors in coronary atherosclerosis athero-inflammation: the meeting point". *Thrombosis Journal*, 2003; 1:1-11.