

## Is Lipoprotein(a) a Predictor of Cardiovascular Events After Acute ST Elevation Myocardial Infarction ?

Nisa Ike Rini A, Manoefris Kasim, Santoso Karo Karo

**Background.** The role of lipoprotein (a)/Lp(a) as a risk factor for coronary artery disease has abundantly observed in various prospective and retrospective studies. However there is still lack of evidence about its role in thrombotic process, particularly acute coronary syndrome. Hence, this study was conducted to observe the role of high Lp(a) level on cardiovascular event in post acute ST elevation myocardial infarction (STEMI) patients.

**Methods and results.** A cohort study was conducted by enrolling 110 STEMI patients (mean age  $53.3 \pm 8$  years) eligible for fibrinolytic therapy. Respondents were observed from January 2003 to May 31<sup>st</sup> 2005 (average observation period was 432 days). Recurrent angina, reinfarction, revascularization within 6 months after admission and death were defined as end points of the study. Lp(a) measurement were done from blood sample taken within 24 hours after onset of infarction. Respondents were divided into three groups according to level of Lp(a) percentiles. The highest percentile (> 75%) was (Lp(a) level of > 26.4 mg/dL) and the lowest percentile (<25%) was (Lp(a) level of < 7.2 mg/dL). Survival analysis of composite cardiovascular events showed that the highest percentile group failed to show lower cumulative survival compared to the lowest percentile group; hazard ratio of 0.69 (95% CI 0.29-1.63;  $p=0.40$ ). This phenomena was also observed in survival analysis of death; hazard ratio of 0.92 (95% CI 0.13-6.58;  $p=0.190$ ).

**Conclusions.** It was concluded that high level of Lp(a) was not a predictor of cardio-vascular event following acute STEMI.

(J Kardiol Ind 2007;28:171-180)

**Keywords:** lipoprotein, STEMI, predictor, survival

Department of Cardiology and Vascular Medicine, Faculty of Medicine, University of Indonesia National Cardiovascular Center "Harapan Kita", Jakarta, Indonesia

## Apakah Lp(a) Merupakan Prediktor Kejadian Kardiovaskular Pasca Infark Miokard Akut dengan Elevasi Segmen ST?

Nisa Ike Rini A, Manoefris Kasim, Santoso Karo Karo

**Latar Belakang.** Akhir-akhir ini semakin banyak dipelajari faktor-faktor risiko penyakit jantung koroner (PJK) non konvensional, di antaranya adalah lipoprotein(a) yang diturunkan secara genetik dan bervariasi secara etnik. Peran Lp(a) sebagai faktor risiko PJK telah banyak diketahui, perannya dalam proses trombotik, yang berkaitan dengan sindrom koroner akut, masih sangat terbatas. Hanya ada satu penelitian prospektif yang mempelajari potensi Lp(a) sebagai prediktor kematian pasca infark miokard akut (IMA). Oleh karena itu, studi ini ditujukan untuk mengamati peran kadar Lp(a) yang tinggi terhadap kejadian kardiovaskuler pasca IMA dengan elevasi segmen ST.

**Metode dan hasil.** Responden studi kohort ini adalah sepuluh penderita IMA dengan elevasi segmen ST (usia rerata  $53.3 \pm 8$  tahun) yang mendapat terapi fibrinolitik yang direkrut sejak Januari 2003, dan diamati sampai dengan 31 Mei 2005 (rerata masa pengamatan 432 hari). *End point* yang diamati adalah angina berulang, reinfark, revaskularisasi dalam masa lebih dari 6 bulan setelah masuk dalam studi, dan kematian. Kadar Lp(a) diperiksa melalui sampel darah pada saat masuk rumah sakit dalam 24 jam pertama. Penderita dikelompokkan ke dalam 3 kelompok persentil berdasarkan kadar Lp(a); persentil tertinggi (> 75%) dengan kadar Lp(a) > 26,4 mg/dL dan persentil terendah (< 25%) dengan kadar Lp(a) < 7,2 mg/dL. Dalam analisis kesintasan kejadian kardiovaskuler (gabungan) antara kelompok Lp(a) tertinggi dengan kelompok terendah didapatkan bahwa kelompok kadar tertinggi tidak menunjukkan kesintasan yang lebih rendah; nilai rasio hazard 0,69 (95% CI 0,29-1,63;  $p=0,40$ ). Demikian pula pada analisis kesintasan untuk kematian, kelompok Lp(a) tertinggi tidak menunjukkan kesintasan kumulatif yang lebih rendah; nilai rasio hazard 0,92 (95% CI 0,13-6,58;  $p=0,190$ ).

**Kesimpulan.** Disimpulkan kadar lipoprotein(a) yang tinggi bukan merupakan prediktor kejadian kardiovaskuler pasca IMA dengan elevasi segmen ST.

**Kata Kunci:** *lipoprotein, IMA, prediktor, kesintasan*

### Alamat korespondensi:

dr. Nissa Ike Rini A  
Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular,  
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia,  
Pusat Jantung Nasional, Harapan Kita, Jakarta.

Di Indonesia, penyakit kardiovaskular - dalam hal ini porsi terbesar adalah penyakit jantung koroner (PJK) - merupakan penyebab kematian tertinggi. PJK di Indonesia meningkat sangat pesat dalam 2 dekade terakhir. Data di Pusat Jantung Nasional Harapan Kita (PJNHNK) menunjukkan peningkatan penderita infark miokard akut (IMA) yang dirawat di CVCU (*cardiovascular care unit*), dari 151 orang pada tahun 1986

menjadi 398 orang pada tahun 1991 (2,5 kali lipat).<sup>1</sup>

Salah satu bagian dalam perjalanan klinis PJK adalah sindrom koroner akut (SKA), yang terdiri dari infark miokard akut (IMA) dengan elevasi segmen ST, IMA tanpa elevasi segmen ST, dan angina pektoris tidak stabil memiliki angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Diperkirakan sekitar 30% penderita mengalami kejadian kardiovaskular dalam tahun pertama, yang sebagian besar terjadi pada 30 hari pertama.<sup>2</sup> Fakta ini menjadi dasar bagi banyak penelitian untuk mencari faktor yang menyebabkan timbulnya dan mempengaruhi perjalanan klinis PJK.

Meskipun faktor risiko konvensional PJK telah diketahui, akan tetapi tidak semuanya dapat menerangkan insidens PJK dan stroke.<sup>3</sup> Oleh karena itu, akhir-akhir ini banyak studi yang dilakukan untuk mengetahui faktor risiko PJK selain faktor risiko konvensional, di antaranya keterkaitan faktor genetik dan hemostatik dalam timbulnya PJK.<sup>4,5</sup>

Lipoprotein (a)/Lp(a), suatu struktur yang mirip *low density lipoprotein (LDL)* dengan tambahan glikoprotein/apo(a) pada komponen apo B100 (ekor LDL), telah diketahui sebagai faktor risiko independen pada penderita PJK usia muda, terutama pada ras Kaukasian, Jepang, juga India.<sup>4,6</sup> Lison pada tahun 1998 membuktikan bahwa Lp(a) merupakan faktor risiko independen PJK pada populasi PJK yang menjalani angiografi di PJNHK (OR 2.0, CI 95% 1-4.1), dengan usia sampel rata-rata 51.7 + 5.6 tahun.<sup>8</sup> Lipoprotein(a) diduga juga berperan pada terjadinya sindrom koroner akut (SKA). Penelitian oleh Moliterno dkk menunjukkan bahwa, pasien pasca infark miokard yang gagal rekanalisasi mempunyai kadar Lp(a) plasma yang lebih tinggi. Hal ini diduga akibat gangguan fibrinolisis internal oleh Lp(a).<sup>9</sup>

Peran Lp(a) sebagai prediktor kejadian kardiovaskular pada populasi sehat maupun dengan riwayat PJK sebelumnya masih kontroversial. Beberapa penelitian kasus-kontrol dan prospektif klinis menunjukkan peningkatan risiko angina pektoris maupun infark miokard yang bermakna pada populasi dengan kadar Lp(a) diatas persentil 75,<sup>7,10,11</sup> meskipun beberapa studi lain gagal membuktikan hal ini.<sup>12,13</sup> Belum banyak studi yang mempelajari pengaruh kadar Lp(a) terhadap kejadian kardiovaskular selanjutnya pada SKA. Tahun 1998 penelitian Stubbs dkk menunjukkan bahwa kadar Lp(a) basal merupakan prediktor kematian kardiak pada penderita SKA (nilai *cut off* Lp(a) > 30 mg/dL) dengan masa pengamatan rata-rata 2,6 tahun,<sup>14</sup> penjelasan untuk hal ini adalah karena pada penderita dengan kadar Lp(a)

yang tinggi, plak yang terbentuk lebih lunak, dan apabila plak tersebut ruptur (SKA) maka dapat terjadi cedera plak yang lebih berat, inflamasi, disertai dengan terganggunya proses fibrinolisis akibat pengaruh Lp(a), sehingga diperkirakan terjadi respons protrombotik yang lebih agresif. Terres dkk membuktikan terjadinya progresi yang cepat dari gambaran angiografi koroner penderita dengan kadar Lp(a) yang tinggi.

Berdasarkan uraian diatas dan karena masih sedikitnya informasi mengenai peran Lp(a) pada SKA atau IMA, maka peneliti bertujuan mengetahui pengaruh kadar Lp(a) pada kejadian kardiovaskular setelah terjadinya suatu episode infark miokard akut. Peneliti berasumsi bahwa penderita IMA yang mempunyai kadar Lp(a) tinggi, mungkin akan mengalami progresivitas yang lebih buruk dibandingkan dengan penderita IMA dengan kadar Lp(a) lebih rendah. Penelitian ini ditujukan untuk mengetahui apakah kadar Lp(a) yang tinggi merupakan prediktor kejadian kardiovaskular pasca IMA dengan membandingkan sejumlah variabel skor risiko TIMI.<sup>15</sup>

## Bahan dan Cara

Penelitian ini adalah studi observasional prospektif dengan menggunakan desain kohort yang dilakukan di PJNHK sejak Januari 2003 sampai Mei 2005. Populasi terdiri dari pasien IMA dengan elevasi segmen ST yang masuk ke Unit Gawat Darurat PJNHK.

Kriteria inklusi adalah pasien IMA dengan elevasi segmen ST yang memenuhi criteria WHO dengan onset < 12 jam, mendapat terapi fibrinolitik, bersedia menjalani pemeriksaan penelitian, serta mengisi dan menandatangani formulir persetujuan (*informed consent*).

Kriteria eksklusi meliputi pasien yang menjalani angioplasty primer; pasien yang menjalani intervensi koroner perkutan atau bedah pintas koroner elektif selama periode penelitian; pasien penyakit jantung katup; pasien dengan komorbiditas lainnya, misalnya penyakit hati yang berat, gangguan fungsi ginjal kronik yang memerlukan hemodialisis, atau penyakit keganasan; serta bila contoh darah mengalami hemolisis sewaktu pemeriksaan.

## Cara kerja

Penelitian dilakukan secara prospektif. Subyek yang memenuhi kriteria dan masuk dalam penelitian

mendapat perlakuan yang sama sesuai dengan protokol penatalaksanaan IMA dengan elevasi segmen ST yang berlaku di PJNHK. Dilakukan pencatatan data semua pasien yang memenuhi kriteria, meliputi nama, umur, nomor rekam medis, jenis kelamin, alamat, diagnosis, factor PJK, onset risiko nyeri dada, tekanan darah, indeks massa tubuh, pemeriksaan fisik, lokasi infark berdasarkan EKG serta hasil pemeriksaan laboratorium darah rutin dan enzim jantung. Pemeriksaan laboratorium untuk Lp(a) diambil pada saat peserta masuk UGD sedangkan pemeriksaan profil lipid dilakukan setelah puasa selama 10 jam. Selanjutnya peserta dikelompokkan berdasarkan kadar Lp(a).

Perjalanan klinis peserta dipantau selama perawatan, rawat ulang, maupun di rumah (via telepon) sampai dengan tanggal 31 Mei 2005. Kejadian kardiovaskular yang dicatat adalah nyeri dada berulang yang masuk dalam kriteria angina pektoris tidak stabil, IMA tanpa elevasi segmen ST, reinfark (dengan elevasi segmen ST), revaskularisasi lebih dari 6 bulan sejak masuk RS, dan kematian.

### Protokol pemeriksaan lipoprotein(a)

Kadar Lp(a) serum diukur pada saat peserta masuk UGD (dalam 24 jam pertama sejak onset

IMA) dengan metode *immunoturbidimetric assay* menggunakan alat Roche/Hitachi 912. Pemeriksaan dilakukan di laboratorium PJNHK.

### Definisi operasional

1. IMA dengan elevasi segmen ST ditegakkan berdasarkan kriteria WHO<sup>16</sup> yaitu riwayat sakit dada khas infark yang lamanya > 20 menit dan tidak hilang dengan pemberian nitrat sublingual; pada pemeriksaan elektrokardiografi didapatkan gelombang Q patologis baru, peninggian segmen ST yang menetap minimal pada dua sandapan dengan amplitudo = 2 mV pada sandapan prekordial atau = 1 mV pada sandapan extremitas; atau meningkatnya kadar enzim CK atau CKMB sebanyak 2 kali atau lebih dari nilai normal, atau kadar troponin T  $\geq 0,1$ .
2. IMA tanpa elevasi segmen ST ditandai oleh keluhan angina yang terjadi saat istirahat selama > 20 menit atau angina baru (*new-onset angina*) dengan derajat minimal kelas CCS III, atau angina progresif dengan peningkatan keparahan = 1 kelas CCS menjadi minimal kelas CCS dengan depresi segmen ST; atau terdapat peningkatan enzim jantung CKMB, dan atau kadar troponin T > 0,1.

3. Diabetes mellitus (DM) ditegakkan berdasarkan adanya riwayat DM atau mendapat diet atau pengobatan DM, dan atau pada pemeriksaan mempunyai kadar gula darah puasa = 126 mg/dL dan gula darah 2 jam sesudah makan = 200 mg/dL pada 2 kali pemeriksaan (kriteria PERKENI).<sup>17</sup>
4. Hipertensi ditegakkan berdasarkan riwayat tekanan darah tinggi atau sedang mendapat obat antihipertensi, dan atau pada waktu pemeriksaan didapat tekanan darah sistolik = 140 mmHg dan atau tekanan darah diastolik = 90 mmHg.<sup>18</sup>
5. *Obesitas* bila indeks massa tubuh > 27 kg/m<sup>2</sup>.<sup>19</sup>
6. Perokok hádala bila pasien secara teratur merokok paling sedikit 1 batang rokok atau sejumlah ekuivalen tembakau setiap hari atau berhenti merokok kurang dari 3 bulan sebelum penelitian. Tidak merokok bila tidak pernah merokok atau merokok kontinyu kurang dari 1 bulan.<sup>19</sup>
7. Riwayat keluarga PJK dinyatakan positif, bila ada keluarga yang berhubungan darah langsung (orang tua, saudara kandung, anak) memiliki riwayat angina, infark miokard, atau mati jantung mendadak, tanpa sebab yang jelas dibawah usia 55 tahun.<sup>19</sup>
8. Angina berulang ditegakkan berdasarkan adanya nyeri dada khas angina berulang saat istirahat baik dengan bukti adanya deviasi segmen ST ataupun tanpa bukti deviasi segmen ST pada elektrokardiogram yang timbul setelah 24 jam penderita masuk rumah sakit.
9. Pasien dinyatakan mengalami reinfark bila timbul kembali nyeri dada khas infark yang lamanya = 30 menit dan tidak hilang dengan pemberian nitrat; terdapat 2 puncak dari serial enzim jantung CKMB.
10. Revaskularisasi lebih dari 6 bulan adalah bila pasien menjalani PTCA atau CABG lebih dari 6 bulan sejak masuk RS dalam masa pengamatan.
11. Kematian adalah kematian dengan sebab apapun dalam masa pengamatan.
12. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah kadar Lp(a), umur = 75 tahun, riwayat angina, hipertensi, atau diabetes, frekuensi nadi > 100x/ menit, tekanan darah sistolik < 100 mmHg, berat badan < 67 kg, IMA anterior atau *left bundle branch block (LBBB)*, kelas Killip = II, waktu reperfusi > 4 jam, foto toraks dengan RKT > 50%, dan revaskularisasi. Variabel tergantung yang diteliti adalah kejadian kardiovaskular meliputi angina berulang/IMA tanpa elevasi ST, reinfark, revaskularisasi > 6 bulan, dan kematian.

## Analisis statistik

Data kontinyu ditampilkan dalam nilai rerata atau median dan simpang baku. Data kategorik disajikan dalam bentuk proporsi. Kadar Lp(a) dikelompokkan berdasarkan persentil dan dilakukan pengujian antara persentil tertinggi (> 75%) dengan persentil terendah (< 25%). Analisis univariat dilakukan dengan uji regresi logistik. Analisis kesintasan antara kadar Lp(a) rendah dan tinggi terhadap angka kejadian kardiovaskular digambarkan dalam bentuk kurva Kaplan-Meier. Perbedaan kesintasan antara kedua kelompok dilakukan uji *log rank*. Variabel yang dalam analisis univariat memiliki kemaknaan  $p < 0,25$  akan dimasukkan dalam analisis multivariat dengan menggunakan uji *Cox proportional-hazards regression*. Batas kemaknaan yang diambil dalam analisis multivariate adalah  $p < 0,05$ . Analisis data dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak komputer program SPSS 11.5.

## Hasil

Telah dilakukan penelitian terhadap 129 pasien IMA yang memenuhi kriteria penerimaan. Perekrutan dilakukan sejak tanggal 28 Januari 2003 sampai dengan 23 Maret 2004. Sembilan belas responden dikeluarkan dari penelitian ini; 11 orang menjalani PTCA elektif dalam 30 hari pertama, 1 orang menjalani CABG elektif, 2 orang tidak dapat diikuti perjalanan klinisnya, serta 5 orang tidak memiliki data yang lengkap. Dengan demikian analisis data dilakukan pada 110 pasien.

Pada penelitian ini didapatkan kadar terendah Lp(a) sebesar 3,6 mg/ responden didapatkan 96 orang pria (87,3%) dan 14 orang wanita (12,7%). Usia rerata responden  $53,3 \pm 8$  tahun, dengan usia minimal 34 tahun dan maksimal 73 tahun (Tabel 1).

Terdapat 29 (26%) orang responden dalam kelompok I, 53 (48%) orang kelompok II dan 28 (25%) orang kelompok III. Hal yang berbeda bermakna antara ketiga kelompok ini adalah indeks massa tubuh (IMT) rasio kardiorasik (RKT) foto toraks dan kadar LDL. Kelompok dengan kadar Lp(a) = 26,4 mg/dL (kelompok III) memiliki rerata IMT paling rendah yaitu  $22,1 \pm 2,3$  kg/m<sup>2</sup> sedangkan rerata kadar LDL-nya paling tinggi di antara ketiga kelompok, yaitu  $150,3 \pm 35,6$  mg/dL.

Sebaliknya presentase responden dengan RKT foto toraks > 50% pada kelompok ini (32.1%) lebih rendah dibandingkan dengan kelompok II, yang memiliki porsi terbesar (58.5%) responden dengan RKT > 50%. Tidak ditemukan perbedaan karakteristik dasar lain yang

bermakna antara ketiga kelompok tersebut (Tabel 1).

Data disajikan dalam nilai absolut (persentase) atau nilai rerata (SB), n = jumlah responden.

Nilai p merupakan perbandingan kelompok dengan persentil < 25, persentil 25-75 dan persentil > 75, diuji dengan uji Anova. TD=tekanan darah, FDJ=frek. denyut jantung, RKT=rasio kardiorasik, EKA=enzim konversi angiotensin.

Rincian kejadian kardiovaskular masing-masing kelompok dijelaskan pada Tabel 2. Rerata masa pengamatan adalah 432 hari. Terdapat 12 subyek (10.9%) yang lolos dari pengamatan, karena kesulitan komunikasi dan data identitas awal tidak sesuai lagi. Terdapat 40 kejadian kardiovaskular yang terjadi selama masa pengamatan. Angina berulang dan kematian memberi kontribusi terbanyak (20.0 dan 12,7%). Seluruh kematian yang terjadi adalah kematian kardiak. Dalam penelitian Stubbs dkk kejadian kardiovaskular yang diamati adalah kematian, karena itu dalam penelitian ini akan dibuat analisis tersendiri untuk variabel kematian.

Dari Tabel 2 juga terlihat bahwa kelompok II justru lebih sering mengalami kejadian kardiovaskular gabungan (*composite endpoint*) yaitu sebesar 35,9% dibandingkan dengan kelompok III. Dalam analisis berikutnya yang akan dibandingkan adalah kelompok I dengan kelompok III, dengan maksud membandingkan nilai-nilai yang ekstrim, seperti halnya yang sering dilakukan dalam studi prospektif klinis Lp(a) terdahulu.

Hasil analisis kesintasan untuk Lp(a) terhadap kejadian kardiovaskular tertera pada **Gambar 1**.

Pada kurva tersebut terlihat bahwa kelompok I (Lp(a) < 7,2 mg/dL) memiliki kesintasan kumulatif lebih rendah dibandingkan dengan 2 kelompok lainnya, meskipun dalam uji *log rank* perbedaan ini tidak bermakna ( $p=0,755$ ). Dengan menggunakan kelompok I dengan kadar Lp(a) terendah sebagai kelompok pembanding, didapatkan rasio hazard 0,69 (95% CI 0,29-1,63;  $p=0,40$ ), untuk kelompok III dengan kadar Lp(a) tertinggi. Jadi terlihat bahwa kadar Lp(a) tinggi bukan merupakan prediktor kejadian kardiovaskular jangka panjang.

Selanjutnya dilakukan analisis kesintasan untuk kematian yang dijelaskan pada **Gambar 2**. Pada analisis ini kelompok II justru memiliki kesintasan paling rendah dibandingkan dengan 2 kelompok lainnya meskipun dalam uji *log rank* perbedaan ini juga tidak bermakna ( $p=0,190$ ). Rasio hazard untuk kelompok III adalah 0,92 (95% CI 0,13-6,58;  $p=0,94$ ) sedangkan kelompok II 2,69 (95% CI 0,59-12,3 ;  $p=0,20$ ). Dari

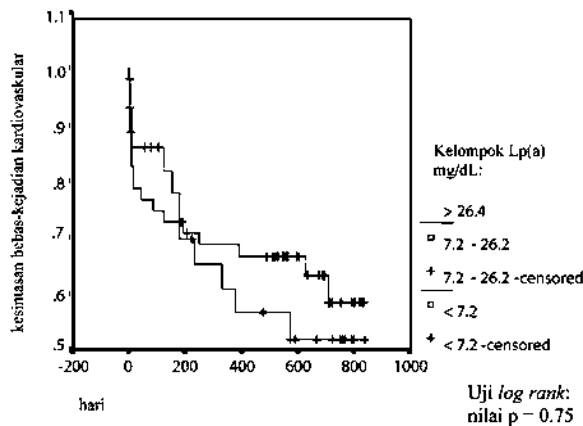
**Tabel 1.** Karakteristik subyek penelitian berdasarkan kadar Lp(a)

Karakteristik	Jumlah	Kelompok I	Kelompok II	Kelompok III	Nilai p
	responden (n=110) Rerata	Lp(a) < 7,2 mg/dL (n=29) Rerata	Lp(a) 7,2-26,4 mg/dL (n=53) Rerata	Lp(a) > 26,4 mg/dL(n=28) Rerata	
Usia	44,6 (9,9)	50,6 (6,9)	54,1 (7,9)	54,2 (8,4)	0,107
Pria (%)	96 (87,3)	26 (89,7)	47 (88,7)	23 (82,1)	0,636
Indeks massa tubuh (IMT)	23,4 ( 3,4)	24,4 ( 3,5)	23,6 ± ( 3,7)	22,1 ±9 2,3)	0,035
Riwayat PJK (%)	6 (5,5)	0 (0)	4 (7,5)	2 (7,1)	0,32
Faktor risiko PJK (%)					
Riwayat keluarga PJK	26 (23,6)	10 (34,5)	9 (17,0)	7 (25,0)	0,2
DM	28 (25,5)	8 (27,6)	13 924,5)	7 (25,0)	0,953
Hipertensi	55 (50,0)	18 (62,1)	25 (47,2)	12 (42,9)	0,297
Dislipidemia	77 (70,0)	19 (65,5)	35 (66,0)	23 (82,1)	0,267
Perokok	59 (53,6)	15 (51,7)	29 (54,7)	15 (53,6)	0,967
TD sistolik (mmHg)	135,7 ±( 21)	137,6 ±( 17,2)	135 ±( 20,4)	136,2 ±( 25,5)	0,865
TD diastolik (mmHg)	85,5 ±( 15,2)	86,7 ±( 11,5)	84,7 ±( 15,4)	86,6 ±( 18,4)	0,800
FDJ (x/m)	80,5 ±( 16,7)	78,5 ±( 16,1)	82,8 ±( 17,0)	78,8 ±( 16,7)	0,428
Foto toraks (RKT > 50%)	50 (45,5)	10 (34,5)	31 (58,5)	9 (32,1)	0,03
Laboratorium					
Leukosit (/uL)	11665 ±( 2987)	12179 ±( 2299)	11857 ±( 3550)	10771 ±( 2255)	0,164
Kreatinin (mg/dldL)	1,1 ±( 0,3)	1,0 ±( 0,3)	1,1 ±( 0,3)	1,0 ±( 0,3)	0,331
Kolesterol total (mg/dldL)	208,8 ±( 41,5)	202,8 ±( 47,6)	207 ±( 39,7)	217 ±( 37,9)	0,412
HDL (mg/dldL)	43,2 ±(11,0)	44,6 ±( 9,9)	42,7 ±( 11,4)	41,8 ±( 10,3)	0,612
LDL (mg/dldL)	134,9 ±( 35,6)	121,5 ±( 41,0)	134 ±( 29,8)	150,3 ±( 35,6)	0,008
Trigliserida (mg/dldL)	164,7 ±( 78,0)	188,6 ±( 80,8)	161,5 ±( 68,6)	146,4 ±( 89,5)	0,116
Asam urat (mg/dldL)	6,6 ±( 2,1)	6,9 ±( 3,0)	6,6 ±( 1,7)	6,5 ±( 1,7)	0,722
Gula darah sewaktu (mg/dldL)	185,8 ±( 83,2)	194,7 ±( 84,5)	184,8 ±( 84,8)	179,6 ±( 82,6)	0,785
IMA Anterior atau <i>LBBB</i>	23 (20,9)	3 (10,3)	13 (24,5)	7 (25,0)	0,264
Kelas Killip > II (%)	20 (18,2)	3 (10,3)	12 (22,6)	5 (17,9)	0,385
Obat-obatan (%)					
Diuretik	29 (26,4)	5 (17,2)	15 (28,3)	9 (32,0)	0,401
Penghambat Beta	35 (31,0)	10 (35,0)	15 (28,0)	10 (36,0)	0,743
Penghambat EKA	79 (71,0)	19 (66,0)	39 (73,6)	21 (75,0)	0,673
Statin	57 (52,0)	16 (55,0)	23 (44,0)	18 (64,0)	0,185
Revaskularisasi	23 (21,0)	7 (24,0)	11 (21,0)	5 (18,0)	0,173

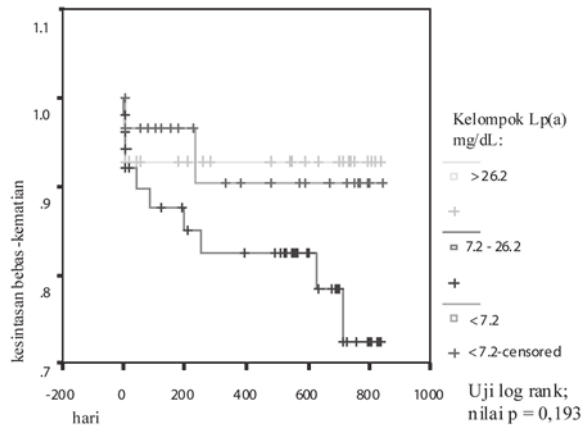
**Tabel 2.** Karakteristik kejadian kardiovaskular berdasarkan kadar Lp(a)

Kejadian kardiovaskular	Total	Kelompok I	Kelompok II	Kelompok III
		Lp(a) < 7,2 mg/dL	Lp(a) 7,2-26,4 mg/dL	Lp(a) > 26,4 mg/dL
Angina berulang/UAP/NSTEMI	22 (20)	7 (24,1)	9 (17)	6 (21,4)
Reinfark	3 (2,7)	3 (10,3)	0 (0)	0 (0)
Revaskularisasi > 6 bulan	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	1 (3,6)
Kematian	14 (12,7)	2 (6,8)	10 (18,9)	2 (7,1)
Jumlah	40 (36,0)	12 (41,3)	19 (35,9)	9 (32,1)

Data disajikan dalam frekuensi (%)



Gambar 1. Hubungan antara kadar Lp(a) dan kesintasan kejadian Cardiovascular gabungan (composite) pada pasien IMA dengan elevasi segme ST.



Gambar 2. Hubungan antara kadar Lp(a) dan kesintasan kematian pada responden IMA dengan elevasi segmen ST.

analisis ini terlihat bahwa kadar Lp(a) tinggi bukan merupakan prediktor kematian. Kelompok Lp(a) dengan kadar menengah (kelompok II) juga bukan merupakan prediktor kematian.

Tabel 3 dan 4 menunjukkan hasil pengujian univariat hubungan antara variabel independen terhadap kejadian kardiovaskular dan terhadap kematian. Tampak bahwa yang merupakan prediktor kejadian kardiovaskular adalah variabel usia >65 tahun. Variabel yang merupakan prediktor kematian adalah berat badan < 67 kg, DM, hipertensi, angina, frekuensi denyut jantung > 100x/menit dan kelas Killip II-IV. Sedangkan variabel Lp(a) sendiri bukan merupakan prediktor kejadian kardiovaskular maupun kematian,

Selanjutnya variabel yang pada analisis univariat

memiliki  $p < 0.25$  dimasukkan ke dalam uji multivariat dengan uji *Cox proportional hazard regression*. Variabel Lp(a) tidak disertakan dalam uji multivariat karena mempunyai nilai  $p > 0.25$ . Untuk prediktor kejadian kardiovaskular tidak dilakukan uji multivariat karena pada uji univariat hanya didapatkan satu variabel dengan nilai  $p < 0.25$  (variabel usia > 65 tahun)

Dari Tabel 5 terlihat bahwa hanya variabel kelas Killip > II yang merupakan prediktor kematian, dengan nilai rasio hazard 12,22 (95%CI 3,64-41); $p < 0,01$ .

## Diskusi

Penelitian ini dilakukan untuk membuktikan bahwa kadar Lp(a) yang tinggi dapat mempengaruhi

Tabel 3. Analisis univariat prediktor kejadian kardiovaskular

Variabel	RasioHazard(95% CI)	Nilai p
Usia $\geq$ 65 thn	2,25 (0,80-6,34)	0,125
BB < 67 kg	1,11 (0,53-2,32)	0,79
DM/HT/Angina	1,27 (0,66-2,46)	0,94
Killip II-IV	1,46 (0,69-3,06)	0,323
EDJ > 100x/m	0,72 (0,22-2,33)	0,581
Infark anterior	1,32 (0,65-2,70)	0,448
Reperfusi > 4 jam	0,75 (0,4-1,39)	0,359
Foto toraks (RKT > 50%)	1,09 (0,59-2,03)	0,784
Lp(a)	0,69 (0,29-1,63)	0,40

Tabel 4. Analisis univariat prediktor kematian

Variabel	RasioHazard (95% CI)	Nilai p
Usia = 65 thn	1,47 (0,19-11,25)	0,713
BB < 67 kg	4,12 (0,54-31,32)	0,173
DM/HT/Angina	2,22 (0,62-7,95)	0,222
Killip II-IV	5,12 (1,79-14,67)	0,002
EDJ > 100x/m	2,47 (0,69-8,83)	0,168
Infark anterior	1,60 (0,50-5,09)	0,43
Reperfusi > 4 jam	0,69 (0,24-1,99)	0,494
Foto toraks (RKT > 50%)	1,59 (0,55-4,58)	0,391
Lp(a)	0,92 (0,13-6,58)	0,940

Tabel 5. Analisis multivariat prediktor kematian

Variabel	RasioHazard (95%CI)	Nilai p
DM/HT/Angina	1,65 (0,40-6,78)	0,49
BB < 67 kg	5,0 (0,59-42,39)	0,14
Killip II-IV	12,22 (3,64-41)	< 0,01
DJ > 100x/m	1,0 (0,26-3,75)	0,99

perjalanan klinis pasien IMA dengan elevasi segmen ST. Penelitian ini merupakan studi kohort prospektif yang mengamati kejadian kardiovaskular selama lebih kurang 1,5 tahun dengan masa pengamatan rata-rata 432 hari, pada kelompok penderita IMA dengan kadar Lp(a) yang berbeda-beda. Pengelompokan kadar Lp(a) berdasarkan pada rekomendasi *National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease* yang menyatakan bahwa individu dengan kadar Lp(a) melebihi persentil 75 mempunyai risiko penyakit kardiovaskular yang lebih tinggi. Meskipun demikian, nilai titik potong ini bukanlah nilai mutlak yang berlaku umum karena untuk mengkonfirmasi nilai titik potong yang mempunyai makna klinis, masih diperlukan penelitian lebih lanjut. Hal ini disebabkan kadar Lp(a) sangat bervariasi dalam populasi dan bervariasi secara etnik.<sup>20</sup>

Pemeriksaan kadar Lp(a) pada penelitian ini tidak menggunakan metode ELISA karena penelitian yang pernah membandingkan metode turbidimetrik dengan ELISA mendapatkan korelasi yang cukup kuat antara kedua metode ini, sehingga dianggap bahwa metode turbidimetrik sensitifitasnya hampir sama dengan ELISA dengan membedakan ukuran dan kadar Lp(a).<sup>25</sup> Kedua, hingga saat ini belum ada perbandingan antara sensitifitas dan spesifisitas metode ELISA dengan imuniturbidimetrik seperti yang digunakan pada penelitian ini, untuk populasi Indonesia. Selain itu, responden penelitian ini adalah pasien yang datang ke PJN HK sehingga pemeriksaan kadar Lp(a) yang dilakukan di Laboratorium PJN HK diharapkan lebih mencerminkan kondisi yang sebenarnya. Prosedur yang berlaku di PJN HK adalah, bila pemeriksaan yang sudah dapat dilakukan di laboratorium PJN HK, maka sampel tidak akan dirujuk ke laboratorium lain. Dengan demikian, diharapkan pasien lebih mendapatkan manfaat penelitian ini.

Populasi yang diambil cukup homogen yaitu penderita IMA dengan elevasi segmen ST dan menjalani trombolisis. Dari ketiga kelompok tersebut terdapat perbedaan karakteristik dasar yang bermakna, yaitu kelompok III memiliki IMT lebih rendah dibandingkan dengan dua kelompok lainnya. Selain itu, kelompok III memiliki kadar LDL yang lebih tinggi (rerata 150,3 mg/dL). Perbedaan antara kelompok-kelompok yang diuji tidak terlihat pada studi-studi terdahulu yang mungkin disebabkan oleh penggunaan sampel yang besar. Meskipun tidak diperoleh kondisi yang ideal untuk membandingkan ketiga kelompok, analisis statistik masih dapat dilakukan.

Kadar Lp(a) pada penelitian ini menunjukkan rentang yang lebar, yaitu antara 3,6-77,1 mg/dL, dengan rerata 18,3 mg/dL dan median 11,1 mg/dL. Hal yang serupa juga didapatkan oleh Lison, dengan rentang kadar Lp(a) 0-87 mg/dL dan Sunu dengan rentang kadar Lp(a) sebesar 3,1-91 mg/dL. Akibat adanya nilai ekstrim tinggi maka ada kecenderungan kurva distribusi ke kiri (distribusi tidak normal).

Kelompok III dengan Lp(a) > 26,4 mg/dL mempunyai kadar LDL yang lebih tinggi dibandingkan dengan 2 kelompok lainnya. Hal ini berbeda dengan studi-studi terdahulu yang tidak menunjukkan perbedaan kadar LDL pada kelompok Lp(a) tinggi dan rendah.<sup>7</sup> Korelasi antara kadar Lp(a) tinggi dengan kadar LDL yang tinggi masih belum jelas dan tidak jarang memperlihatkan hasil yang bervariasi. Hal ini mungkin disebabkan oleh perbedaan metode pemeriksaan yang digunakan.

Demikian pula dengan IMT yang lebih rendah pada kelompok Lp(a) tinggi, fenomena ini juga tidak ditemui pada studi-studi sebelumnya. Meskipun bermakna secara statistik, perbedaan IMT ini tampaknya tidak terlalu bermakna secara klinis karena nilai perbedaannya kecil (24,4; 23,6; dan 22,1 kg/m<sup>2</sup>). Seperti telah disinggung sebelumnya, perbedaan antara ketiga kelompok ini memang merupakan keterbatasan studi. Untuk mendapatkan subyek yang benar-benar sebanding diperlukan jumlah sampel yang besar, yang seringkali jauh melebihi jumlah sampel minimum.

Pada penelitian ini hipotesis kadar Lp(a) yang tinggi merupakan prediktor kejadian kardiovaskular pada pasien IMA dengan elevasi segmen ST tidak terbukti (rasio hazard 0,69; 95%CI 0,29-1,63; p=0,20). Sebaliknya kelompok kadar Lp(a) rendah justru menunjukkan *survival* yang lebih rendah. Hingga saat ini belum ada penelitian tentang pengaruh kadar Lp(a) tinggi terhadap kejadian kardiovaskular (*composite*) pada pasien IMA dengan elevasi segmen ST. Pengaruh kadar Lp(a) tinggi terhadap kejadian kardiovaskular lainnya, seperti angina berulang, reinfark atau revaskularisasi lebih dari 6 bulan, juga belum pernah diteliti secara khusus.

Stubbs dkk melihat kematian kardiak sebagai *outcome* pada pasien IMA yang tidak semuanya menjalani trombolisis (33%). Nilai titik potong yang didapatkan untuk prediktor kematian tersebut adalah = 30 mg/dL dengan rasio hazard 2,16. Belum lama ini Glader dkk pada suatu studi prospektif jangka panjang di Swedia menemukan bahwa Lp(a) = 30 mg/dL merupakan prediktor kematian pada populasi yang

telah terbukti PJK secara angiografis, dengan risiko relatif 1,4 (95%CI 1,0-2,0; p=0,016). Pada penelitian ini juga tidak dipelajari pengaruh Lp(a) terhadap kejadian kardiovaskular lainnya.<sup>21</sup> Meskipun secara teoritis pasien dengan kadar Lp(a) tinggi, bila mengalami ruptur plak, diperkirakan akan mengalami trombosis yang lebih progresif yang berdampak pada peningkatan kejadian kardiovaskular sesudahnya, tampaknya tidak terbukti pada penelitian ini.

Pada penelitian ini dibuat analisis untuk *outcome* kematian, tetapi juga tidak menunjukkan hasil yang bermakna (rasio hazard 0,92; 95%CI 0,13-6,58; p=0,94). Kelompok II, dengan kadar Lp(a) menengah (7,2-26,4) mempunyai rasio hazard yang lebih tinggi untuk *outcome* kematian ini (rasio hazard 2,69; 95% CI 0,59-12,3; p=0,20), meskipun tidak bermakna secara statistik. Hal ini mungkin disebabkan karena kelompok II mempunyai porsi penderita dengan kardiomegali yang lebih besar dibanding 2 kelompok lainnya yaitu sebanyak 58,5%. Dengan demikian sangat mungkin kelompok penderita tersebut sudah mengalami gagal jantung sejak pertama kali masuk dalam studi, meskipun secara anamnesis tidak didapatkan gejala klinis yang cukup jelas.

Dalam analisis multivariat ternyata yang menjadi prediktor kematian adalah kelas Killip II-IV, sebagaimana yang sudah diketahui pada studi-studi berskala besar terdahulu. Analisis lebih lanjut dengan mengkombinasikan kelompok Lp(a) tinggi dan kelompok dengan kadar LDL tinggi (> 130 mg/dL) tetap tidak menunjukkan hasil yang bermakna (bukan prediktor kejadian kardiovaskular maupun kematian). Perlu diingat bahwa ada perbedaan desain dan jumlah sampel antara penelitian ini dengan penelitian Stubbs dkk. Stubbs melakukan pengamatan selama 2,6 tahun dan jumlah sampel sebanyak 266 orang, sedangkan pada penelitian ini hanya dilakukan pengamatan selama lebih kurang 1,5 tahun dengan jumlah sampel 110 orang.

Masih terbatasnya penelitian yang mempelajari peran Lp(a) sebagai prediktor kejadian kardiovaskular pasca kejadian koroner akut semakin menambah kontroversi tentang kaitan Lp(a) dan trombosis. Bukti-bukti dari studi eksperimental (meskipun masih terbatas) kelihatannya cukup menguatkan potensi Lp(a) dalam proses trombosis. Akantetapi, mungkin ada mekanisme lain yang belum dapat dijelaskan dengan baik, misalnya kemungkinan adanya interaksi antara Lp(a) dengan reaktan fase akut atau mediator-mediator inflamasi lain untuk menimbulkan trombosis yang lebih progresif.<sup>22</sup>

Hal lain yang tidak dipelajari pada penelitian ini tapi masih mungkin berperan pada perbedaan hasil di atas adalah peran independen apo(a) terhadap perjalanan klinis pasien IMA dan bagaimana kaitan atau pengaruh apo(a) terhadap kadar Lp(a). Meskipun secara garis besar dikatakan bahwa ukuran apo(a) yang lebih kecil berkaitan dengan kadar Lp(a) yang tinggi dan risiko kejadian kardiovaskular yang lebih besar, tapi pada populasi Afrika hal ini tidak terbukti. Yang terbukti berpotensi meningkatkan risiko PJK adalah kombinasi antara kadar Lp(a) tinggi dan ukuran apo(a) kecil.<sup>23</sup> Rifa'i dkk baru-baru ini membuktikan pada populasi *The Physicians' Health Study* bahwa apo(a) yang kecil merupakan prediktor angina yang lebih kuat dan independen terhadap konsentrasi Lp(a).<sup>11</sup> Sebaliknya studi terbaru yang melibatkan 761 individu kulit hitam dan 527 kulit putih dari populasi *Dallas Study*, membuktikan bahwa tidak ada kaitan antara Lp(a), isoform apo(a) dan kalsifikasi arteri koroner, yang sepertinya menepis keterkaitan antara Lp(a) dan ukuran apo(a) dengan PJK.<sup>24</sup>

Sampai saat ini belum diketahui apakah populasi di Indonesia mempunyai ukuran apo(a) yang lebih besar sehingga kurang trombogenik meskipun kadar Lp(a)nya tinggi. Hal ini membutuhkan penelitian lebih lanjut.

## Kesimpulan

Disimpulkan bahwa, lipoprotein(a) bukan merupakan prediktor kejadian kardiovaskular pasca IMA dengan elevasi segmen ST.

## Saran

Mengingat kajian terhadap keterkaitan antara kadar Lp(a) dengan kejadian kardiovaskular pasca IMA masih sangat terbatas, maka diperlukan penelitian lebih lanjut untuk dapat membuktikan hubungan ini. Salah satunya dengan melakukan analisis terhadap isoform apo(a) yang mungkin berpengaruh terhadap perjalanan klinis IMA dan berinteraksi dengan kadar Lp(a).

## Ucapan Terima kasih

Kami mengucapkan terima kasih kepada dr. Joedo Prihartono, MPH dan dr. Eva suarthana, MSc dari Departemen Ilmu Kedokteran komunitas FKUI atas bimbingannya dalam metodologi dan statistik serta penyusunan manuskrip penelitian.

## Daftar Pustaka

1. Hanafiah A. Perkembangan ilmu kardiologi di Indonesia menuju era globalisasi. Pidato pengukuhan Guru Besar Kardiologi FKUI 1993.
2. Timmis A. Acute coronary syndrome risk stratification. *Heart* 2000;83:241-246.
3. Heller RF, Chinn S, Tunstall-Pedoe HD, Rose G. How well can we predict coronary heart disease? *Br Med J* 1984;288:410-11.
4. Doughty M, Mehta R, Bruckman D, Das S, Karavite D, Tsai T, et al. Acute myocardial infarction in the young. The University of Michigan experience. *Am Heart J* 2002;143:56-62.
5. Koenig W. Haemostatic risk factors for cardiovascular diseases. *Eur Heart J* 1998;19(suppl. C):C39-C43.
6. Rosengren A, Wilhelmsen L, Eriksson E, Risberg B, Wedel H. Lipoprotein(a) and coronary heart disease: a prospective case-control study in a general population of middle-aged men. *Br Med J* 1991;301:1248-51.
7. Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Jenner JL, McNamara JR, Ordovas JM, Davis E, et al. Lipoprotein(a) levels and risk of coronary heart disease in men. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. *JAMA* 1994;271:999-1003.
8. Lison L. Peranan lipoprotein(a) pada penyakit jantung koroner. Tesis. Jakarta, FKUI-1998.
9. Moliterno DJ, Lange RA, Meidell RS, Willard JE, Leffert CC, Gerard RD, et al. Relation of plasma lipoprotein(a) to infarct artery patency in survivors of myocardial infarction. *Circulation* 1993;88:935-940.
10. Sharret AR, Ballantyne CM, Coady SA, Heiss G, Sorlie PD, Catellier D, et al. Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 2001;104:1108-13.
11. Rifai N, Ma J, Sacks FM, Ridker PM, Hernandez WJL, Stampfer MJ, et al. Apolipoprotein(a) size and lipoprotein(a) concentration and future risk of angina pectoris with evidence of severe coronary atherosclerosis in men: The Physicians' Health Study. *Clin Chem* 2004;50:1364-71.
12. Kinlay S, Dobson AJ, Heller RF, McElduff P, Alexander H, Dickeson J. Risk of primary and recurrent acute myocardial infarction from lipoprotein(a) in men and women. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:870-5.
13. Cantin B, Gagnon F, Moorjani S, Despres JP, Lamarche B, Lupien PJ, et al. Is lipoprotein(a) an independent risk factor for ischaemic heart disease in men? The Quebec Cardiovascular Study. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:519-25.
14. Stubbs P, Seed M, Lane D, Collinson P, Kendall F, Noble M. Lipoprotein(a) as a risk predictor for cardiac mortality in patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 1998;19:1355-64.
15. Morrow D, Antman E, Parson L, De Lemos J, Cannon C, Giugliano R, et al. Application of the TIMI risk score for ST-elevation MI in the National Registry of Myocardial Infarction. *JAMA* 2001;286:1356-59.
16. Berg K. A new serum type system in man: the Lp system. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1963;59:211-20.
17. Kostner KM, Kostner GM. Lipoprotein(a): still an enigma? *Curr Opin Lipidol* 2002;13:391-96.
18. McLean JW, Tomlinson JE, Kuang WJ, Eaton DL, Chen EY, Fless GM, et al. cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature* 1987;300:132-37.
19. Cannon CP, Battler A, Brindis RG, Cox JL, Ellis SG, Every NR, et al. ACC Key Elements and Data Definitions for Measuring the Clinical Management and Outcomes of patients with Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Data Standards (Acute Coronary Syndromes Writing Committee). *J Am Coll Cardiol* 2001;38:2114-30.
20. Puckey L, Knight B. Dietary and genetic interactions in the regulation of plasma lipoprotein(a). *Curr Opin Lipidol* 1999;10:35-40.
21. Ciccarese M, Tonolo G, Brizzi P, Secchi G, Garrucciu G, Spanedda M, et al. Serum apolipoprotein(a) concentrations and apo(a) phenotypes in patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1505-09.
22. Knight BL, Perombelon YF, Soutar AF, Wade DP, Seed M. Catabolism of lipoprotein(a) in familial hypercholesterolaemic subjects. *Atherosclerosis* 1991;87:227-37.
23. Kostner KM, Maurer G, Huber K, Stefanelli T, Dieplinger H, Steyrer E, et al. Urinary excretion of apo(a) fragments: role in apo(a) catabolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:905-11.
24. Kostner KM, Clodi M, Bodlaj G, Watschinger B, Horl W, Derfler K, et al. Decreased urinary apolipoprotein(a) excretion in patients with impaired renal function. *Eur J Clin Invest* 1998;28:447-52.
25. Scanu M. Lp(a) lipoprotein – coping with heterogeneity. *N Engl J Med* 2003;349:2089-90.