



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**PENGARUH KURKUMIN TERHADAP RESPONS  
INFLAMASI DAN STRES OKSIDATIF PASCA INTERVENSI  
KORONER PERKUTAN PADA PASIEN DEWASA PENYAKIT  
JANTUNG KORONER STABIL**

**DISERTASI**

**TODUNG DONALD APOSAN SILALAH**

**1106044636**

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS INDONESIA**

**PROGRAM DOKTOR ILMU KEDOKTERAN**

**JAKARTA**

**Januari 2016**



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**PENGARUH KURKUMIN TERHADAP RESPONS  
INFLAMASI DAN STRES OKSIDATIF PASCA INTERVENSI  
KORONER PERKUTAN PADA PASIEN DEWASA PENYAKIT  
JANTUNG KORONER STABIL**

**DISERTASI**

Untuk memperoleh gelar Doktor dalam Bidang Ilmu Kedokteran  
pada Universitas Indonesia di Jakarta di bawah pimpinan  
Rektor Universitas Indonesia  
Untuk dipertahankan di hadapan Dewan Penguji  
pada hari Selasa, 06 Januari 2016, pukul 14.00 WIB

**TODUNG DONALD APOSAN SILALAH**

**1106044636**

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS INDONESIA**

**PROGRAM DOKTOR ILMU KEDOKTERAN**

**JAKARTA**

**Januari 2016**

## HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Disertasi ini adalah hasil karya sendiri,  
dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk  
telah saya nyatakan dengan benar.

**Nama** : Todung Donald Aposan Silalahi

**NPM** : 1106044636

**Tanda tangan** :

**Tanggal** : 06 Januari 2016

## HALAMAN PENGESAHAN

Disertasi ini diajukan oleh :

Nama : Todung Donald Aposan Silalahi

NPM : 1106044636

Program Studi : Ilmu Kedokteran

Judul Disertasi : Pengaruh Kurkumin terhadap Respons Inflamasi dan Stres Oksidatif Pasca-Intervensi Koroner Perkutan pada Pasien Dewasa Penyakit Jantung Koroner Stabil

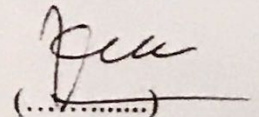
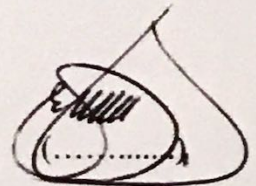
Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Doktor pada Program Studi Ilmu Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia

### DEWAN PENGUJI

Promotor : Prof. Dr. dr. Idrus Alwi, Sp.PD-KKV


Ko-Promotor :

Prof. dr. Franciscus D. Suyatna, Sp.FK., PhD

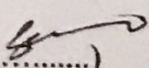


Tim Penguji :

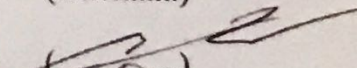
Dr. dr. Suhendro, Sp.PD-KPTI

(Ketua)  (.....)

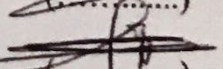
Prof. Dr. dr. Teguh Santoso Sukamto, Sp.PD-KKV

(Anggota)  (.....)

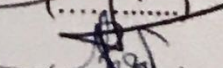
Prof. dr. Suzanna Immanuel, Sp.PK(K)

(Anggota)  (.....)

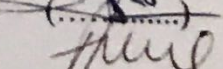
Dr. dr. Muhammad Yamin, Sp.JP(K), FACC., FSCAI

(Anggota)  (.....)

Dr. dr. Joedo Prihartono, MPH

(Anggota)  (.....)

Prof. dr. Abdul Madjid, Sp.PD-KKV.,FACC

(Anggota)  (.....)

Ditetapkan di : Jakarta

Tanggal : 06 Januari 2016

## UCAPAN TERIMA KASIH

Salam sejahtera bagi kita semua. Puji syukur kepada Tuhan Yesus Kristus atas berkah-Nya sehingga disertasi ini akhirnya dapat diselesaikan.

Pertama-tama perkenankan saya pada kesempatan ini menyampaikan terima kasih kepada Rektor Universitas Indonesia Prof. Dr. Ir. Muhammad Anis, M.Met. dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Dr. dr. Ratna Sitompul, Sp.M(K) beserta jajaran Dekanat atas kesempatan yang diberikan untuk menjalani program pendidikan S3 Ilmu Kedokteran.

Terima kasih saya sampaikan kepada Dr. dr. C. H. Sujono, Sp.PD-KGer, M.Epid., FACP, FINASIM Direktur Utama RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo beserta jajaran direksi dan staf, Direktur Utama RS Jantung Jakarta dr. Murdjiah Dinarto MS, Sp.GK, beserta jajaran direksi dan staf, yang memberi saya kesempatan berkarya di RS Jantung Jakarta.

Pada kesempatan ini saya setulusnya menyampaikan terima kasih yang sangat dalam kepada Dr. dr. Suhendro, Sp.PD-KPTI, sebagai Ketua Program Studi Pascasarjana Bidang Kedokteran FKUI, Ketua Tim Penguji, dan Penilai disertasi, yang sangat teliti memberi perbaikan dan saran, dan juga saya ucapkan terima kasih kepada mantan Ketua Program Studi Pascasarjana Bidang Kedokteran FKUI, Prof. Dr. dr. Sarwono Waspadji, Sp.PD-KEMD banyak memberi semangat, perbaikan dan saran.

Terima kasih dan rasa homat yang setinggi-tingginya kepada promotor saya, Prof. Dr. dr. Idrus Alwi, Sp.PD-KKV, FINASIM., FACC., FESC, sangat sabar membimbing dan selalu membantu menyelesaikan masalah yang dijumpai sejak awal penyusunan proposal sampai penulisan disertasi. Saya ucapkan banyak terima kasih, Prof.

Perkenankan saya menyampaikan juga penghargaan dan terima kasih tak terhingga kepada ko-promotor, yang sangat saya hormati Prof. dr. Franciscus D. Suyatna, PhD., Sp.FK, di antara waktu beliau yang sangat padat dengan berbagai kegiatan bersusah payah menyediakan waktunya, membantu saya memahami ilmu dasar dengan sabar, memberikan referensi yang sangat berharga, sampai

memperbaiki penulisan disertasi ini, atas semua saran dan bimbingan selama menjalani program ini.

Kepada pembimbing saya Prof. Dr. dr. Teguh Santoso Sukamto, Sp.PD-KKV., FACC., FESC, di antara waktu beliau yang cukup padat dengan berbagai kegiatan masih berkenan meluangkan waktu dan kesempatan untuk membimbing, memberikan arahan dan masukan, perkenankan saya menyampaikan rasa hormat dan terima kasih atas kesempatan dan bimbingan untuk memahami materi penelitian, dan membuka wawasan saya mengenai intervensi koroner lebih dalam.

Kepada pembimbing saya, Prof. dr. Suzanna Immanuel, Sp.PK(K), perkenankan saya menyampaikan terima kasih atas masukannya terutama penulisan penelitian bidang Patologi Klinik sampai dengan memberikan referensi yang sangat penting untuk penulisan disertasi ini.

Kepada pembimbing saya Prof. dr. Abdul Madjid, Sp.PD-KKV., FACC, perkenankan saya sampaikan rasa hormat dan terima kasih atas waktu yang banyak diluangkan membimbing saya untuk memahami materi penelitian dan penulisan disertasi ini.

Ijinkan saya juga menyampaikan terima kasih dan rasa hormat kepada Dr. dr. Muhammad Yamin, Sp.JP(K), FACC., FSCAI, yang telah memberikan banyak kesempatan dalam hal intervensi koroner mulai dari saya menjalani pendidikan Sp.2 sampai sekarang, saran penulisan yang baik, serta memberikan semangat yang membesarkan hati untuk menyelesaikan disertasi ini.

Kepada pembimbing saya Dr. dr. Joedo Prihartono, MPH, perkenankan saya sampaikan rasa hormat dan terima kasih atas waktu yang banyak diluangkan membimbing saya untuk memahami materi penelitian statistik dan penulisan disertasi ini.

Perkenankan saya menyampaikan rasa hormat yang sangat dalam kepada Kepala Unit Pelayanan Jantung Terpadu (PJT) RSCM, dr. Eka Ginanjar, Sp.PD-KKV., FINASIM, FACP, FICA, dan Kepala Unit Pelayanan Jantung Terpadu RSCM sebelumnya, Dr. dr. Fathema D. Rachmat, Sp.B, Sp.BTKV, dan juga Dr. dr. Jusuf Rachmat, Sp.BTKV, MARS, sangat banyak memberi motivasi dan kesempatan, saya sampaikan terima banyak terima kasih banyak.

Ungkapan terima kasih sedalam-dalamnya serta hormat saya sampaikan kepada dr. Ika Prasetya, Sp.PD-KKV., FINASIM., FACP., FICA, ketua Divisi Kardiologi Departemen Penyakit Dalam, yang banyak membantu saya dalam menyelesaikan disertasi ini, ucapan terima kasih yang sedalam-dalamnya juga saya sampaikan kepada anggota keluarga Divisi Kardiologi Departemen Penyakit Dalam di FKUI, Prof. dr. Dasnan Ismail, Sp.PD-KKV., FINASIM, Prof. dr. Hanafi B. Trisnohadi, Sp.PD-KKV., FINASIM, Prof.dr.Lukman Hakin, Sp.PD-KKV., KGER., FINASIM, Prof. dr.Harun, Sp.PD-KKV., FINASIM, Prof. dr. Daulat Manurung, Sp.PD-KKV., FINASIM, Alm. dr. Muin Rahman, Sp.PD-KKV., FINASIM, Dr. dr. Muhammad Yamin, Sp.JP(K), FACC., FSCAI, dr. Marulam Panggabean, Sp.PD-KKV., FINASIM, dr. Dono Antono, Sp.PD-KKV., FINASIM., FICA dan dr. Sally A Nasution, Sp.PD-KKV., FINASIM., FACP.

Terima kasih dan penghargaan saya sampaikan kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Krida Wacana (FK-UKRIDA), Prof. Dr. dr. Mardi Santoso, DTM&H., Sp.PD-KEMD., FINASIM, FACE, yang banyak membantu dan memberi dukungan penuh.

Kepada konsulen saya waktu saya memperdalam ilmu Kardiologi dan Vaskular di *Seoul National University Hospital* (SNUH), Korea, Prof. Kim Hyo-Soo, Prof. Koo Bon-Kwon, Prof. Park Kyung Woo, saya ucapkan terima kasih dan rasa kagum yang tinggi.

Kepada seluruh teman selama pendidikan S-3, sudah selesai maupun yang belum, semoga hubungan pribadi, keakraban, saling mengingat, membantu, menunjang, kebersamaan yang tidak mengenal batas usia, yang terbina selama ini dapat berlanjut terus, Saya selalu mengenang dan amat menikmati masa kebersamaan kita saat itu, terima kasih untuk semuanya.

Kepada seluruh staf perawat PJT RSCM dan RS Jantung Jakarta, seluruh kru manajemen PJT RSCM dan RS Jantung Jakarta, yang sangat saya kagumi, saya mengucapkan banyak terima kasih atas kerja sama dan bantuannya. Ijinkan saya menyampaikan rasa terima kasih yang tulus kepada asisten saya dr.Tiar Marina Octyvani, dr. Christopher S. Suwita dan dr. Nadia Tita Indriasti, dengan ketekunan, kerapian, dan ketelitiannya membantu saya mengerjakan penelitian ini.

Terima kasih pula pada staf sekretariat S-3, M.A. Syaefudin, S.Sos., M.M., Panov Ambarita, S.Kom, Ubaydillah dan Anan Jamuraya Jasita yang selama ini telah melaksanakan semua proses administrasi dan membantu semua pelaksanaan seminar serta ujian-ujian, sehingga berlangsung lancar.

Kami mohon maaf masih banyak sekali pihak, baik institusi maupun perorangan yang mempunyai kontribusi dalam penelitian dan pelaksanaan promosi ini, yang belum kami sebutkan satu persatu. Saya sangat menghargai berbagai sumbangan pikiran, tenaga, moril yang sangat berarti bagi saya. Untuk itu kami mengucapkan terima kasih.

Pada kesempatan yang berbahagia ini, ijinkan saya menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada orang tua saya yang sungguh luar biasa, dr. Mangara Tua Silalahi, Sp.PD-KGH dan Siti Tialam Napitupulu Ass. Apt, yang telah membesarkan dan mendidik saya agar menjadi dokter yang baik, mempunyai empati kepada pasien, berdisiplin tinggi, dan senantiasa mengingatkan untuk taat beragama. Kami selalu mendoakan agar orangtua kami diberi kesehatan dan panjang umur. Mama yang selalu melindungi dan memberkati saya dengan doanya yang tidak pernah putus. Terima kasih Pak, terima kasih Mak. Terima kasih kepada Ayah mertua (Alm) Ir. Saut Hutabarat dan ibu mertua saya Ade Srimulyati, yang menempatkan saya di setiap doanya.

Adinda Ir. Robert Silalahi, Ellen H. Silalahi, Leonard P. Silalahi, S.E., S.H., M.H., dan Charles N. Silalahi, S.H, M.H., terima kasih atas dukungan penuh dan doanya.

Istri yang saya cintai dan sayangi, dr. Hernayati Maranata Hutabarat, Sp.KK, Allah telah mempertemukan kita berdua mengarungi bahtera kehidupan bersama, membangun keluarga yang baik di mata Allah, bersama membesarkan putra-putri yang kita sayangi. Rasanya tak cukup kata-kata yang dapat terucap untuk mengungkapkan rasa cinta, sayang, dan terima kasih yang tak terhingga bagi dukungan dan kasih sayang yang tiada henti, pengertian dan kesabaran, serta hari-hari yang indah penuh cinta kasih di antara kesibukan padatnya jadwal kerja kita sehari-hari dalam upaya memberikan yang terbaik bagi keluarga dan negara.

Kepada anak-anakku tersayang, Ronaldo Gopas Mauli Silalahi dan Rachel Elisabeth Mutiara Silalahi, yang selalu menjadi sumber inspirasi dan kebahagiaan,



berusahalah dengan serius dan selalu berdoa kepada Tuhan Yesus Kristus, untuk mencapai apa yang dicita-citakan. Papi dan Mami ingin memberi contoh untuk senantiasa terus belajar, tidak mengenal batas tempat, waktu dan umur. Tetaplah bermimpi dan raihlah mimpi itu dengan kerja keras dan berdoa. Sungguh saya sangat beruntung memiliki kalian semua, terima kasih atas semuanya.

**Jakarta, Januari 2016**

**Penulis**

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI  
TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

---

---

Sebagai sivitas akademik Universitas Indonesia, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Todung Donald Aposan Silalahi  
NPM : 1106044636  
Program Studi : Ilmu Kedokteran  
Bagian : Fakultas Kedokteran UKRIDA  
Fakultas : Kedokteran  
Jenis Karya : Disertasi

demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia **Hak Bebas Royalti Noneklusif** (*Non-exclusive Royalty Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul:

**Pengaruh Kurkumin terhadap Respons Inflamasi dan Stres Oksidatif Pasca Intervensi Koroner Perkutan pada Pasien Dewasa Penyakit Jantung Koroner Stabil**

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan memublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di: Jakarta  
Pada Tanggal: 06 Januari 2016  
Yang menyatakan

(Todung Donald Aposan Silalahi)

## ABSTRAK

Nama : Todung Donald Aposan Silalahi  
Program Studi : Program Doktor bidang Kedokteran  
Judul Disertasi : Pengaruh Kurkumin terhadap Respons Inflamasi dan Stres Oksidatif Pasca-Intervensi Koroner Perkutan pada Pasien Dewasa Penyakit Jantung Koroner Stabil

Intervensi koroner perkutan (IKP) terbukti mengurangi morbiditas dan mortalitas penyakit jantung koroner (PJK). Cedera pembuluh darah akibat IKP dapat menyebabkan timbulnya inflamasi dan stress oksidatif. Studi ini menunjukkan bahwa kurkumin memiliki efek menekan inflamasi dan antioksidan pada penderita PJK stabil pasca-IKP. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas suplementasi kurkumin per oral dalam menurunkan kadar inflamasi dan stres oksidatif pasca-IKP pasien PJK stabil.

Pasien dewasa PJK stabil dilakukan IKP, dirandomisasi secara acak tersamar ganda ke dalam kelompok kurkumin atau plasebo. Kurkumin (45 mg/hari) atau plasebo diberikan selama 7 hari sebelum IKP hingga 2 hari setelah IKP. Kadar *marker* inflamasi (hsCRP dan sCD40L) dan *marker* oksidatif (MDA dan GSH) dalam serum dinilai dalam 3 fase, 7 hari pra-IKP, 24 jam pasca-IKP, dan 48 jam pasca-IKP.

Selama periode April–Juni 2015, terdapat 50 pasien yang direkrut (25 kurkumin dan 25 plasebo) di RSUP Cipto Mangunkusumo dan RS Jantung Jakarta. Konsentrasi hsCRP dan sCD40L pada kelompok kurkumin dalam 3 fase cenderung menurun ( $p < 0,05$ ) dibanding kelompok plasebo, tetapi konsentrasi hsCRP dan sCD40L pada tiap fase tidak berbeda bermakna, sedang kadar MDA dan GSH tidak berbeda bermakna setiap fase, namun menunjukkan kecenderungan penurunan kadar MDA ( $p = 0,6$ ) dan GSH ( $p = 0,3$ ).

Pemberian kurkumin mempunyai kecenderungan menurunkan respons inflamasi pasca-IKP dan cenderung menghambat pembentukan stress oksidatif yaitu MDA serum melalui mekanisme peningkatan penggunaan antioksidan internal yaitu GSH serum.

### **Kata kunci:**

*IKP, kurkumin, PJK stabil, respons inflamasi, stres oksidatif.*

## **ABSTRACT**

Name : Todung Donald Aposan Silalahi  
Study program : Doctoral degree  
Dissertation title : The Effect of Curcumin on Inflammatory Response and Oxidative Stress Following Percutaneous Coronary Intervention in Adult Patients with Stable Coronary Heart Disease

**Background:** Percutaneous coronary intervention (PCI) has been proven to improve morbidities and mortalities in stable coronary heart disease (CHD). However, ischemia-reperfusion injury resulted from PCI might induce inflammation and oxidative stress. Several studies suggested that curcumin exerts anti-inflammatory and antioxidant properties that may be beneficial in post-PCI stable CHD patients.

**Objectives:** To determine the efficacy of orally administered curcumin in reducing inflammatory response and oxidative stress in post-PCI of stable CHD patients.

**Methods:** A double-blind randomized controlled trial consisting of 50 adult patients of both sexes with stable CHD who underwent PCI were treated with curcumin or placebo. Either curcumin (45 mg/day) or placebo was given 7 days prior to PCI until 2 days after PCI. Inflammatory markers (hsCRP and sCD40L) and oxidative stress assessment (MDA and GSH) were measured in 3 phases (7 days pre-PCI, 24 hours post-PCI, and 48 hours post-PCI).

**Results:** During April–June 2015, 50 patients were recruited (25 curcumin and 25 placebo) from Cipto Mangunkusumo General Hospital and Jakarta Heart Center. The serum concentrations of hsCRP and sCD40L in curcumin group ( $p < 0.05$ ) in all observation phases were significantly lower compared with placebo group; however, there were no significant differences between groups. No significant difference was observed among phases in MDA and GSH, but there was a trend of decreasing MDA and GSH levels ( $p = 0.6$  and  $p = 0.3$ , respectively) in curcumin group.

**Conclusion:** Curcumin tends to reduce inflammatory response following PCI by decreasing oxidative stress (MDA) through the increase of internal antioxidant utilization (GSH).

**Keywords:** *curcumin, inflammatory response, oxidative stress, PCI, stable CHD.*

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
UCAPAN TERIMA KASIH.....	iv
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	ix
ABSTRAK.....	x
<i>ABSTRACT</i> .....	xi
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR SINGKATAN.....	xv
DAFTAR GAMBAR.....	xvii
DAFTAR DIAGRAM.....	xviii
DAFTAR TABEL.....	xix
DAFTAR LAMPIRAN.....	xx
<b>Bab 1. PENDAHULUAN</b> .....	1
1.1 Latar Belakang Masalah.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Hipotesis.....	4
1.3.1 Hipotesis Mayor.....	4
1.3.2 Hipotesis Minor .....	5
1.4 Tujuan Penelitian.....	5
1.5 Manfaat Penelitian .....	6
1.6 Manfaat Teoritis.....	6
1.7 Manfaat Praktis.....	6
1.8 Manfaat Bagi Peneliti.....	6
<b>Bab 2. TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	7
2.1 Proses Inflamasi dan Aterosklerosis.....	7
2.2 Stres Oksidatif dan Aterosklerosis.....	12
2.3 Inflamasi dan Stres Oksidatif Pasca Prosedur IKP.....	13
2.4 <i>Intravascular Ultrasound</i> (IVUS).....	16
2.5 Marker Inflamasi dan Stres Oksidatif dalam Aterosklerosis... 2.5.1 <i>C-Reactive Protein</i> (CRP).....	19
2.5.2 <i>Soluble CD-40 ligand</i> (sCD40L).....	21
2.5.3 <i>Glutathione</i> (GSH).....	22
2.5.4 <i>Malondialdehyde</i> (MDA).....	23
2.6 Kurkumin.....	23
2.6.1 Struktur Biokimia Kurkumin.....	23
2.6.2 Aspek Farmakokinetik dan Farmakodinamik Kurkumin.....	24
2.6.3 Efek Farmakologis Kurkumin.....	26
2.6.3.1 Efek Kurkumin Secara Umum.....	26
2.6.3.2 Efek Antioksidan Kurkumin.....	26
2.6.3.3 Efek Antiinflamasi Kurkumin.....	27
2.6.4 Efek Kurkumin Lainnya.....	28
2.7 Kerangka Teori.....	29
2.8 Kerangka Konsep.....	30

<b>Bab 3. METODE PENELITIAN.....</b>	<b>31</b>
3.1 Desain Penelitian.....	31
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	31
3.3 Populasi Penelitian.....	31
3.3.1 Populasi Target.....	31
3.3.2 Populasi Terjangkau.....	31
3.4 Subjek Penelitian.....	31
3.5 Subjek dan Cara Pemilihan Subjek.....	32
3.6 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	33
3.6.1 Kriteria Inklusi.....	33
3.6.2 Kriteria Eksklusi.....	34
3.7 Identifikasi Variabel.....	34
3.8 Cara Pengambilan Data.....	34
3.8.1 Pengambilan dan Preparasi Spesimen Darah.....	35
3.8.1.1 Preparasi Spesimen Darah untuk hsCRP, sCD40L	35
3.8.1.2 Preparasi Spesimen Darah untuk MDA.....	35
3.8.1.3 Preparasi Spesimen Darah untuk GSH. ....	36
3.8.2 Pengukuran Konsentrasi hsCRP, sCD40L, MDA, dan	
GSH.....	36
3.8.2.1 Pengukuran Konsentrasi hsCRP dalam Serum.....	36
3.8.2.2 Pengukuran Konsentrasi sCD40L dalam Serum.....	36
3.8.2.3 Pengukuran Konsentrasi MDA dalam Serum.....	37
3.8.2.4 Pengukuran Konsentrasi GSH dalam Serum.....	38
3.9 Manajemen dan Analisis Data.....	38
3.10 Definisi Operasional dan Teknik Pengukuran.....	39
3.10.1 PJK Stabil.....	39
3.10.2 Subjek dikatakan mengalami infeksi akut.....	39
3.10.3 Penyakit autoimun, keganasan, dan hipertiroidisme....	40
3.10.4 Karakteristik subjek.....	40
3.10.5 Penilaian lesi koroner.....	40
3.10.6 Pemeriksaan sCD40L dan hsCRP.....	40
3.10.7 Persiapan pra-IKP.....	41
3.10.8 Prosedur IKP.....	41
3.11 Masalah Bioetika.....	42
3.12 Alur Penelitian.....	43
<b>Bab 4. HASIL PENELITIAN.....</b>	<b>46</b>
4.1 Karakteristik Subjek dan Pelaksanaan Penelitian.....	46
4.2 Luaran Utama.....	50
4.2.1 Kadar hsCRP Serum.....	51
4.2.2 Kadar sCD40L Serum.....	53
4.2.3 Kadar MDA Serum.....	56
4.2.4 Kadar GSH Serum .....	58
4.2.5 <i>Adverce Event (AE)</i> dan <i>Serious Adverce Event (SAE)</i> ..	61

<b>Bab 5. PEMBAHASAN.....</b>	<b>62</b>
5.1 Pelaksanaan Penelitian.....	62
5.2 Karakteristik Pasien PJK Stabil.....	63
5.3 Aspek Keamanan Pemberian Kurkumin pada Subjek Penelitian.....	64
5.4 Efek Antiinflamasi Kurkumin.....	65
5.4.1 Terhadap Kadar hsCRP Serum.....	65
5.4.2 Terhadap Kadar sCD40L Serum.....	66
5.5 Efek Antioksidan Kurkumin.....	67
5.5.1 Terhadap Kadar MDA Serum.....	67
5.5.2 Terhadap Kadar GSH serum.....	69
<b>Bab 6. RANGKUMAN HASIL PENELITIAN, SIMPULAN, DAN SARAN.....</b>	<b>72</b>
6.1 Rangkuman Hasil Penelitian.....	72
6.2 Simpulan.....	74
6.3 Saran.....	75
<b>RINGKASAN.....</b>	<b>76</b>
<b>SUMMARY.....</b>	<b>84</b>
<b>DAFTAR RUJUKAN.....</b>	<b>91</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>104</b>
- Lampiran 1 .....	104
- Lampiran 2 .....	105
- Lampiran 3.....	109
<b>MANUSCRIPT.....</b>	<b>111</b>

## DAFTAR SINGKATAN

1. AKI	=	<i>acute kidney injury</i>
2. AP-1	=	<i>activator protein-1</i>
3. apoB	=	<i>apolipoprotein-B</i>
4. Biomarker	=	<i>biologic marker</i>
5. CIAKI	=	<i>contrast induced-AKI</i>
6. COX-2	=	<i>cyclooxygenase-2</i>
7. CRP	=	<i>C-reactive protein</i>
8. DMC	=	Demetoksikurmin
9. EKG	=	Elektrokardiografi
10. ELISA	=	<i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>
11. GLM	=	<i>generalized linear model</i>
12. GSH	=	<i>glutathione</i>
13. GSSG	=	<i>glutathione disulfide</i>
14. GST	=	<i>glutathione S-transferase</i>
15. HDL	=	<i>high-density lipoprotein</i>
16. hsCRP	=	<i>high sensitivity-CRP</i>
17. ICAM-1	=	<i>intracellular adhesion molecule-1</i>
18. I- $\kappa$ B	=	I-kappa B kinase
19. IKP	=	intervensi koroner perkutan
20. IL	=	Interleukin
21. IMT	=	indeks massa tubuh
22. IVUS	=	<i>intravascular ultrasound</i>
23. LDL	=	<i>low-density lipoprotein</i>
24. M-CSF	=	<i>macrophage-colony stimulating factor</i>
25. MDA	=	Malondialdehid
26. MMP	=	matriks metalopeptidase
27. NF- $\kappa$ B	=	<i>nuclear factor-kappa B</i>
28. ox-LDL	=	<i>oxidized-LDL</i>
29. PAF	=	<i>platelet activating factor</i>
30. PCI	=	<i>percutaneous coronary intervention</i>
31. PDGF	=	<i>platelet-derived growth factor</i>
32. PJK	=	penyakit jantung koroner
33. PTCA	=	<i>percutaneous transluminal coronary angiography</i>
34. PUFA	=	<i>poly unsaturated fatty acid</i>
35. QCA	=	<i>quantitative coronary angiography</i>
36. sCD40L	=	<i>soluble CD40 ligand</i>
37. SMC	=	<i>smooth muscle cell</i>
38. SOD	=	superoksida dismutase



39. SOR = spesies oksigen reaktif  
40. TBA = *thiobarbituric acid*  
41. THC = *Tetrahidrokurkumin*  
42. TIA = *transient ischemic attack*  
43. TNF- $\alpha$  = *tumor necrosis factor- $\alpha$*   
44. TXA2 = tromboksan2  
45. VCAM-1 = *vascular cellular adhesion molecule-1*

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Permulaan Lesi Aterosklerosis.....	7
Gambar 2.2	Fase Inflamasi Aterosklerosis .....	8
Gambar 2.3	Pembentukan Sel Busa.....	9
Gambar 2.4	Pembentukan Plak Fibrosa.....	10
Gambar 2.5	Lesi Kompleks/Tingkat Lanjut.....	11
Gambar 2.6	Interaksi Stres Oksidatif dan Aterogenesis.....	13
Gambar 2.7	Prosedur Intervensi Koroner Perkutan (IKP).....	14
Gambar 2.8	Visualisasi Vaskular pada IVUS.....	17
Gambar 2.9	Struktur Kimia Kurkumin, Demetoksikurkumin, dan Bisdemetoksikurkumin.....	24
Gambar 2.10	Mekanisme Supresi Inflamasi Kurkumin pada Tingkat Biomolekular.....	27
Gambar 3.1	Langkah Pengenceran Spesimen.....	37
Gambar 3.2	Prinsip Pengukuran MDA.....	37
Gambar 3.3	Pembentukan GSH.....	38
Gambar 4.1	Perubahan Kadar hsCRP pada Tiga Waktu Pengamatan pada Kelompok Plasebo dan Kurkumin.....	52
Gambar 4.2	Perubahan Kadar CD40L pada Tiga Waktu Pengamatan pada Kelompok Plasebo dan Kurkumin.....	55
Gambar 4.3	Perubahan Kadar MDA pada Tiga Waktu Pengamatan pada Kelompok Plasebo dan Kurkumin.....	57
Gambar 4.4	Perubahan Kadar GSH pada Tiga Waktu Pengamatan pada Kelompok Plasebo dan Kurkumin.....	60

## DAFTAR DIAGRAM

Diagram 2.1	Kerangka Teori.....	29
Diagram 2.2	Kerangka Konsep.....	30
Diagram 4.1	Alur Subjek Penelitian.....	46

## DAFTAR TABEL

Tabel 3.1	Besar Subjek untuk Masing-Masing Parameter Penelitian.....	33
Tabel 4.1	Karakteristik Subjek Penelitian pada Kelompok Penelitian.....	47
Tabel 4.2	Hasil Pemeriksaan Laboratorium Sebelum Pemberian Kurkumin atau Plasebo.....	48
Tabel 4.3	Data <i>Intravascular Ultrasound</i> (IVUS).....	49
Tabel 4.4	Karakteristik Prosedur IKP.....	50
Tabel 4.5	Kadar hs-CRP Serum Kelompok Kurkumin dan Plasebo pada Tiga Waktu Pengamatan.....	51
Tabel 4.6	Kadar sCD40L Serum Kelompok Kurkumin dan Plasebo pada Tiga Waktu Pengamatan.....	54
Tabel 4.7	Kadar MDA Serum Kelompok Kurkumin dan Plasebo pada Tiga Waktu Pengamatan.....	56
Tabel 4.8	Kadar GSH Serum Kelompok Kurkumin dan Plasebo pada Tiga Waktu Pengamatan.....	59

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Sertifikat Persetujuan Penelitian dari FK Universitas Indonesia, RS Cipto Mangunkusumo, Jakarta.....	104
Lampiran 2	<i>Informed Consent</i> Penelitian .....	105
Lampiran 3	<i>Form Data</i> Penelitian .....	109

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang Masalah

Penyakit kardiovaskular masih menjadi masalah kesehatan utama di dunia. Tahun 2009, angka mortalitas akibat penyakit kardiovaskular di Amerika Serikat mencapai 236,1/100.000 penduduk. Angka ini turun 32,7% dibandingkan tahun 1999, namun penyakit kardiovaskular tetap menyebabkan 32,3% angka kematian di Amerika Serikat.<sup>1</sup> Menurut *World Health Organization* (WHO) 2009, lebih dari 80% kematian di dunia akibat penyakit kardiovaskular terjadi di negara dengan penghasilan rendah dan menengah.<sup>2</sup>

Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) di Indonesia menunjukkan peningkatan angka mortalitas akibat penyakit kardiovaskular; dalam satu dekade angka tersebut meningkat hingga lebih dari 1,5 kali lipat (16% tahun 1992 menjadi 26,9 % tahun 2001). Angka tersebut empat kali lebih tinggi dari angka kematian yang disebabkan oleh kanker yaitu sebesar 6%. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013 menunjukkan bahwa penyakit jantung koroner (PJK) menempati urutan pertama penyakit jantung terbanyak dengan prevalensi 1,5% dari total populasi.<sup>3-6</sup>

Dasar terjadinya PJK dimulai dari proses aterosklerosis yang ditandai dengan penimbunan kolesterol dan akumulasi sel otot polos (*smooth muscle cells* atau SMCs) pada pembuluh darah. Tidak hanya itu, stres oksidatif yang memengaruhi lipoprotein, dinding sel, dan membran subselular juga berperan penting pada proses inflamasi kronik dalam pembentukan aterosklerosis.<sup>7-10</sup> Di lain pihak, banyak faktor risiko kardiovaskular seperti hipertensi, diabetes, dan obesitas, memperberat disfungsi endotel dan inflamasi sehingga ateroma terus berkembang.<sup>11-14</sup>

*Percutaneous coronary intervention* (PCI)/*percutaneous transluminal coronary angioplasty* (PTCA) disebut juga intervensi koroner perkutan (IKP) merupakan prosedur revaskularisasi pilihan untuk PJK saat ini, dengan angka keberhasilan

yang tinggi, mencapai 90–95%.<sup>1,15,16</sup> Beberapa penelitian menunjukkan bahwa proses IKP dapat mencetuskan reaksi inflamasi dan stres oksidatif, walaupun sebelum prosedur IKP pasien sudah mendapat pengobatan standar seperti klopido­grel, aspirin dan statin.<sup>17-21</sup>

Inflamasi pembuluh darah pasca-IKP melibatkan interaksi yang kompleks antara berbagai tipe sel vaskular, dalam situasi normal proses selular dan molekular mengatur respons perbaikan dan penyembuhan pembuluh darah yang terluka.<sup>22</sup> Inflamasi terjadi sebagai respons stimulus fisis oleh balon dan penempatan *stent*.<sup>23</sup> Selain itu, perlukaan endotel yang disebabkan oleh IKP dapat mengaktifkan trombosit dan neutrofil yang dapat memproduksi spesies oksigen reaktif (SOR). SOR dapat menyebabkan disfungsi endotel dan aktivasi makrofag, menyebabkan pelepasan sitokin dan faktor pertumbuhan, sehingga menstimulasi *remodelling* matriks dan proliferasi SMCs.<sup>24</sup>

*Biomarker (biologic marker)* yang diperiksa untuk melihat respons inflamasi adalah *high sensitivity-CRP* (hsCRP), *soluble CD40 ligand* (sCD40L) dan stress oksidatif seperti *malondialdehyde* (MDA) dan *glutathione* (GSH).<sup>25-27</sup> hsCRP merupakan protein fase akut yang paling sering digunakan untuk menilai inflamasi kardiovaskular. Protein ini disintesis di hati dan distimulasi oleh sitokin inflamasi yang berasal dari lokasi inflamasi, sehingga kadarnya akan meningkat sebanding dengan berat inflamasi lokal.<sup>27</sup> *Biomarker* inflamasi lainnya, sCD40L adalah suatu protein transmembran yang diekspresikan pada membran berbagai sel yang aktif dalam inflamasi serta memiliki potensi protrombotik sehingga berperan dalam pembentukan bekuan.<sup>26</sup> MDA merupakan salah satu bentuk produk akhir degradasi hidroperoksida lipid yang menunjukkan kadar peningkatan radikal bebas, sedangkan GSH adalah salah satu molekul pertahanan antioksidan endogen yang dapat mengukur tingkat stress oksidatif secara tidak langsung.<sup>25</sup> Respons inflamasi akut yang ditimbulkan oleh stimulus fisik oleh balon dan *stent* menyebabkan peningkatan *biomarker* tersebut pada 0–3 hari.<sup>28</sup>

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa kurkumin dapat menekan reaksi inflamasi dan stress oksidatif. Studi oleh Jain dkk.<sup>29</sup> menunjukkan suplementasi kurkumin pada tikus mampu menurunkan nilai IL-6, IL-8, MCxP-1, dan TNF- $\alpha$ .

Studi lainnya menunjukkan kurkumin dapat menekan proses stres oksidatif melalui eliminasi SOR.<sup>30</sup> Oleh karena itu, peneliti ingin melihat apakah dengan menambahkan antioksidan/antiinflamasi tertentu pada terapi standar dapat lebih menekan reaksi inflamasi dan stress oksidatif yang terjadi pasca-IKP.

Pemberian antioksidan dapat mengurangi efek inflamasi dan stres oksidatif telah diketahui sebelumnya, termasuk pada pembentukan aterosklerosis dan pasca-IKP.<sup>31-35</sup> Oleh karena itu, perlu dipertimbangkan penambahakan antiinflamasi dan antioksidan lainnya sehingga diharapkan terjadi penurunan efek inflamasi dan stress oksidatif yang lebih besar. Salah satu antiinflamasi dan antioksidan yang memiliki potensi adalah kurkumin.

Kurkumin (*diferuloylmethane*) dihasilkan secara alami dan dapat diisolasi dari rimpang, *Curcuma longa*, *Curcuma zedoaria*, *Curcuma aromatica*, *Curcuma xanthorrhiza* (temu lawak) dan *Curcuma domestica* (kunyit), yang banyak ditemukan di Indonesia.<sup>36</sup> Kurkumin memiliki beberapa efek protektif terhadap kardiovaskular melalui perannya sebagai antiinflamasi, antioksidan, mengatur keseimbangan kolesterol dan anti-proliferasi.<sup>29, 30, 37-40</sup>

Pada sistem kardiovaskular, kurkumin secara *dose-dependent* dipercaya memiliki peran penting sebagai antiinflamasi setelah perlukaan pembuluh darah, dengan cara menghambat migrasi dan proliferasi sel otot polos pembuluh darah, menghambat sintesis kolagen dan menghambat pembentukan neointima yang dipengaruhi *platelet-derived growth factor* (PDGF).<sup>41</sup>

Dari berbagai uraian di atas, penelitian ini mencoba mencari pengaruh suplementasi kurkumin per oral terhadap penekanan reaksi inflamasi dan stres oksidatif yang ditimbulkan akibat tindakan IKP pada pasien PJK stabil.

## 1.2 Rumusan Masalah

Penelitian menunjukkan bahwa prosedur IKP dapat meningkatkan reaksi inflamasi dan stres oksidatif akibat terjadinya perlukaan vaskular, sehingga pemberian suplementasi antiinflamasi dan antioksidan pada terapi standar diharapkan dapat menurunkan inflamasi dan stres oksidatif tersebut. Puncak proses inflamasi dan stress oksidatif terjadi antara 24 sampai dengan 48 jam pasca



IKP. Kurkumin diketahui sebagai senyawa yang memiliki potensi antiinflamasi dan antoksidan. Pemberian suplementasi kurkumin sebelum tindakan IKP pada terapi standar diharapkan dapat menghambat proses inflamasi dan stres oksidatif pasca IKP. Permasalahan penelitian secara umum adalah: Apakah pemberian kurkumin sebelum tindakan IKP pada pasien PJK stabil dapat menghambat respons inflamasi dan stress oksidatif yang diukur 24 dan 48 jam pasca-IKP?

Permasalahan umum tersebut dijabarkan menjadi permasalahan khusus sebagai berikut:

1. Apakah pemberian kurkumin per oral dapat menghambat kenaikan kadar hsCRP serum saat 24 dan 48 jam pasca-IKP?
2. Apakah pemberian kurkumin per oral dapat menghambat kenaikan kadar sCD40L serum saat 24 dan 48 jam pasca-IKP?
3. Apakah pemberian kurkumin per oral dapat menghambat kenaikan kadar MDA serum saat 24 dan 48 jam pasca-IKP?
4. Apakah pemberian kurkumin per oral dapat meningkatkan kadar GSH serum saat 24 dan 48 jam pasca-IKP?
5. Apakah pemberian kurkumin per oral dapat menghambat kenaikan kadar hsCRP 24 dan 48 jam pasca-IKP lebih besar dibandingkan plasebo?
6. Apakah pemberian kurkumin per oral dapat menghambat kenaikan kadar sCD40L 24 dan 48 jam pasca-IKP lebih besar dibandingkan plasebo?
7. Apakah pemberian kurkumin per oral dapat menghambat kenaikan kadar MDA 24 dan 48 jam pasca-IKP lebih besar dibandingkan plasebo?
8. Apakah pemberian kurkumin per oral dapat meningkatkan kadar GSH 24 dan 48 jam pasca-IKP lebih besar dibandingkan plasebo?

### **1.3 Hipotesis**

#### **1.3.1 Hipotesis Mayor**

Pemberian suplementasi kurkumin per oral pada pasien PJK stabil dapat menghambat respons inflamasi dan stres oksidatif pasca-IKP.

### 1.3.2 Hipotesis Minor

1. Suplementasi kurkumin per oral dapat menghambat kenaikan kadar hsCRP serum saat 24 dan 48 jam pasca-IKP
2. Suplementasi kurkumin per oral dapat menghambat kenaikan kadar sCD40L serum saat 24 dan 48 jam pasca-IKP
3. Suplementasi kurkumin per oral dapat menghambat kenaikan kadar MDA serum saat 24 dan 48 jam pasca-IKP
4. Suplementasi kurkumin per oral dapat meningkatkan kadar GSH serum saat 24 dan 48 jam pasca-IKP
5. Suplementasi kurkumin per oral dapat menghambat kenaikan kadar hsCRP 24 dan 48 jam pasca-IKP lebih besar dibandingkan plasebo.
6. Suplementasi kurkumin per oral dapat menghambat kenaikan kadar sCD40L 24 dan 48 jam pasca-IKP lebih besar dibandingkan plasebo.
7. Suplementasi kurkumin per oral dapat menghambat kenaikan kadar MDA 24 dan 48 jam pasca-IKP lebih besar dibandingkan plasebo.
8. Suplementasi kurkumin per oral dapat meningkatkan kadar GSH 24 dan 48 jam pasca-IKP lebih besar dibandingkan plasebo.

### 1.4 Tujuan Penelitian

Tujuan umum penelitian ini adalah mengetahui pengaruh suplementasi kurkumin per oral dalam menghambat respons inflamasi dan stres oksidatif pasca-IKP pasien PJK stabil.

Tujuan khusus penelitian ini adalah:

1. Menilai pengaruh suplementasi kurkumin per oral untuk menghambat kenaikan kadar hsCRP serum saat 24 dan 48 jam pasca-IKP
2. Menilai pengaruh suplementasi kurkumin per oral untuk menghambat kenaikan kadar sCD40L serum saat 24 dan 48 jam pasca-IKP
3. Menilai pengaruh suplementasi kurkumin per oral untuk menghambat kenaikan kadar MDA serum saat 24 dan 48 jam pasca-IKP
4. Menilai pengaruh suplementasi kurkumin per oral untuk meningkatkan kadar GSH serum saat 24 dan 48 jam pasca-IKP

5. Menilai pengaruh suplementasi kurkumin per oral dibandingkan plasebo terhadap kadar hsCRP 24 dan 48 jam pasca-IKP pasien PJK stabil
6. Menilai pengaruh suplementasi kurkumin per oral dibandingkan plasebo terhadap kadar sCD40L 24 dan 48 jam pasca-IKP pasien PJK stabil
7. Menilai pengaruh suplementasi kurkumin per oral dibandingkan plasebo terhadap kadar MDA 24 dan 48 jam pasca-IKP pasien PJK stabil
8. Menilai pengaruh suplementasi kurkumin per oral dibandingkan plasebo terhadap kadar GSH 24 dan 48 jam pasca-IKP pasien PJK stabil

## **1.5 Manfaat Penelitian**

### **1.5.1 Manfaat Teoritis**

Manfaat teoritis penelitian ini adalah:

1. Mengetahui karakteristik dan komorbiditas pasien-pasien PJK stabil yang diindikasikan menjalani prosedur IKP
2. Mengungkap peran suplementasi kurkumin per oral terhadap proses inflamasi dan stres oksidatif pasca-IKP pada pasien PJK stabil

### **1.5.2 Manfaat Praktis**

Manfaat praktis dari penelitian ini adalah:

1. Membantu diagnosis dini dan tata laksana yang lebih awal terhadap komorbid pasien PJK stabil
2. Mendukung suplementasi antiinflamasi dan antioksidan berupa kurkumin per oral pada pasien-pasien PJK stabil yang akan menjalani IKP

### **1.5.3 Manfaat Bagi Peneliti**

Manfaat bagi peneliti adalah:

- 1 Mendapatkan pelatihan dan pembelajaran mengenai penelitian di bidang medik
- 2 Meningkatkan keterampilan berpikir kritis, analitis, dan sistematis dalam konteks permasalahan kesehatan perorangan dan masyarakat
- 3 Membangun kerja sama di antara anggota tim peneliti

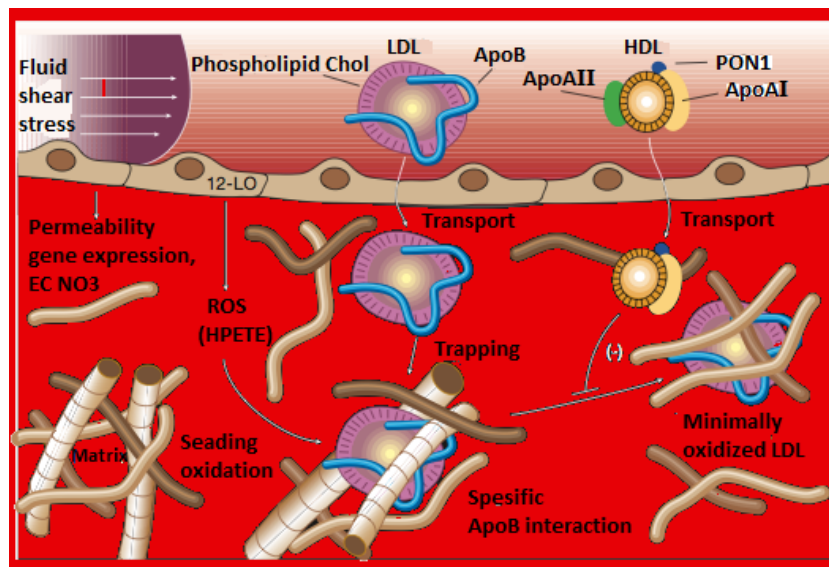
## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Proses Inflamasi dan Aterosklerosis

Aterosklerosis merupakan penyebab utama penyakit jantung dan stroke. Tidak hanya disebabkan oleh kondisi degeneratif, aterosklerosis juga merupakan kondisi inflamasi kronik.<sup>9</sup> Pembentukan aterosklerosis dimulai oleh perubahan hemodinamik dan pengaruhnya terhadap sel endotel (Gambar 2.1).

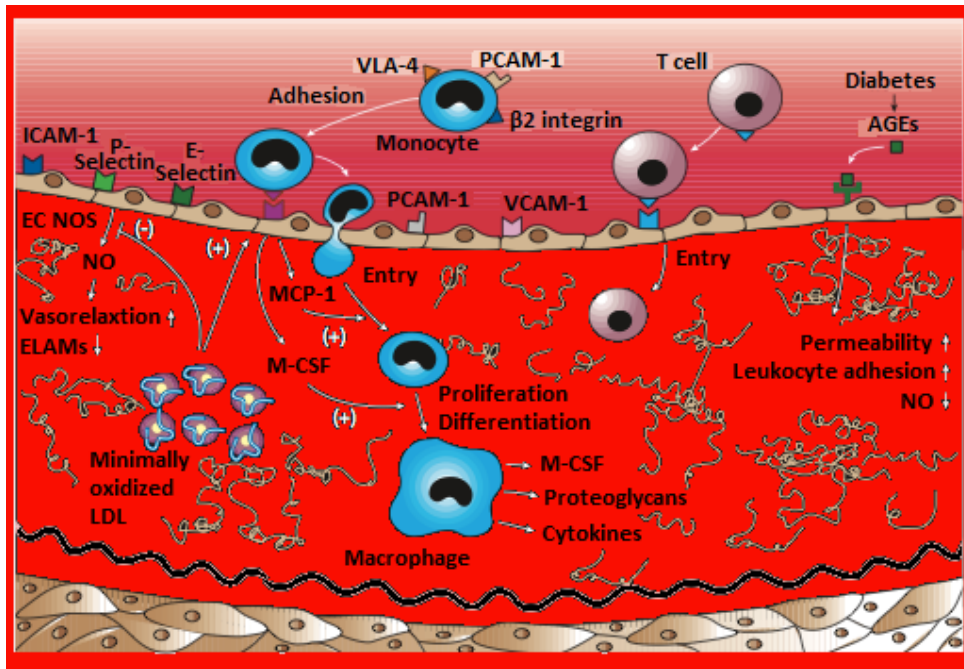
Fungsi endotel adalah sebagai *barrier* permeabel selektif antara darah dan jaringan. Endotel memiliki fungsi sensori dan eksekusi, dan dapat menciptakan molekul efektor yang mengatur trombosis, inflamasi, tonus dan *remodelling* pembuluh darah. Pada percabangan arteri, tempat aliran darah terganggu, sel endotel berbentuk poligonal, dan tidak memiliki orientasi. Oleh karena itu, pada area ini, terdapat peningkatan permeabilitas terhadap LDL sehingga menjadi lokasi tersering terjadinya akumulasi LDL. Akumulasi meningkat bila kadar LDL dalam darah juga meningkat.<sup>42</sup>



Gambar 2.1 Permulaan Lesi Aterosklerosis. Dimodifikasi dari Lusis AJ.<sup>9</sup>

Lokasi predileksi lesi ditentukan oleh besarnya gaya hemodinamik pada sel endotel. Hal itu memengaruhi permeabilitas sawar endotel dan ekspresi gen sel endotel seperti nitrit oksida sintase (NOS).

LDL berdifusi secara pasif melalui jembatan antarendotel dan tertahan di dinding pembuluh darah. Konstituen LDL, berupa apolipoprotein-B (apoB) yang terakumulasi di tunika intima berinteraksi dengan proteoglikan matriks dan menyebabkan terbentuknya aterosklerosis.<sup>43</sup> Tidak berhenti di situ, peristiwa inflamasi sangat berperan dalam pembentukan aterosklerosis. Inflamasi tersebut melibatkan imunitas bawaan dan adaptif (Gambar 2.2).



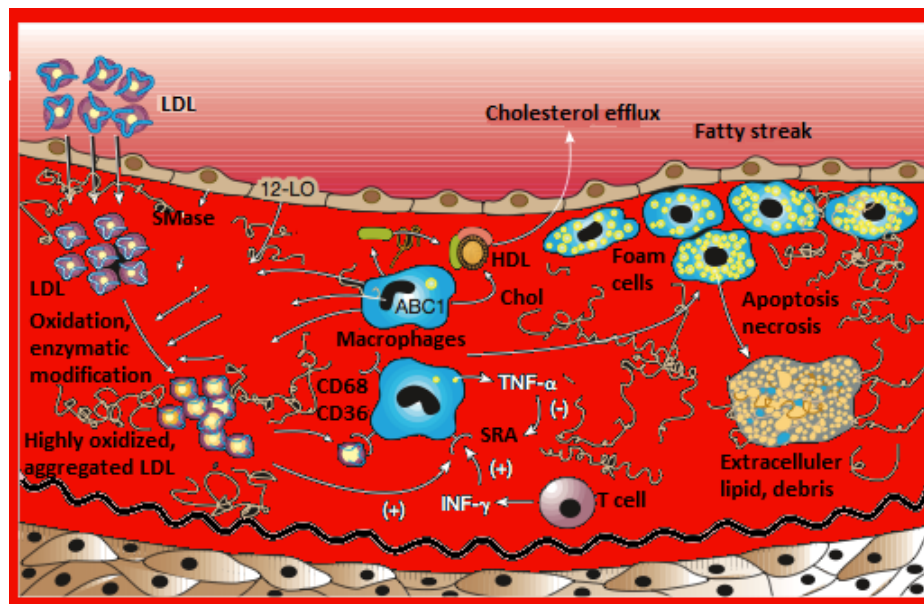
Gambar 2.2 Fase Inflamasi Aterosklerosis. Dimodifikasi dari Lusis AJ.<sup>9</sup>

LDL teroksidasi minimal merangsang sel endotel pada permukaan untuk menghasilkan molekul adhesi, protein kemotaktik seperti *monocyte chemotactic protein-1* (MCP-1), dan *growth factor* seperti *macrophage-colony stimulating factor* (M-CSF).

LDL yang teroksidasi minimal menstimulasi sel endotel di atasnya untuk memproduksi molekul pro-inflamatori, termasuk molekul adhesi dan faktor pertumbuhan, seperti *macrophage-colony stimulating factor* (M-CSF). Hal itu memicu terjadinya rekrutmen monosit dan limfosit, namun bukan neutrofil pada awal aterogenesis.<sup>44</sup> Penarikan fagosit mononuklear melibatkan penempelan kepada sel endotel yang teraktivasi oleh molekul adhesi leukosit. Beberapa mediator protein, sitokin khusus yang dikenal sebagai kemokin, mengarahkan migrasi sel monosit ke tunika intima. Selanjutnya terjadilah maturasi monosit

menjadi makrofag, multiplikasi, dan produksi berbagai mediator.<sup>45</sup> Masuknya monosit tidak hanya terjadi pada tahap awal pembentukan formasi lesi melainkan terus berlanjut walaupun lesi yang telah terbentuk lama.<sup>46</sup> Monosit tersebut juga masuk ke lesi aterosklerotik meningkatkan respons imunitas bawaan dengan mengekspresikan sitokin proinflamasi dengan kadar tinggi dan mediator makrofag lainnya, termasuk matriks metaloproteinase.<sup>47</sup>

Sel mast juga ditemukan berpartisipasi dalam aterogenesis.<sup>48</sup> Sel mast mengeluarkan molekul vasoaktif, seperti histamin dan leukotrien, serine proteinase, dan heparin, suatu kofaktor dalam aksi *growth factor* dan angiogenesis. Sel dendritik mempresentasikan antigen kepada sel T dan menghasilkan respons imunitas selular. Sel dendritik akan mendiami plak aterosklerosis dan kelenjar getah bening regional tempat sel dendritik mempresentasikan antigen ke sel T yang memicu timbulnya imunitas adaptif. Antigen yang diduga dapat menstimulasi sel T dalam konteks aterosklerosis termasuk beberapa *heat shock protein*, komponen lipoprotein plasma, dan struktur mikroba.<sup>7</sup>



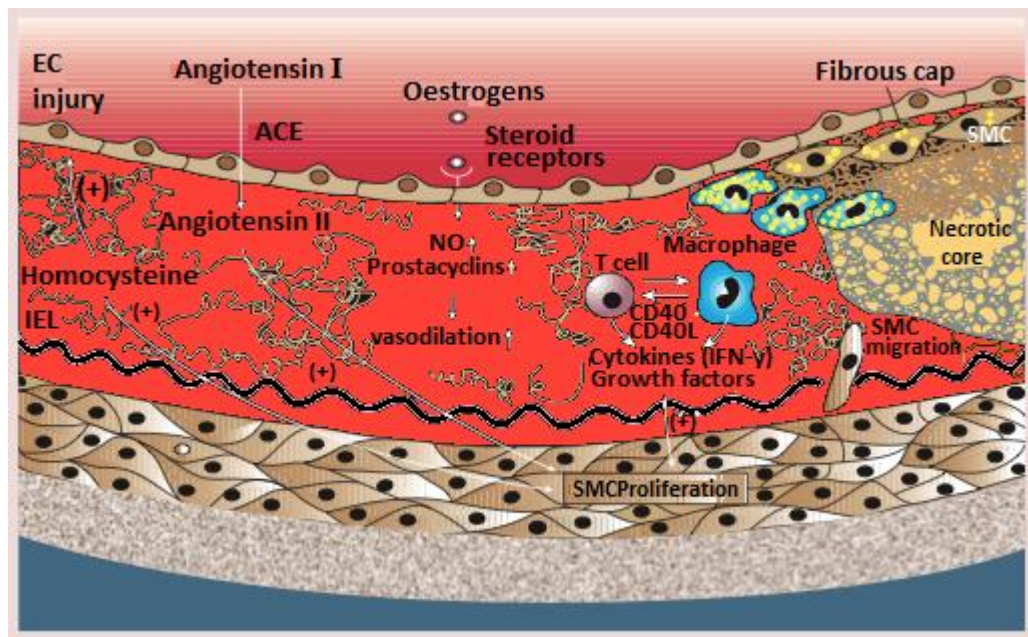
Gambar 2.3 Pembentukan Sel Busa. Dimodifikasi dari Lusis AJ.<sup>9</sup>

Agregat LDL teroksidasi tinggi terbentuk di dalam pembuluh darah sebagai hasil aksi dari ROS dan enzim-enzim spingomyelinase, sekretori fosfolipase 2, lipase-lipase lainnya, dan myeloperoksidase. Agregat LDL teroksidasi mengenali reseptor perangkap makrofag seperti SRA, CD36, dan CD68.

Sel T *helper* terbagi menjadi Th1 dan Th2. Th1 meningkatkan reaksi proinflamasi dengan menyekresikan sitokin misalnya interferon-gamma. Respons Th1 tampaknya memperburuk aterosklerosis. Th2 memperbanyak sitokin yang mengatur inflamasi seperti interleukin-4 yang mempromosikan imunitas humoral, Th2 dalam aterosklerosis masih kontroversial.<sup>49</sup>

Limfosit B menghasilkan antibodi yang seperti sel T dapat mengenali berbagai macam struktur yang berbeda. Beberapa penelitian menunjukkan imunitas humoral dapat mengurangi aterogenesis. Hal itu dapat terlihat dari contoh splenektomi, tindakan tersebut menghilangkan kompartemen sel B yang penting, memperburuk aterosklerosis.<sup>50</sup>

LDL yang teroksidasi maksimal akan “dimakan” oleh makrofag, membentuk sel busa (Gambar 2.3). Oksidasi tersebut melibatkan spesies oksigen reaktif yang diproduksi oleh sel endotel dan makrofag. Hal itu juga diperantarai oleh sitokin berupa TNF- $\alpha$ .<sup>51</sup>

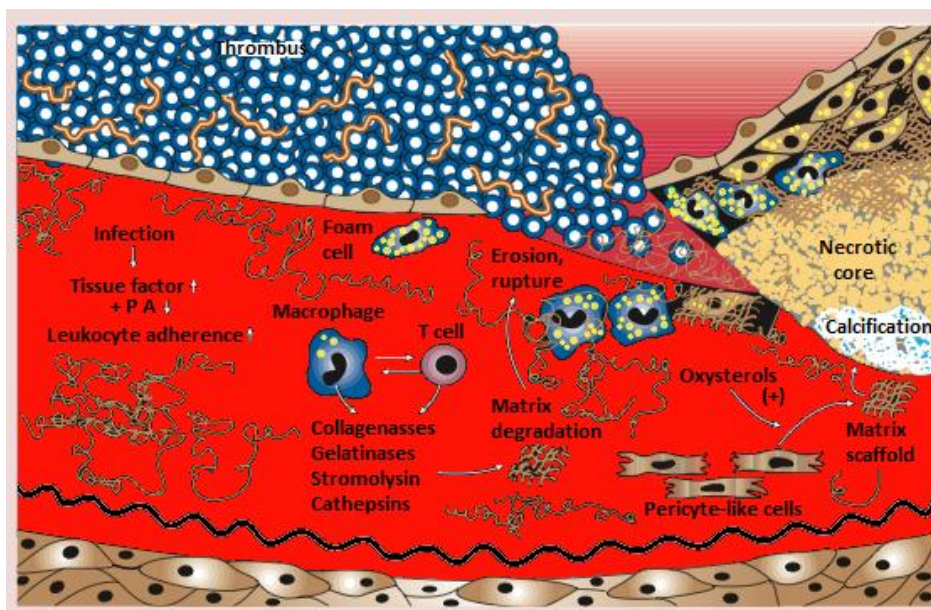


Gambar 2.4 Pembentukan Plak Fibrosa. Dimodifikasi dari Lusis AJ.<sup>9</sup>

Sejumlah faktor risiko, termasuk peningkatan kadar homosistein and angiotensin II (diproduksi melalui aksi enzim pengonversi angiotensin), merangsang migrasi atau proliferasi SMCs. Estrogen menunjukkan efek menguntungkan pada kadar lipoprotein dan merangsang produksi NO dan prostasiklin oleh sel endotel.

Selain itu, terbentuk plak fibrosa yang ditandai dengan perkembangan massa lipid ekstraselular, terutama kolesterol dan esternya, dan akumulasi SMCs dan matriks ekstraselular SMC. Sitokin dan faktor pertumbuhan yang disekresi oleh makrofag dan sel T berperan penting terhadap migrasi dan proliferasi SMC dan produksi matriks ekstraselular (Gambar 2.4).

Interaksi antara CD40 dan *ligand*-nya (CD40L) memiliki kontribusi penting terhadap pembentukan lesi tingkat lanjut.<sup>52</sup> CD40 diekspresikan oleh makrofag, sel endotel dan SMCs, dan interaksinya dengan CD40L menyebabkan produksi sitokin inflamasi, protease pendegradasi matriks, dan molekul adhesi (Gambar 2.5). Interaksi CD40/CD40L, infeksi, dan oksidasi LDL juga meningkatkan produksi *tissue factor*, menyebabkan plak menjadi rapuh sehingga dapat menyebabkan trombogenesis.<sup>53</sup>



Gambar 2.5 Lesi Kompleks/Tingkat Lanjut. Dimodifikasi dari Lusis AJ.<sup>9</sup>

Plak rapuh dengan *fibrous cap* yang tipis berasal dari degradasi matriks oleh berbagai proteinase seperti kolagenase, gelatinase, stromelisin, dan katepsin, serta inhibisi sekresi matriks. Di antara berbagai macam faktor yang mengganggu kestabilan plak dan mendorong trombosis, adalah infeksi.



## 2.2 Stres Oksidatif dan Aterosklerosis

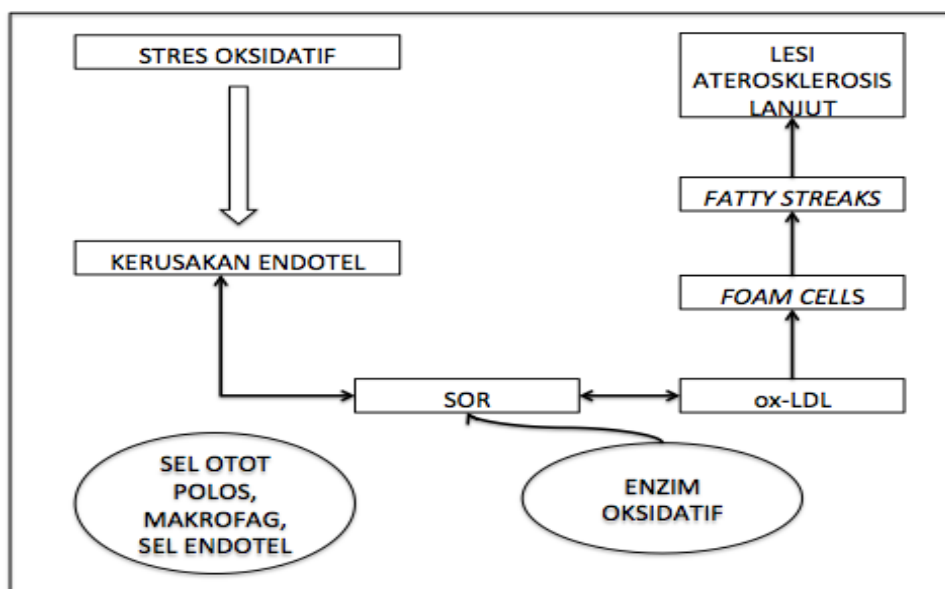
Stres oksidatif adalah keadaan produksi spesies oksigen reaktif (SOR) berlebihan, tidak diimbangi dengan mekanisme pertahanan antioksidan endogen. SOR adalah kumpulan molekul termasuk oksigen dan derivatnya yang diproduksi dalam sel aerobik.<sup>54</sup> SOR digolongkan menjadi dua yaitu radikal bebas (contohnya: hidroksil [OH\*], asam nitrit [NO\*], superoksida [O<sub>2</sub>\*]) dan nonradikal (contohnya: hidrogen peroksida [H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>] dan lipid peroksida).<sup>55</sup> Radikal bebas dan metabolitnya ini terbentuk setelah adanya cedera jaringan selama iskemia dan terutama fase reperfusi.<sup>56</sup> Stres oksidatif dapat meningkat sampai 100 kali lipat selama periode iskemia.<sup>57</sup>

Fenomena stres oksidatif yaitu peningkatan produksi SOR dan perubahan penggunaan oksigen merupakan hal yang berkaitan erat dengan aterosklerosis,<sup>58</sup> dimulai dari permulaan pembentukan *fatty streak*, perkembangan lesi, hingga ruptur plak.<sup>59</sup> Awalnya, produksi SOR dipercaya menyebabkan disfungsi endotel. Stres oksidatif menyebabkan oksidasi LDL (ox-LDL), yang lebih mudah dimakan oleh makrofag dibandingkan dengan lipoprotein non-oksidasi. Sumber utama substansi oksidatif dan SOR pada pembuluh darah yang aterosklerotik adalah makrofag dan sel otot polos.

Hiperkolesterolemia (kolesterol > 200 mg/dL) menstimulasi produksi radikal anion superoksida (O<sub>2</sub>\*) dari sel otot polos pembuluh darah, menyebabkan peningkatan oksidasi LDL. Peningkatan produksi SOR dan bioavailabilitas NO menyebabkan vasokonstriksi, agregasi platelet dan adhesi neutrofil ke endotelium.<sup>60, 61</sup> Stres oksidatif oleh hidrogen peroksida (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) meningkatkan fosforilasi tirosin kinase, menyebabkan peningkatan kekuatan ikatan sel neutrofil ke endotelium, dan perubahan permeabilitas pembuluh darah.

Mekanisme lain stres oksidatif (oleh H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) memengaruhi aterogenesis yaitu produksi faktor transkripsi seperti *nuclear factor-κB* (NF-κB) dan *activator protein 1* (AP-1) yang berpartisipasi dalam ekspresi molekul adhesi seperti *vascular cellular adhesion molecules* (VCAM-1), *intracellular adhesion molecules* (ICAM-1), *E-selectin*, dan sitokin lainnya. Telah diketahui bahwa NF-κB bekerja pada sel otot polos pembuluh darah aterosklerotik dan dapat

terinaktivasi oleh agen antioksidan dan antiinflamasi. Oleh karena itu, aterosklerosis merupakan proses inflamasi yang dipengaruhi secara kuat oleh stres oksidatif.<sup>61</sup>



Gambar 2.6 Interaksi Stres Oksidatif dan Aterogenesis.  
Dimodifikasi dari Vogiatzi G, dkk.<sup>61</sup>

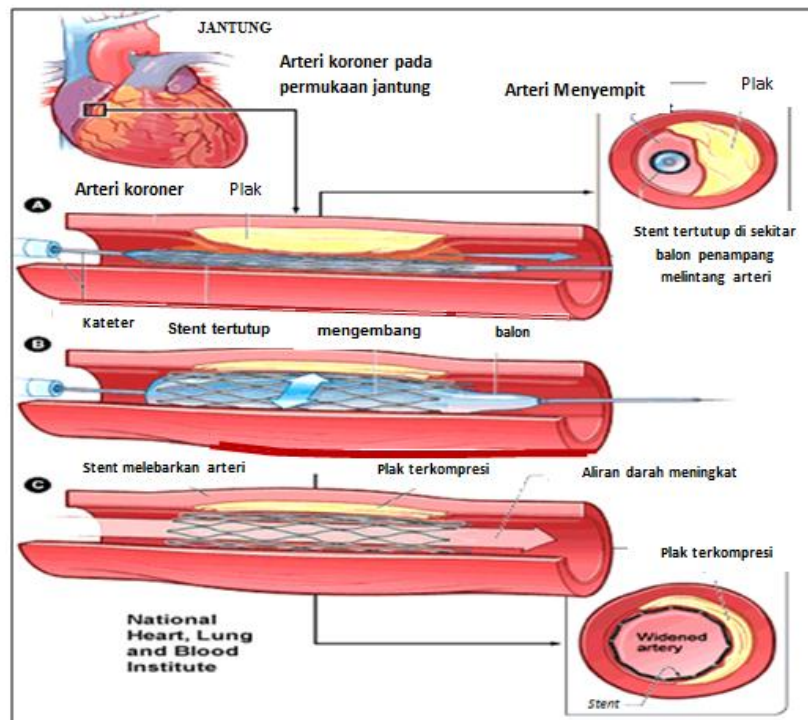
Produksi SOR yang berlebihan dan tidak diimbangi dengan mekanisme pertahanan antioksidan endogen akan mengakibatkan stress oksidatif. Cedera jaringan yang terjadi selama iskemia terutama fase reperfusi akan membentuk radikal bebas dan metabolitnya. Sumber utama zat oksidatif dan spesies oksigen reaktif dalam pembuluh aterosklerotik adalah makrofag SMCs. Produksi ROS menyebabkan disfungsi endotel. Selain itu, oksidatif stres menyebabkan modifikasi ox-LDL dan lesi aterosklerotik.

Sumber utama substansi oksidatif dan spesies oksigen reaktif (SOR) pada pembuluh darah adalah sel otot polos dan makrofag. Produksi SOR, sebaliknya, menyebabkan disfungsi endotel. Sebagai tambahan, stres oksidatif juga menyebabkan modifikasi LDL (ox-LDL) dan lesi aterosklerosis lanjut.<sup>61</sup> Perlu diingat bahwa dalam mengevaluasi stres oksidatif, tidak ada satu parameter tunggal yang dapat menunjukkan gambaran yang integratif dan luas, sehingga penggunaan penanda stres oksidatif lebih dari satu sangat disarankan.<sup>25</sup>

### 2.3 Inflamasi dan Stres Oksidatif Pasca Prosedur Intervensi Koroner Perkutan

Tujuan utama terapi PJK adalah mengurangi penyempitan pembuluh darah akibat atheroma, terdiri dari: (1) medikasi berupa manajemen lipid, kontrol tekanan darah,

manajemen diabetes, dan; (2) prosedur revaskularisasi berupa IKP dan/atau *bypass*.<sup>19</sup> Prosedur IKP dilakukan dengan mencari lokasi oklusi arteri menggunakan kateter dan dilatasi situs tersebut menggunakan balon yang akan mengompresi plak ke dinding arteri.<sup>62</sup>



Gambar 2.7 Penempatan *Stent* pada Prosedur Intervensi Koroner Perkutan (IKP).  
Dimodifikasi dari Armstrong P dkk.<sup>63</sup>

Pada gambar (A) sebuah kateter dimasukkan ke bagian lesi pada pembuluh darah. Pada gambar (B), balon diinflasi untuk mengembangkan stent yang kemudian menekan plak. Pada gambar (C), kateter dan balon yang telah dikempiskan dikeluarkan dari pembuluh darah. Potong-lintang arteri pada sebelum dan sesudah IKP.

Pada PJK stabil, PJK tidak stabil, dan PJK yang melibatkan beberapa pembuluh darah (*multivessel*), angka keberhasilan IKP sangat tinggi (90–95%) dan memiliki keuntungan berupa prosedur yang minimal invasif, berdurasi singkat, dan lebih murah dibandingkan cara revaskularisasi lain.<sup>64</sup> Meski begitu, tidak menutup kemungkinan komplikasi dapat terjadi, meliputi: (1) Komplikasi akses (4,5%), misalnya: hematoma, pseudoaneurisma, arteriovenous fistula, diseksi dan/atau oklusi arteri;<sup>65</sup> (2) Infark miokardium saat prosedur dan periprosedur (> 20%) akibat oklusi total, embolisasi, oklusi cabang, dan trombosis *stent* akut;<sup>66</sup> (3) Diseksi aorta, oklusi akut, perforasi, dan gagal penetrasi kateter pada situs

oklusi;<sup>67</sup> (4) *Acute kidney injury* akibat kontras; (5) Stroke (0,22%),<sup>68</sup> dan; (6) Kematian (1,27%).<sup>69</sup> Selain komplikasi-komplikasi tersebut, yang kini mendapatkan perhatian adalah bagaimana prosedur IKP mengakibatkan cedera vaskular yang lebih jauh dapat meningkatkan insidens komplikasi pasca-prosedur.

Inflamasi yang terjadi pada IKP melibatkan tunika intima dan adventisia dinding arteri dan dimulai dari dilatasi balon terhadap dinding arteri yang menyebabkan deendotelialisasi dan perlukaan lapisan sel otot polos paling dalam. Inflamasi tersebut kemudian akan menyebabkan konstiksi tunika adventisia dan hiperplasia tunika intima.<sup>70</sup> Konstiksi pada tunika adventisia mengakibatkan reduksi diameter lumen arteri pada lokasi IKP setelah *balloon angioplasty* tanpa pemasangan *stent*. Terjadinya konstiksi ini dapat dicegah dengan pemasangan *stent*, namun sebaliknya hiperplasia tunika intima justru lebih banyak terjadi setelah pemasangan *stent* karena penempatan *stent* di pembuluh koroner memperberat perlukaan dan inflamasi di lapisan tersebut.<sup>71,72</sup>

Pada studi manusia, stimulus fisik oleh balon dan *stent* menyebabkan respons inflamasi akut awal pada 0–3 hari.<sup>28</sup> Akibat trauma terhadap dinding pembuluh darah, terbentuklah deposisi lapisan trombosit dan fibrin di area perlukaan. Deposisi trombosit dan fibrin menyebabkan aktivasi sitokin, yang kemudian menarik leukosit, neutrofil maupun monosit, untuk datang ke area perlukaan, menempel, dan membentuk kompleks trombosit-trombosit, trombosit-leukosit, dan leukosit-sel endotel secara lokal.<sup>73-75</sup>

Setelah 2–4 minggu, inflamasi akut digantikan oleh sel inflamasi kronik, disertai proliferasi SMCs. Trombosit, leukosit, dan sel otot polos melepaskan faktor pertumbuhan (*platelet-derived growth factor* atau PDGF), yang menstimulasi perpindahan SMCs, memengaruhi pembelahan SMCs serta menyebabkan proliferasi fibroblas.<sup>76</sup> Kompresi oleh *stent* pada pembuluh darah, adanya residu metalik intravaskular, dan fenomena iskemik akibat disfungsi endotel menyebabkan infiltrasi neutrofil, diikuti dengan pengerahan makrofag dalam jumlah besar dan terus-menerus pada neointima.<sup>77</sup> Di atas 30 hari, fibrin dan inflamasi kronik menetap, dan SMCs serta matriks ekstraselular (proteoglikan dan kolagen) memperluas pembentukan neointima.<sup>78</sup>

Sistem ubiquitin-proteasom pada degradasi protein intraselular juga memegang peran penting dalam inflamasi pasca-IKP. Sistem ini mengatur mediator proliferasi, inflamasi, dan apoptosis. Proteasom dibutuhkan untuk aktivasi *nuclear factor- $\kappa$ B* (NF- $\kappa$ B), sebuah protein kompleks yang terlibat dalam respons selular terhadap stimulus stres, dan berperan penting dalam mengatur respons imun terhadap infeksi dengan menghasilkan mediator inflamasi, termasuk TNF- $\alpha$ .<sup>23</sup>

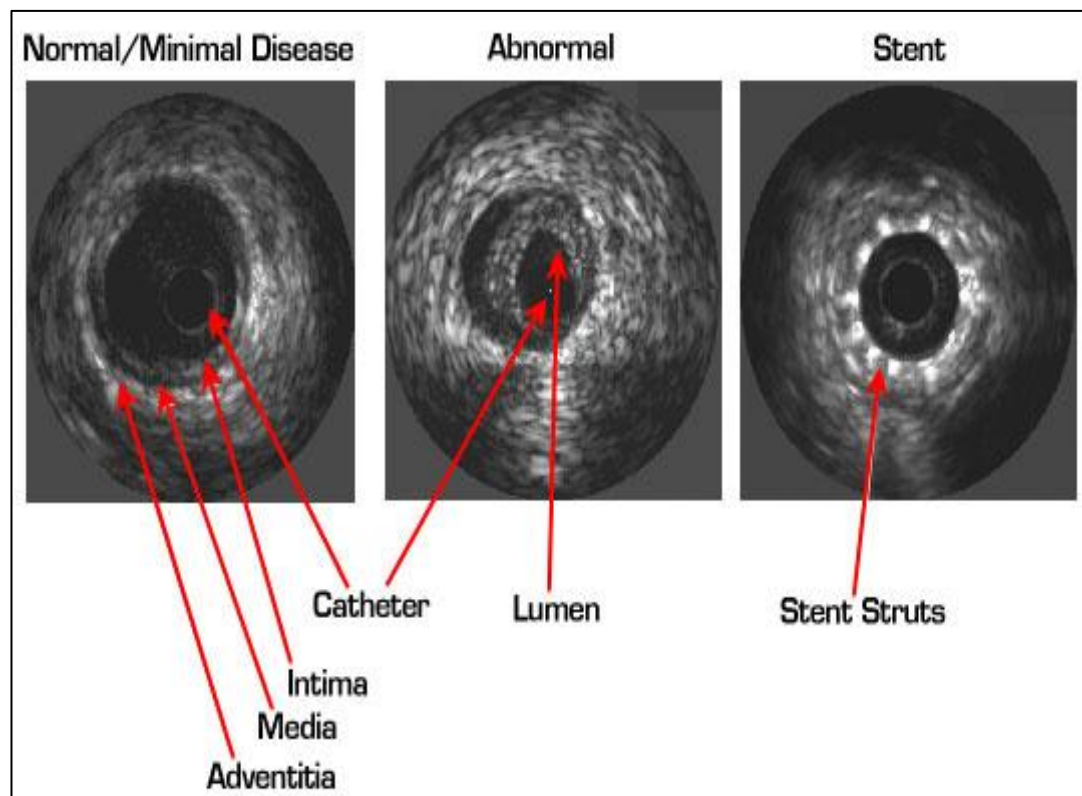
Kadar *biomarker* inflamasi, terutama pasca-prosedur, merupakan faktor risiko pada pasien yang menjalani IKP.<sup>78-82</sup> Meskipun berbagai studi saat ini masih berfokus pada CRP, terdapat pula penanda inflamasi lainnya yang tidak kalah sensitif/spesifik, yaitu sCD40L yang mengeksaserbasi inflamasi dan mencegah reendotelisasi pada dinding pembuluh darah yang cedera, yang memicu proliferasi tunika intima pada hewan percobaan.<sup>83, 84</sup> Kadar CRP dan sCD40L meningkat bermakna pasca-IKP, dengan puncak masing-masing sekitar 24 jam dan 48 jam pasca-prosedur.<sup>83, 85-87</sup>

#### **2.4 Intravascular Ultrasound (IVUS)**

*Intravascular ultrasound* (IVUS) adalah sebuah alat pemeriksaan mini yang ditempatkan pada bagian ujung kateter koroner yang mengeluarkan gelombang suara sehingga dapat merefleksikan jaringan sekitar, dan merekonstruksikannya menjadi gambaran tomografi *grey-scale* secara *real-time*. *Quantitative coronary angiography* (QCA) lebih sering digunakan untuk menilai arteri koroner dibanding IVUS, dalam menilai tingkat keparahan CAD. Akan tetapi, sejumlah studi mempertanyakan akurasi dan reproduibilitas pemeriksaan tersebut.

Aplikasi IVUS dapat digunakan untuk tujuan diagnostik, karena dapat memvisualisasikan gambaran intra koroner secara akurat baik untuk menilai morfologi, distribusi, dan komposisi plak. IVUS dapat mengidentifikasi fibroateroma berselubung tipis yang merupakan faktor risiko kejadian kardio mendatang. Percobaan klinis menemukan perbaikan secara bermakna terhadap luaran pasien dan berkurangnya komplikasi dengan dilakukannya IKP yang dipandu dengan IVUS.

Untuk aplikasi diagnostik, IVUS dapat menilai keadaan pembuluh koroner normal dan lesi yang sulit dinilai pada pemeriksaan angiografi konvensional. Pada pemeriksaan QCA, lesi-lesi ostial dan bifurkatio sering tersamar dengan struktur *contrast-filled* yang tumpang tindih. Pemeriksaan IVUS dapat memberikan informasi lebih pada lesi-lesi yang ambigu. Pada *left main coronary disease*, terdapat tiga faktor secara anatomis mayor yang mengganggu penilaian evaluasi *left main*.<sup>88</sup> Opasifikasi kuspis aorta atau “*streaming*” dari kontras dapat memudahkan bagian ostium, pembuluh yang pendek dapat tidak menyisakan segmen normal sebagai perbandingan, dan arteri utama kiri distal dapat tersembunyi di balik bifurkatio ataupun trifurkatio.



Gambar 2.8 Visualisasi Vaskular pada IVUS. Dimodifikasi dari Steven E. Nissen dkk.<sup>88</sup>

Gambar (A) menunjukkan lapisan intima dan media saling berdekatan pada segmen arteri normal (atau plak yang minimal). Gambar (B) menunjukkan bagian yang normal pada posisi jam 12 hingga 3, Batas intima-media masih jelas, dan pada bagian lain terisi plak. Tiga struktur arteri dapat terlihat dengan jelas bersamaan dengan penyempitan lumen. Gambar (C) menunjukkan adanya *stent* yang ditanda dengan gambaran terang dari penyangga *stent*.

Berdasarkan meta-analisis yang dilakukan oleh Klersy, dkk.<sup>89</sup> 3 RCT dan 9 kohort menunjukkan bahwa penggunaan IVUS dapat menurunkan *major cardiac event rate* (MACE) secara bermakna pada pasien yang dipasang *drug eluting stent* (DES), dengan penurunan risiko sebesar 20% (efek tetap RR = 0,80, 95% CI 0,71 hingga 0,89,  $p < 0,001$ ).

IVUS merupakan metode yang optimal untuk mendeteksi penyakit arteri koroner secara dini.<sup>90</sup> Pada pemeriksaan angiografi konvensional didapatkan sebanyak 10–20% pada 1 tahun dan 50% pada 5 tahun.<sup>91, 92</sup> Prevalensi arteriopati yang terdeteksi dengan IVUS jauh lebih tinggi; penebalan intimal abnormal ditemukan pada pemeriksaan IVUS sebanyak 50% pada 1 tahun perjalanan penyakit.<sup>91, 93, 94</sup> Kebanyakan studi *ultrasound* mendefinisikan ambang untuk vaskulopati transplan yaitu ketebalan intima  $> 0,5$  mm. Aplikasi potensial penting *ultrasound* intrakoroner adalah identifikasi ateroma yang berisiko ruptur. Sindrom koroner akut seringkali terjadi pada daerah dengan pembuluh yang memiliki lesi minimal dibandingkan daerah dengan stenosis berat.<sup>95</sup>

Sebagai alat intervensi, IVUS dapat digunakan untuk pencitraan pre-intervensi dan sebagai *guiding* untuk *angioplasty* dan aterektomi. IVUS dapat menunjukkan integritas *fibrous cap* yang berasal dari plak aterosklerotik dan keparahan ulkus plak. Terdapat empat morfologi plak yang sering dijumpai. Tipe yang pertama, gambaran hipoekoik, menggambarkan plak “lunak” dan tipikal untuk deposit lemak. Tipe yang kedua, gambaran IVUS divisualisasikan dalam bentuk area gelap yang diselimuti refleksi terang, yakni *fibrous cap*. Jaringan fibromuskular, hasil dari penebalan intima, menghasilkan gambaran yang lunak, abu-abu, dan homogen dengan karakteristik granular tanpa *acoustic shadow*. Tipe yang Tiga, yang menghasilkan pantulan terang, adalah jaringan fibrosa yang kaya akan kolagen. Tipe ini umum ditemukan pada lesi aterosklerotik lama atau tahap lanjut yang tipikal ditemukan pada area restenosis. Tipe yang keempat, adanya indikasi jaringan kalsifikasi berat atau plak keras, menghasilkan pencitraan yang paling terang dengan gambaran *acoustic shadow*. Informasi morfologi plak pada IVUS memengaruhi secara langsung pemilihan tatalaksana endovaskular untuk problem spesifik.

## 2.5 Marker Inflamasi dan Stres Oksidatif pada Aterosklerosis

*National Institute of Health* (NIH) Amerika mendefinisikan *biomarker* (*biological marker*) sebagai karakteristik yang secara objektif diukur dan dievaluasi sebagai indikator proses biologis normal, proses patologis, atau respons farmakologis terhadap intervensi terapeutik.<sup>96, 97</sup> Terdapat beberapa bentuk *biomarker* yang berhubungan dengan penyakit kardiovaskular, khususnya penyakit jantung koroner. *Biomarker* tersebut antara lain CRP, *soluble CD40 ligand* (sCD40L), *soluble intercellular adhesion molecule 1* (sICAM-1), TNF- $\alpha$ , berhubungan dengan patofisiologi inflamasi dan stres oksidatif dalam aterosklerosis, dan dapat digunakan sebagai indikator kejadian kardiovaskular.<sup>98</sup>

### 2.5.1 C-Reactive Protein (CRP)

CRP merupakan *biomarker* yang paling sering digunakan untuk menilai inflamasi kardiovaskular. CRP merupakan protein fase akut yang merupakan penanda inflamasi sistemik, meningkat sebagai respons terhadap perlukaan, infeksi, dan stimulus inflamasi.<sup>27</sup> CRP paling banyak diproduksi di hati, terdiri dari 5 subunit identik yang berbentuk pentamer siklik dengan berat molekul 1,15 kD.<sup>99</sup>

Produksi CRP dipicu oleh IL-6 yang diproduksi pada lokasi inflamasi dan berpindah melalui aliran darah menuju hati, mengatur sintesis CRP, dan melepaskan CRP sesuai dengan berat inflamasi.<sup>99</sup> Oleh karena itu, kadar CRP dalam darah merefleksikan aktivitas inflamasi seluruh tubuh secara umum. Waktu paruh sirkulasi CRP sekitar 5,7 jam, dan CRP tidak memiliki variasi sirkadian dan merupakan pemeriksaan yang paling stabil. Kadarnya mencapai puncak pada 50 jam setelah stimulus akut, dan turun secara cepat dengan resolusi inflamasi.<sup>96</sup>

Pada lesi aterosklerosis, sitokin inflamasi meningkat sebanding dengan berat inflamasi lokal, dan sitokin ini bersirkulasi melalui aliran darah menuju hati. Di hati sitokin tersebut menstimulasi produksi CRP.<sup>100</sup> Selain itu, jaringan adiposa juga secara kontinu melepaskan sitokin inflamasi, misalnya IL-6, sehingga berkontribusi terhadap kadar basal CRP. Sitokin inflamasi yang dilepaskan oleh jaringan adiposa dapat mengeksaserbasi inflamasi pada plak aterosklerosis dan



dapat menyebabkan instabilitas serta ruptur plak. Hal itulah yang menjelaskan tingginya risiko kardiovaskular pada obesitas.<sup>99</sup>

CRP dapat diukur dari serum maupun plasma dan menunjukkan hasil yang serupa, CRP tetap stabil walaupun dalam pembekuan sehingga hasilnya tetap akurat walaupun diukur dari sampel yang telah lama berada dalam penyimpanan (hingga pada suhu  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  atau  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ ).<sup>101</sup>

Pada populasi normal, pemeriksaan CRP *assay* standar kurang sensitif untuk mendeteksi kadar CRP yang rendah secara akurat. Oleh karena itu, digunakan pemeriksaan *high sensitivity enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) untuk menentukan *high sensitivity*-CRP (hsCRP). Dengan menggunakan pemeriksaan *high sensitivity* ELISA, kadar basal CRP dapat digunakan untuk memprediksi kejadian kardiovaskular.<sup>102</sup> CDC/AHA merekomendasikan penilaian hsCRP untuk diagnosis dan manajemen penyakit kardiovaskular.<sup>103, 104</sup>

Pengukuran hsCRP dan CRP menilai molekul yang sama, namun uji hsCRP dapat mengukur CRP dalam jumlah yang sangat kecil dalam darah (0,5–10 mg/L). Klasifikasi hsCRP menurut CDC/AHA untuk penilaian risiko kardiovaskular yaitu: (1)  $< 1,0$  mg/L sebagai risiko rendah; (2) 1–3 mg/L sebagai risiko sedang; (3)  $> 3$  mg/L sebagai risiko tinggi, dan; (4)  $> 10$  mg/L apabila terdapat respons fase akut bermakna.<sup>105</sup>

Kadar basal CRP memiliki reliabilitas tinggi sepanjang waktu dan dapat dibandingkan dengan tekanan darah dan kolesterol LDL.<sup>105</sup> Berbagai faktor yang dapat meningkatkan nilai CRP adalah: peningkatan tekanan darah, peningkatan indeks massa tubuh, sindrom metabolik/diabetes melitus, nilai kolesterol HDL rendah atau trigliserida tinggi, penggunaan estrogen/progesteron, infeksi kronik (seperti gingivitis, bronkitis), dan inflamasi kronik (reumatoid arthritis), sedangkan faktor yang dapat menurunkan nilai CRP yaitu: konsumsi alkohol sedang, peningkatan aktivitas, penurunan berat badan, pengobatan seperti statin, fibrat, niasin, dan aspirin.<sup>103</sup>

### 2.5.2 Soluble CD40 ligand (sCD40L)

CD40 *ligand* atau CD40L merupakan protein transmembran homotrimerik tipe II berukuran 39-kDa. CD40L dan reseptornya CD40 memiliki struktur mirip dengan TNF.<sup>105, 106</sup> CD40 *ligand* dan CD40 diekspresikan pada membran berbagai sel yang aktif dalam inflamasi, termasuk limfosit T, sel endotel, SMCs, makrofag, juga pada membran trombosit sebagai respons terhadap aktivasi trombosit.<sup>107-109</sup> Awalnya, diperkirakan interaksi CD40L/CD40 hanya berperan sebatas kofaktor aktivasi limfosit T yang berlanjut pada aktivasi limfosit B.<sup>107, 110</sup> Namun, ternyata, perannya lebih dari itu. Setelah CD40L/CD40 berinteraksi, terjadi pemotongan CD40L oleh metaloprotease, membentuk *soluble* CD40L (sCD40L), sebuah fragmen yang larut dalam darah, dan aktif secara biologis, berukuran 18-kDa.<sup>111, 112</sup> Diperkirakan > 95% sCD40L dalam darah berasal dari trombosit, sisanya berasal dari limfosit.<sup>109, 113</sup> Fragmen sCD40L bersifat proinflamatori terhadap sel endotel, dan mendorong terjadinya koagulasi dengan meningkatkan ekspresi *tissue factor* pada monosit dan sel endotel.<sup>26, 114</sup>

Pada plak aterosklerosis, sCD40L menyebabkan peningkatan sintesis molekul adhesi, sitokin, dan *matrix metalloproteinase*, yang menyebabkan kerapuhan *fibrous cap*, sehingga plak menjadi rentan untuk ruptur.<sup>107</sup> Setelah plak ruptur, sCD40L juga memiliki potensi protrombotik sehingga berperan dalam pembentukan bekuan.<sup>26</sup> Hal itu dapat menyebabkan kejadian kardiovaskular akut.<sup>113, 115, 116</sup> sCD40L juga menghambat reendotelialisasi pada dinding pembuluh darah yang terluka setelah balon IKP, sehingga menyebabkan aktivasi dan proliferasi SMCs.<sup>113</sup> Karena peran besarnya terhadap terjadinya aterosklerosis dan komplikasi akut, peningkatan kadar sCD40L berkaitan erat dengan peningkatan risiko kardiovaskular, termasuk PJK baik stabil maupun akut.<sup>117-119</sup>

Untuk mengukur kadar sCD40L dapat digunakan sampel darah segar maupun beku, menggunakan ELISA *assays* dengan sensitivitas tinggi dan koefisien variasi rendah. Namun, belum ada standar formal pengukuran sCD40L untuk penggunaan di luar penelitian. Begitu juga, waktu paruh sCD40L belum dapat dipastikan.

Kadar sCD40L berbeda dalam serum dibanding dengan plasma, dan belum jelas, sampel mana yang lebih baik untuk prediksi risiko kardiovaskular. Hingga saat ini, berbagai penelitian masih menggunakan sampel plasma karena secara teori proses pembekuan dapat memengaruhi kadar sCD40L dalam serum. Dari berbagai penelitian, median kadar sCD40L pada populasi normal adalah  $< 2$  ng/mL, dan kadar  $> 5$  ng/mL artinya terjadi peningkatan bermakna.<sup>120, 121</sup>

Kadar sCD40L tidak berhubungan dengan kadar CRP dan penanda inflamasi lainnya.<sup>122</sup> Hal tersebut disebabkan keduanya menggambarkan aspek yang berbeda dalam inflamasi; CRP adalah penanda umum terjadinya inflamasi sedangkan sCD40L merupakan penanda spesifik yang menggambarkan aktivasi trombosit dan risiko trombotik. Kombinasi pengukuran CRP dan sCD40L memperkuat potensi prediksi risiko trombotik.<sup>123-125</sup>

### 2.5.3 *Glutathione* (GSH)

Pengukuran langsung tingkat stres oksidatif sangat sulit, karena radikal bebas sangat reaktif sehingga memiliki waktu paruh yang sangat singkat. Oleh karena itu, secara *in vivo* tingkat stres oksidatif dinilai dengan mengukur molekul antioksidan endogen dan molekul produk kerusakan akibat stres oksidatif. Salah satu molekul pertahanan antioksidan endogen adalah *glutathione* (GSH).<sup>25</sup>

Tripeptida GSH terdiri dari glutamat, sistein, dan glisin, berperan penting sebagai pertahanan selular terhadap toksisitas ROS. GSH merupakan reduktor sel yang penting untuk mempertahankan keadaan redoks sistein  $\pm$  ikatan tiol di protein. Kadar intraselular GSH yang teroksidasi (atau GSSG) meningkat oleh metabolisme  $H_2O_2$  dan oleh GSH peroksidase, namun menurun oleh ekspor GSSG ke ekstraselular dan GSH reduktase.

Kekurangan bentuk protektif GSH dibandingkan dengan berlebihnya jumlah ROS menyebabkan peningkatan oksidasi protein pada sistein  $\pm$  ikatan tiol. Modifikasi ini memiliki efek bermakna pada konformasi dan fungsi protein.<sup>25, 126</sup>

#### 2.5.4 Malondialdehyde (MDA)

Malondialdehid (MDA) merupakan salah satu bentuk produk akhir degradasi hidroperoksida lipid, sebagian besar berasal dari oksidasi *poly unsaturated fatty acid* (PUFA)<sup>25</sup>. Peningkatan kadar MDA menunjukkan peningkatan kadar radikal bebas, yang dapat disebabkan oleh peningkatan produksi SOR dan/atau penurunan cadangan antioksidan. Peningkatan pembentukan SOR dapat terjadi melalui berbagai sumber, termasuk sistem oksidasi *xanthine-xanthine*, auto-oksidasi katekolamin, homosistein, dan sintesis prostaglandin.<sup>127, 128</sup>

Kemampuan MDA untuk mendorong terjadinya ikatan silang struktur protein, enzim, DNA, RNA dan fosfolipid dapat menyebabkan kerusakan membran plasma dan intraselular. Selain itu, MDA mengubah permeabilitas membran, transpor ion, mengubah degradasi LDL, menyebabkan kehilangan PUFA, bersifat mutagenik, sitotoksik, dan karsinogenik.<sup>127</sup>

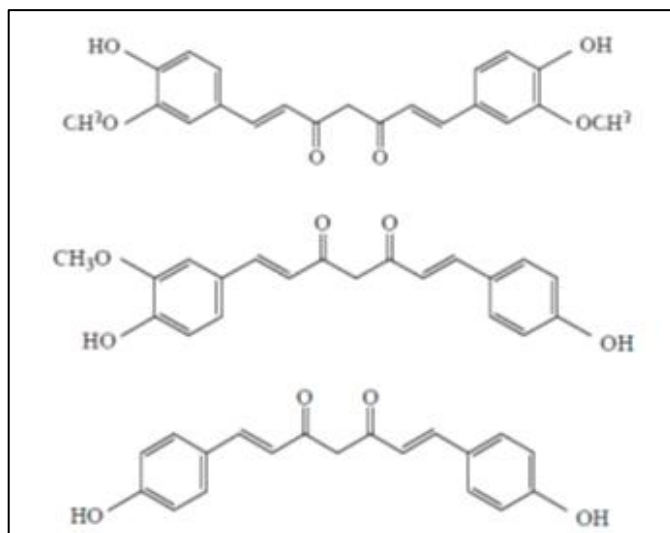
Pengukuran MDA dilakukan dengan kolorimetri, berdasarkan reaksi antara MDA dan *thiobarbituric acid* (TBA). Bahan yang digunakan adalah darah arteri, disimpan dalam suhu 4 °C dan dibiarkan untuk membeku hingga sentrifugasi dalam 6 jam.<sup>128</sup>

## 2.6 Kurkumin

### 2.6.1 Struktur Biokimia Kurkumin

Pertama kali ditemukan oleh Vogel dan Pelletier tahun 1815, kurkumin (*diferuloyl methane*) dihasilkan secara alami dan dapat diisolasi dari rimpang *Curcuma longa*, *Curcuma zedoaria*, dan *Curcuma aromatica* yang disebut juga kunyit. Secara kimia, kurkumin adalah senyawa *bis- $\alpha,\beta$ -unsaturated  $\beta$ -diketone*, yang dinamakan (*E,E*)-1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,6-heptadiene-3,5 dione.<sup>129</sup> Terdapat pula dua senyawa analog utama kurkumin, yaitu demetoksikurkumin (DMC, kurkumin II) dan bisdemetoksikurkumin (BDMC, kurkumin III). Di antara ketiganya, kurkumin merupakan konstituen yang paling aktif dan paling banyak. Kurkumin yang tersedia secara komersial terdiri dari Tiga kurkuminoid tersebut, dengan konstituen utama kurkumin (75–81%).<sup>36</sup> Kurkumin merupakan senyawa polifenol lipofilik yang tidak larut dalam air, namun cukup stabil pada pH

lambung. Struktur senyawa kimia kurkumin, demetoksikurkumin dan bisdemetoksikurkumin ditunjukkan pada gambar 2.9



Gambar 2.9 Struktur kimia kurkumin, demetoksikurkumin, dan bisdemetoksikurkumin. Dimodifikasi dari Kapakos G, dkk.<sup>36</sup>

## 2.6.2 Aspek Farmakokinetik dan Farmakodinamik Kurkumin

Percobaan klinis fase 1 dengan kurkumin menunjukkan bahwa kurkumin aman untuk manusia walaupun diberikan pada dosis tinggi, yaitu 12 g/hari, namun memiliki bioavailabilitas rendah.<sup>130-134</sup> Penyebab utama rendahnya kadar kurkumin dalam plasma dan jaringan yaitu absorpsi enteral yang kurang, metabolisme cepat, dan eliminasi sistemik cepat.<sup>130</sup>

Oleh karena itu, cara pemberian kurkumin memengaruhi bioavailabilitasnya; pemberian kurkumin terhadap tikus 10 mg/kg berat badan, secara intravena memberikan kadar kurkumin serum maksimal sebesar  $0,36 \pm 0,05 \mu\text{g/mL}$ , sedangkan pemberian kurkumin dengan dosis 50 kali lipat lebih besar secara oral hanya memberikan kadar kurkumin serum maksimal sebesar  $0,06 \pm 0,01 \mu\text{g/mL}$ .<sup>135</sup> Pada manusia, konsentrasi kurkumin dalam serum  $6,5 \pm 4,5 \text{ nM}$  dicapai dalam 0,5 jam setelah pemberian secara oral.<sup>136</sup>

Selain metode pemberiannya, distribusi kurkumin dalam jaringan tubuh juga penting untuk aktivitas biologisnya. Pemberian kurkumin sebesar 400 mg secara

oral terhadap tikus hanya menghasilkan sedikit kadar sisa obat tanpa perubahan pada hati dan ginjal, yaitu dari 90% ditemukan di lambung dan usus halus 30 menit pasca-administrasi hingga hanya 1% 24 jam pasca-administrasi.<sup>137</sup> Pada penelitian lain, pemberian kurkumin 100 mg/kg secara intraperitoneal pada tikus hanya menghasilkan kadar kurkumin sebesar  $9,1 \pm 1,1$  nmol/g pada jantung.<sup>138</sup>

Setelah diserap, kurkumin mengalami sulfasi dan glukoronidasi pada berbagai jaringan, terutama hati.<sup>130</sup> Metabolit kurkumin dari sistem bilier pada tikus didominasi oleh substansi glukoronida yaitu tetrahidrokurkumin (THC) dan heksahidrokurkumin (HHC).<sup>139</sup> Konjugat sulfat setelah pemberian kurkumin hanya ditemukan dalam urin tikus.<sup>137</sup> Beberapa studi menunjukkan bahwa metabolit kurkumin lebih aktif daripada kurkumin itu sendiri.<sup>140, 141</sup> Namun, studi lain berpendapat sebaliknya.<sup>142, 143</sup> Hingga saat ini, belum ada studi definitif mengenai bentuk terbaik, waktu paruh yang tepat, dan dosis terapeutik yang disarankan pada manusia.

Untuk meningkatkan bioavailabilitas kurkumin, telah dilakukan berbagai pendekatan berupa adjuvan seperti piperin yang memengaruhi glukoronidasi, penggunaan kurkumin liposomal, nanopartikel kurkumin, dan kompleks fosfolipid kurkumin.<sup>130, 144</sup> Piperin diketahui sebagai penghambat glukoronidasi dalam hati dan usus. Pada manusia, pemberian kurkumin sendiri sebesar dua gram hanya memberikan konsentrasi kurkumin *trace* dalam serum. Namun, apabila disertai piperin 20 mg/kg, konsentrasi kurkumin dalam serum meningkat cepat dan bioavailabilitasnya meningkat hingga 20 kali lipat.<sup>132</sup>

Sistem pemberian secara nanopartikel juga diperkirakan mampu meningkatkan daya larut zat hidrofobik seperti kurkumin. Namun, studi mengenai kurkumin nanopartikel masih sangat sedikit. Penelitian terakhir menunjukkan bahwa kurkumin nanopartikel (nanokurkumin) dengan ukuran kurang dari 100 nm memiliki aktivitas *in vitro* yang serupa dengan kurkumin bebas pada sel pankreas dan juga dapat menghambat aktivasi faktor transkripsi NF- $\kappa$ B dan mengurangi kadar sitokin proinflamasi seperti interleukin dan TNF- $\alpha$ .<sup>144</sup>

Selain itu, kompleks misel dan fosfolipid dipercaya dapat meningkatkan absorpsi gastrointestinal kurkumin, sehingga meningkatkan kadar obat plasma dan

menurunkan eliminasi. Kurkumin dalam bentuk misel memberikan waktu paruh kurkumin 60 kali lipat lebih besar pada tikus, dibandingkan dengan kurkumin yang dilarutkan dengan campuran lain.<sup>145</sup> Penelitian lain pada tikus menunjukkan kadar kurkumin dalam plasma lebih tinggi 5 kali lipat dibandingkan dengan kurkumin dalam bentuk biasa apabila pemberian kurkumin disertai dengan fosfatidilkolin. Selain itu, konsentrasi kurkumin dalam mukosa gastrointestinal lebih rendah pada pemberian formula kurkumin dengan fosfatidilkolin.<sup>136</sup>

### 2.6.3 Efek Farmakologis Kurkumin

#### 2.6.3.1 Efek Kurkumin Secara Umum

Kurkumin bermanfaat untuk berbagai kondisi kesehatan, sebagai antioksidan, antitumor, antiinflamasi, antivirus, antibakteri, antijamur, dan memiliki potensi melawan berbagai penyakit, termasuk diabetes, asma, alergi, artritis, penyakit neurodegeneratif, penyakit keganasan, juga aterosklerosis.<sup>141</sup> Terhadap sistem kardiovaskular, kurkumin memiliki beberapa efek protektif dengan beberapa mekanisme, yaitu sebagai antioksidan, antiinflamasi, mengatur keseimbangan kolesterol, anti agregasi trombosit maupun antiproliferasi. Molekul target kurkumin sangat banyak termasuk berbagai enzim, reseptor, faktor pertumbuhan, dan regulator gen.

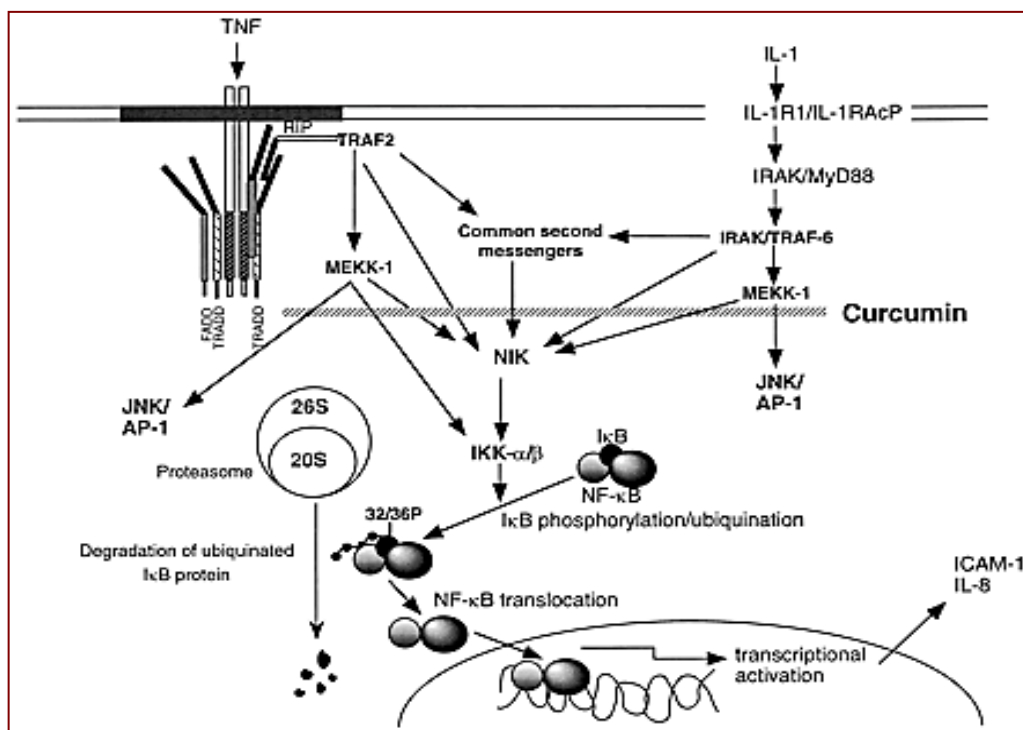
#### 2.6.3.2 Efek Antioksidan Kurkumin

Stres oksidatif, berkaitan dengan produksi berlebihan SOR, berhubungan dengan patogenesis berbagai penyakit kardiovaskular. Sreejayan dan Rao pertama kali menyatakan bahwa gugus fenol di struktur kurkumin memiliki peran penting untuk eliminasi SOR.<sup>33</sup> Setiap molekul kurkumin ternyata mampu untuk mereduksi minimal dua molekul radikal bebas. Kurkumin mereduksi radikal bebas melalui reaksi transfer elektron dan transfer atom-H.<sup>34</sup> Kurkumin juga dapat membantu aktivitas enzim antioksidan seperti superoksida dismutase (SOD), katalase, glutathion S-transferase (GST), dan Gpx.<sup>146</sup> Selain itu, penelitian oleh DiSilvestro dkk.<sup>147</sup> menunjukkan kurkumin mampu meningkatkan aktivitas pengambilan radikal bebas secara bermakna di saliva pada manusia dewasa. Kurkumin yang diberikan 30 menit sebelum prosedur ligasi arteri koroner

desendens kiri pada tikus akan meningkatkan kadar GSH dan menurunkan MDA.<sup>148</sup>

### 2.6.3.3 Efek Antiinflamasi Kurkumin

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa kurkumin merupakan molekul yang mampu berinteraksi dengan berbagai target molekul yang terlibat dalam inflamasi. Pada penelitian terhadap tikus, suplementasi kurkumin menurunkan nilai IL-6, IL-8, MCxP-1, dan TNF- $\alpha$ .<sup>29</sup> Awalnya diperkirakan bahwa kurkumin mengatur inflamasi dengan menekan aktivitas siklooksigenase-2 (COX-2), dan menghambat produksi TNF- $\alpha$  pada sel monosit dan makrofag manusia.<sup>29, 149</sup>



Gambar 2.10 Mekanisme Supresi Inflamasi Kurkumin pada Tingkat Biomolekular. Dimodifikasi dari Jobin C, dkk.<sup>150</sup>

Hipotesis mekanisme kurkumin terhadap aktivasi NF- $\kappa$ B terinduksi sitokin. Kurkumin menghalangi sinyal menuju NIK setelah simpangan jalur sinyal TNF- $\alpha$  dan IL-1 $\beta$ . Penghalangan oleh kurkumin ini mungkin dimediasi oleh inhibisi *second messenger* terinduksi sitokin yang bertanggung jawab untuk aktivasi NIK dan/atau inhibisi TRAF/RIP-pentransmit sinyal dari jalur TNF- $\alpha$  dan IL-1 $\beta$ .

Selain itu, secara *in vitro* ditemukan bahwa kurkumin menghambat jalur sinyal NF- $\kappa$ B dan menginhibisi inflamasi dan apoptosis.<sup>38, 39, 150, 151</sup> Diperkirakan bahwa kurkumin menekan aktivasi NF- $\kappa$ B dengan menghambat fosforilasi faktor



inhibitori I-kappa B kinase (I- $\kappa$ B). Selain itu, kurkumin juga menghambat jalur sinyal NF- $\kappa$ B melalui inhibisi translokasi p65 di nukleus.<sup>129</sup> Penekanan aktivasi NF- $\kappa$ B kemudian menekan ekspresi gen proliferaatif dan pertahanan sel, termasuk Bcl-2, Bcl-xL, siklin D1, interleukin (IL)-6, TNF, matriks metalopeptidase (MMP)-9, COX-2 dan iNOS, sehingga menghambat proses inflamasi.<sup>129, 150, 151</sup>

#### 2.6.4 Efek Kurkumin Lainnya

Kurkumin memiliki efek menurunkan kolesterol LDL dan meningkatkan kolesterol HDL sambil menurunkan peroksidasi lipid. Penelitian terhadap hewan menunjukkan bahwa sebagai antioksidan, kurkumin efektif menginhibisi oksidasi kolesterol LDL serta menurunkan total kolesterol dan trigliserida.<sup>68</sup>

Kurkumin juga dapat menghambat agregasi trombosit yang dimediasi oleh epinefrin agonis trombosit, *platelet-activating factor* (PAF), kolagen, dan asam arakidonat. Selain itu, kurkumin juga menghambat pembentukan tromboksan 2 (TXA2) oleh trombosit.<sup>152</sup> Selain itu, kurkumin secara *dose-dependent* dipercaya dapat berperan penting sebagai anti-aterogenesis dengan cara menghambat migrasi dan proliferasi sel otot polos pembuluh darah, menghambat sintesis kolagen dan menghambat pembentukan neointima yang dipengaruhi PDGF.<sup>135</sup>

Terakhir, kurkumin dapat berfungsi sebagai antiproliferasi. Pemberian kurkumin akan menghambat siklus sel, menyebabkan apoptosis, menurunkan aktivitas protein tirosin kinase membran, menurunkan aktivitas PMA-stimulated *cytosolic* PKC, dan menurunkan mRNA c-myc dan mRNA bcl-2.<sup>153</sup> Hal tersebut lebih lanjut berperan pula dalam efek anti-aterogenik kurkumin; kurkumin akan menginhibisi proliferasi, menahan perkembangan, dan menyebabkan apoptosis sel otot polos pada dinding pembuluh darah.

2.7 Kerangka Teori

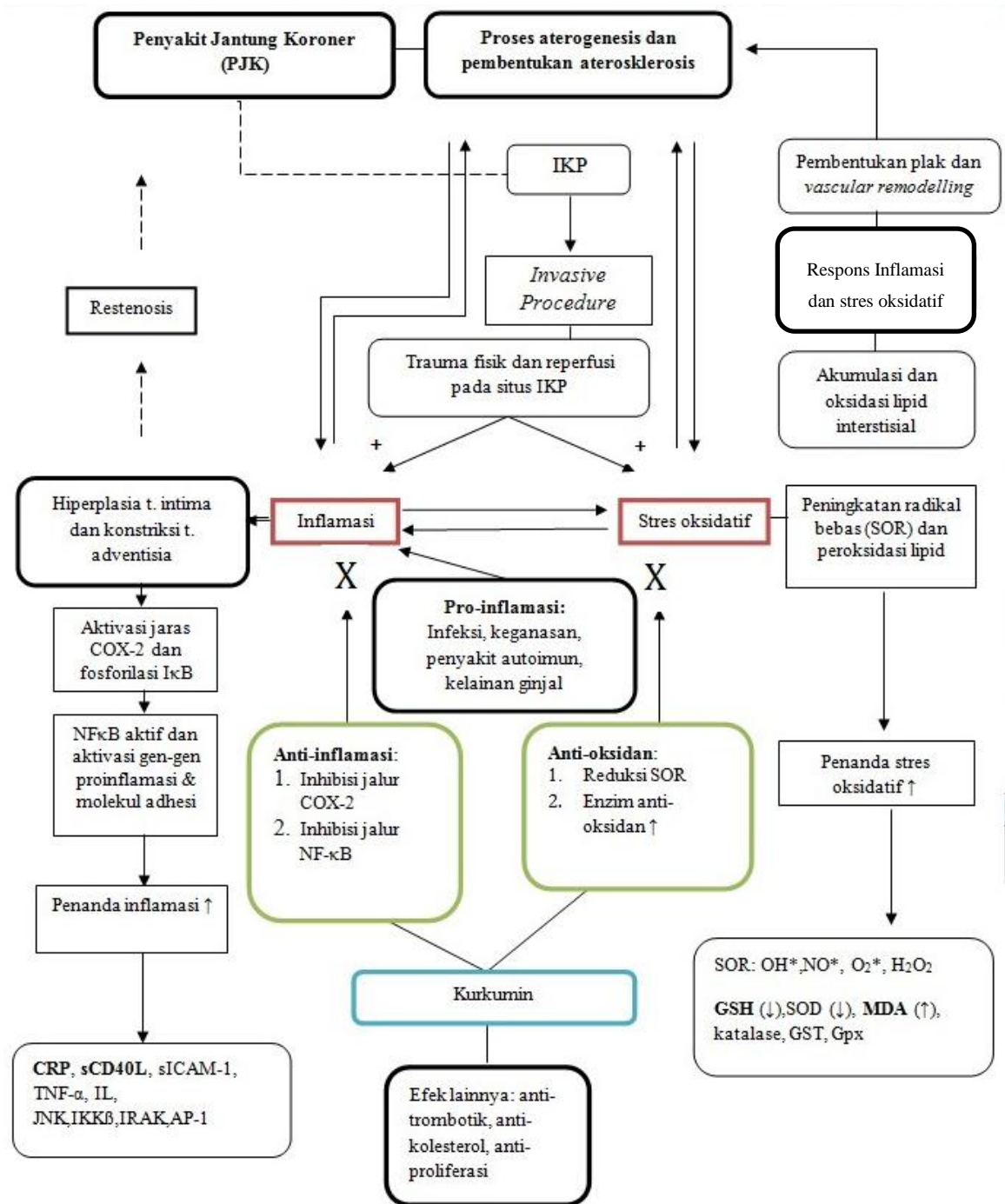


Diagram 2. 1 Kerangka teori tentang kurkumin menghambat inflamasi dan stress oksidatif pada PJK stabil pasca-IKP.

Garis lurus: hubungan aterosklerosis, IKP, respons inflamasi, stress oksidatif, dan kurkumin. Garis terputus: restenosis pada PJK pasca-IKP.

## 2.8 Kerangka Konsep

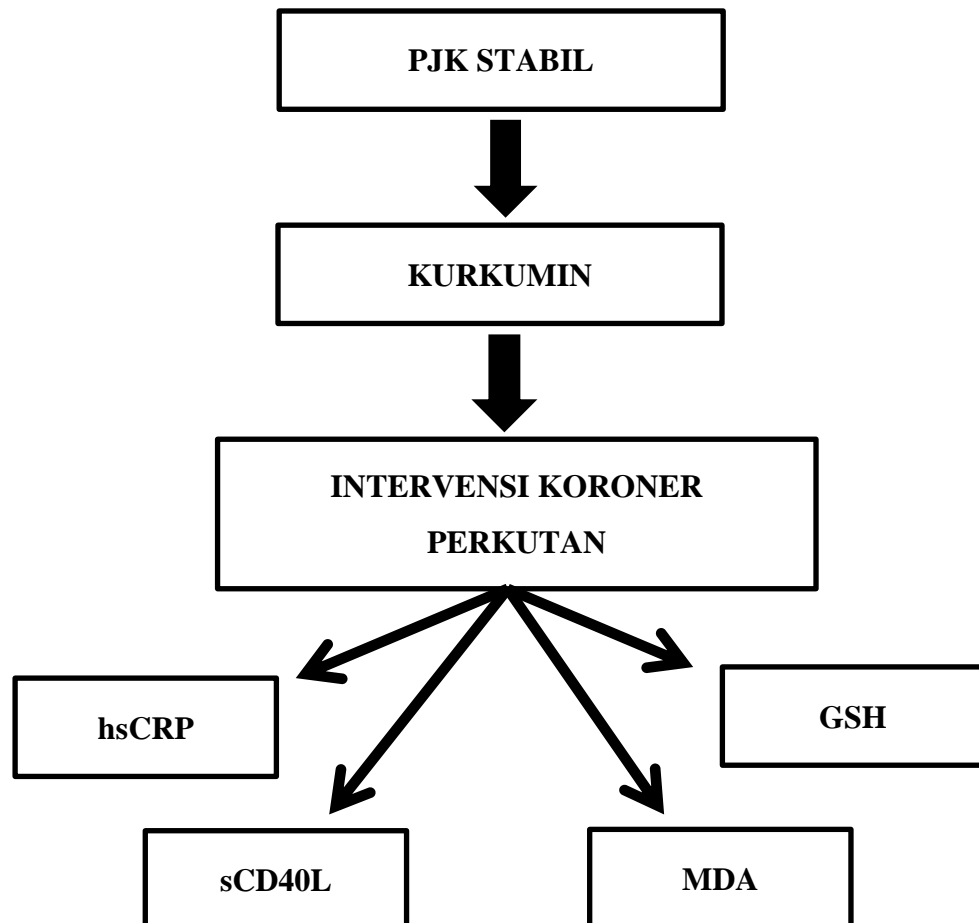


Diagram 2. 2 Kerangka konsep tentang efek kurkumin terhadap respons inflamasi dan stress oksidatif pada pasien PJK stabil pasca-IKP dengan mengukur hsCRP, sCD40L, MDA, dan GSH.

## **BAB 3**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1 Desain Penelitian**

Penelitian ini adalah uji klinis terandomisasi dengan pendekatan tersamar ganda terhadap dua kelompok melalui intervensi pemberian kurkumin per oral. Subjek penelitian adalah pasien PJK stabil yang menjalani IKP.

#### **3.2 Tempat dan Waktu Penelitian**

Pengambilan data dilaksanakan di laboratorium kateterisasi Pelayanan Jantung Terpadu (PJT) RSUPN Cipto Mangunkusumo dan RS Jantung Jakarta. Proses pengambilan data dilakukan selama enam bulan dari bulan Januari 2015 hingga Juni 2015.

#### **3.3 Populasi Penelitian**

##### **3.3.1 Populasi Target**

Populasi target pada penelitian ini adalah semua pasien PJK stabil yang menjalani prosedur IKP.

##### **3.3.2 Populasi Terjangkau**

Populasi terjangkau penelitian ini adalah semua pasien PJK stabil yang menjalani prosedur IKP di laboratorium kateterisasi PJT RSUPN Cipto Mangunkusumo dan RS Jantung Jakarta.

#### **3.4 Subjek Penelitian**

Subjek penelitian ini adalah semua pasien PJK yang menjalani kateterisasi di laboratorium kateterisasi PJT RSUPN Cipto Mangunkusumo dan RS Jantung Jakarta, saat pengambilan data berlangsung mulai bulan Januari 2015 hingga Juni 2015.

### 3.5 Subjek dan Cara Pemilihan Subjek

Subjek penelitian diambil melalui metode *consecutive sampling*. Pasien-pasien PJK stabil yang datang ke tempat penelitian, baik pasien baru maupun kontrol, akan dievaluasi secara rutin apakah terdapat indikasi menjalani IKP. Apabila terdapat indikasi, pasien tersebut kemudian direncanakan menjalani IKP elektif dan kemudian dijelaskan mengenai penelitian ini. Terhadap semua pasien yang setuju untuk berpartisipasi dilakukan pemeriksaan fisis dan laboratorium dasar untuk mengeksklusi keadaan-keadaan yang terdapat dalam kriteria eksklusi. Pasien yang memenuhi kriteria tersebut kemudian dijadikan subjek penelitian. Selanjutnya, subjek dimasukkan secara acak oleh pihak ketiga (non-peneliti) ke dalam kelompok perlakuan dan kelompok kontrol untuk menjalani protokol penelitian.

Randomisasi dilakukan menggunakan *google search randomizer*. Promotor penelitian menulis nomor pasien di luar amplop coklat dan di dalam amplop tersebut tertulis kode obat. Amplop tertutup rapat. Penyamaran dilakukan dengan membuat preparat plasebo dimasukkan ke dalam cangkang kapsul, dengan warna cangkang, warna serbuk di dalam cangkang, dan rasa yang sama dengan kapsul yang mengandung kurkumin. Kurkumin dan plasebo disiapkan oleh perusahaan obat yang sama. Saat pengiriman, kapsul sudah dimasukkan dalam botol plastik putih dalam keadaan tersegel. Setiap botol mengandung 27 kapsul, dan dilengkapi dengan *silica gel*. Botol diberi kode A atau B.

Kurkumin/plasebo disimpan dan diberikan oleh peneliti di RS Jantung Jakarta sesuai nomor urut penelitian pasien. Peneliti memberikan obat yang sesuai dengan kode yang ada di dalam amplop coklat tertutup. Kode obat yang diberikan kepada pasien dicatat oleh peneliti, setelah rekrutmen pasien selesai. Kode obat disiapkan oleh perusahaan obat, dan dimasukkan ke dalam amplop tertutup. Amplop dibuka oleh promotor penelitian, setelah semua pencatatan data pasien dan pemeriksaan laboratorium selesai.

Subjek yang tidak mematuhi protokol penelitian akan dikeluarkan dari penelitian ini (*drop out*).

Banyaknya subjek yang diperlukan dihitung menggunakan rumus besar sampel untuk membandingkan dua rerata seperti di bawah ini.

$$n_1 = n_2 = 2 \left( \frac{(Z_\alpha + Z_\beta) \times S}{(X_1 - X_2)} \right)^2 \quad (3.1)$$

Besar subjek untuk masing-masing parameter penelitian; hsCRP, sCD40L, GSH dan MDA, tercantum dalam Tabel berikut ini. Kisaran besar sampel untuk parameter GSH belum dapat diprediksi karena data mengenai sifatnya dalam darah masih inadkuat.

Jumlah subjek minimal yang diperlukan untuk menjawab pertanyaan penelitian adalah sebanyak 25 orang masing-masing kelompok

**Tabel 3. 1** Besar subjek untuk masing-masing parameter penelitian.

Parameter/Variabel		Z $\alpha$	Z $\beta$	S	X1 - X2	n1 = n2
<b>hsCRP</b>	24 jam	1,96	0,84	2,5 <sup>154</sup>	2	25
	48 jam	1,96	0,84	2,5 <sup>154</sup>	4	6,125 $\approx$ 7
<b>MDA</b>	24 jam	1,96	0,84	9,5 <sup>155</sup>	8	22,111 $\approx$ 23
	48 jam	1,96	0,84	9,5 <sup>155</sup>	12	9,827 $\approx$ 10

### 3.6 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

#### 3.6.1 Kriteria Inklusi

Seluruh pasien PJK stabil usia dewasa yang akan menjalani prosedur IKP dengan karakteristik lesi koroner: stenosis arteri koroner > 70%, panjang lesi 18–38 mm, sudut 45–60<sup>o</sup>, tanpa kalsifikasi sampai kalsifikasi sedang.

Prosedur IKP yang dijalani pasien PJK stabil:

1. Predilatasi dengan *balloon compliance* dua puluh detik (rasio balon-pembuluh darah satu banding satu)

2. Stent ukuran 18–38 mm, tiup balon stent 1 x selama 20 detik
3. Postdilatasi dengan *ballon noncompliance* bila diperlukan

### 3.6.2 Kriteria Eksklusi

Pasien-pasien PJK stabil dengan riwayat infark miokardium/angina pektoris tidak stabil dalam tiga bulan terakhir, oklusi total pada pemeriksaan angiografi, *left bundle branch block* (LBBB) baru, penggunaan steroid/immunosupresan, dan pasien yang memiliki penyakit yang dapat meningkatkan parameter inflamasi dan radikal bebas seperti: infeksi baik akut maupun kronik, riwayat penyakit autoimun, keganasan, hipertiroidisme, dan kelainan ginjal baik akut maupun kronik.

### 3.7 Identifikasi Variabel

Variabel bebas penelitian ini adalah pemberian kurkumin per oral.

Variabel tergantung penelitian ini adalah kadar hsCRP, sCD40L, MDA, dan GSH pra-/pasca-IKP

### 3.8 Cara Pengambilan Data

Subjek diminta mengisi kuesioner yang berisikan identitas dan riwayat medis secara berbantu (*assisted questionnaire*). Tujuh hari sebelum menjalani prosedur IKP, pada subjek dilakukan pemeriksaan kadar hsCRP, sCD40L, MDA, dan GSH dalam plasma. Bergantung dari kelompoknya, subjek akan diberikan preparat yang berisikan kurkumin untuk kelompok perlakuan dan plasebo untuk kelompok kontrol. Preparat tersebut dipersiapkan oleh pihak ketiga dan isinya tidak diketahui baik oleh peneliti maupun subjek penelitian. Baik kurkumin maupun plasebo akan dikemas dalam bentuk, ukuran dan warna yang sama. Preparat tersebut diberikan secara harian untuk dikonsumsi tiga kali sehari selama 9 hari; 7 hari pra-IKP hingga 48 jam pasca-IKP sehingga: (1) Subjek yang termasuk kelompok perlakuan mendapatkan suplementasi kurkumin per oral dengan dosis harian 15 mg/8 jam hingga 48 jam pasca-IKP, sedangkan; (2) Subjek yang termasuk kelompok kontrol akan mendapatkan plasebo. Selama proses penelitian berlangsung, terapi lain di luar intervensi seperti aspirin, klopidogrel, statin

(atorvastatin 20 mg), dan lain-lain tetap diberikan pada masing-masing subjek sesuai indikasi dan kontraindikasinya masing-masing.

Karakteristik subjek penelitian ditentukan dari status medis pasien, baik yang berasal dari kunjungan sebelumnya maupun kunjungan saat ini. Pemeriksaan kadar hsCRP, sCD40L, MDA, dan GSH plasma dilakukan di laboratorium Prodia. Prosedur IKP masing-masing subjek dilakukan di laboratorium kateterisasi PJT RSCM. Data yang diperoleh ditabulasi dan digunakan untuk analisis lebih lanjut.

### 3.8.1 Pengambilan dan Preparasi Spesimen Darah

Pengambilan spesimen darah untuk pemeriksaan hsCRP, sCD40L, MDA, dan GSH dilakukan sebanyak 3 kali dengan waktu pengambilan yang berbeda yaitu 7 hari pra-IKP, 24 jam pasca-, dan 48 jam pasca-IKP.

#### 3.8.1.1 Preparasi Spesimen Darah untuk Pengukuran hsCRP dan sCD40L

Spesimen darah diambil sebanyak lima mL, lalu disimpan di dalam tabung koleksi pemisah serum (*serum separating tube*). Kemudian tabung dibolak-balik perlahan dan didiamkan selama 30–45 menit hingga darah menggumpal. Spesimen selanjutnya disentrifugasi dengan kecepatan 1.000 rpm selama 15 menit. Serum yang dihasilkan kemudian dipindah ke dalam dua *cup* lainnya masing-masing sebanyak 0,5 mL. Spesimen serum kemudian disimpan pada suhu  $-20^{\circ}\text{C}$  sebelum digunakan untuk pemeriksaan hsCRP dan sCD40L.

#### 3.8.1.2 Preparasi Spesimen Darah untuk Pengukuran MDA

Spesimen darah diambil sebanyak tiga mL, lalu disimpan di dalam tabung berisi antikoagulan *ethylen diamine tetra asetat* (EDTA). Kemudian spesimen darah segera disimpan di suhu  $2-8^{\circ}\text{C}$  sebelum disentrifugasi. Dalam waktu 30 menit, spesimen disentrifugasi dengan kecepatan 3.000 rpm selama 10 menit pada suhu  $4^{\circ}\text{C}$ . Serum yang dihasilkan sebanyak 0,5 mL kemudian dipindah ke dalam *cup*. Spesimen serum kemudian disimpan pada suhu  $-20^{\circ}\text{C}$  sebelum digunakan untuk pemeriksaan MDA.



### 3.8.1.3 Preparasi Spesimen Darah untuk Pengukuran GSH

Spesimen darah diambil sebanyak tiga mL, lalu disimpan di dalam tabung berisi antikoagulan heparin. Kemudian spesimen darah segera disimpan di suhu 2–8 °C sebelum disentrifugasi. Spesimen disentrifugasi dengan kecepatan 3.500 rpm selama 10 menit pada suhu ruang. Plasma supernatan yang terbentuk pada tabung spesimen lalu dibuang, kemudian ditambahkan tiga mL NaCl 0,9%, lalu dicampur bolak balik dan disentrifugasi kembali dengan kecepatan 3.500 rpm selama 10 menit pada suhu ruang. Supernatan yang terbentuk, kembali dibuang dan diganti NaCl 0,9% seperti pada langkah sebelumnya, dan diulang hingga tiga kali. Pada pencucian spesimen terakhir, ditambahkan aquabidestilata dingin sampai 2 mL dan disimpan pada suhu 4 °C selama 15 menit. Spesimen serum kemudian disimpan pada suhu -70 °C sebelum digunakan untuk pemeriksaan GSH.

## 3.8.2 Pengukuran Konsentrasi hsCRP, sCD40L, MDA, dan GSH

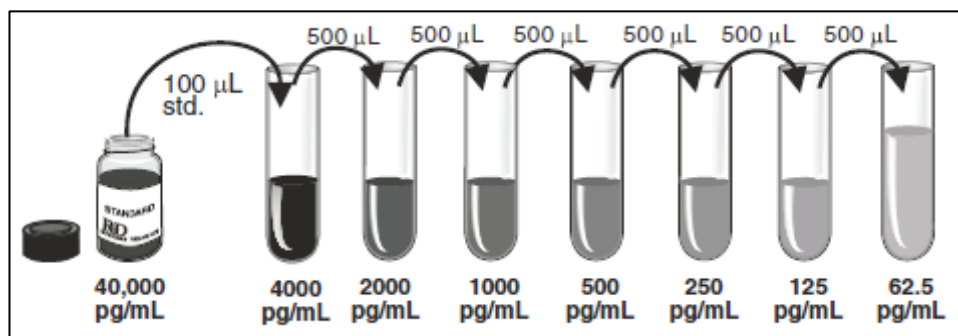
### 3.8.2.1 Pengukuran Konsentrasi hsCRP dalam Serum

hsCRP dalam sampel bereaksi secara imunologi dengan partikel lateks yang telah dilabel dengan monoklonal antibodi terhadap CRP dan membentuk kompleks yang dapat diukur kekeruhannya pada panjang gelombang 552 nm. Absorban dari kekeruhan yang terbentuk sebanding dengan konsentrasi CRP dalam sampel. Pemeriksaan hsCRP adalah metode pemeriksaan dengan meningkatkan sensitivitas analitik untuk deteksi CRP sehingga dapat mendeteksi konsentrasi yang sangat rendah menggunakan aktivasi partikel lateks dan memperkecil ukurannya.

### 3.8.2.2 Pengukuran Konsentrasi sCD40L dalam Serum

Pengukuran sCD40L menggunakan teknik ELISA menggunakan antibodi poliklonal spesifik untuk sCD40L yang dilabel dan ditempatkan pada *microplate*. Reagen standar dan spesimen dipipet ke tabung dan sCD40L yang ada akan berikatan dengan antibodi. Setelah pencucian untuk membuang zat yang tidak berikatan, kemudian ditambahkan antibodi poliklonal *enzyme-linked* spesifik untuk sCD40L ditambah ke tabung. Setelah pencucian untuk menghilangkan zat yang tidak berikatan dengan reagen *enzyme-linked*, ditambahkan cairan substrat

ke tabung yang kemudian membentuk warna. Warna yang terbentuk sebanding dengan jumlah sCD40L dengan sampel. Kemudian pewarnaan dihentikan dan intensitas warna diukur (Gambar 3.1)



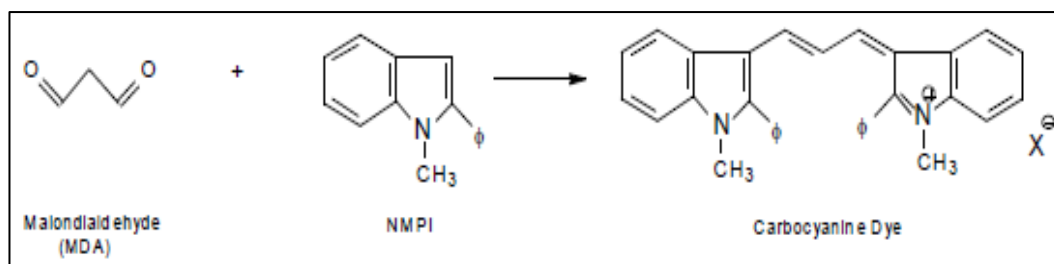
Gambar 3. 1 Langkah Pengenceran Spesimen.

Dimodifikasi dari Quantikine: Human soluble CD40 Ligand Immunoassay.<sup>123</sup>

Spesimen harus mengalami setidaknya 5 kali hingga 20 tingkat pengenceran. Lima tingkat pengenceran yang disarankan yaitu 50 µL spesimen + 200 µL *Calibrator Diluent* RD5P.

### 3.8.2.3 Pengukuran Konsentrasi MDA dalam Serum

Prinsip pengukuran MDA pada serum berdasarkan reaksi reagen kromogenik, *N-methyl-2-phenylindole* (NMPI), dengan MDA pada suhu 45 °C. Satu molekul MDA bereaksi dengan 2 molekul NMPI yang menghasilkan pewarnaan karbosianin stabil (Gambar 3.2).



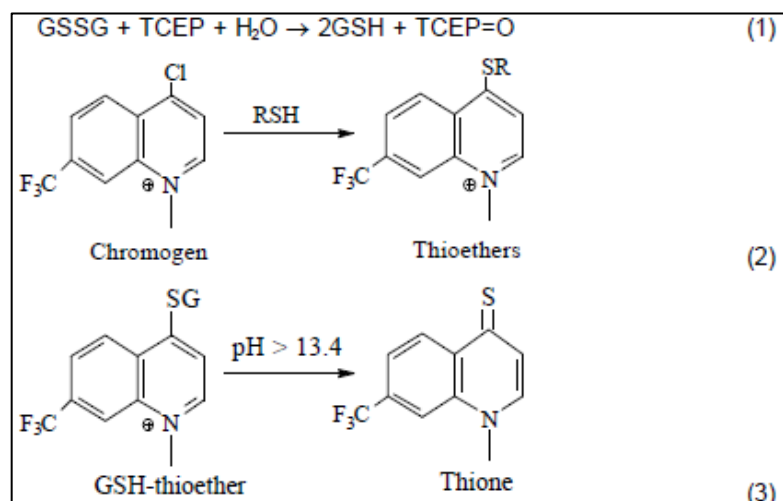
Gambar 3.2 Prinsip Pengukuran MDA.

Dimodifikasi dari Gerard-Monnier D, dkk.<sup>157</sup>

*N*-metil-2-fenilindol (NMPI) bereaksi dengan MDA yang menghasilkan pewarnaan karbosianin dengan maksimum absorpsi pada panjang gelombang 586 nm.

### 3.8.2.4 Pengukuran Konsentrasi GSH dalam Serum

Prosedur pemeriksaan GSH dalam serum berdasarkan terbentuknya formasi kromoforik *thione*. Absorbansi diukur pada panjang gelombang 420 nm yang secara langsung sebanding dengan konsentrasi GSH. Terdapat 3 langkah reaksi. Pertama, spesimen ditambahkan larutan penyangga dan agen pereduksi, tris(2-karboksietil)fosfine (TCEP) untuk mereduksi *glutathione* yang teroksidasi (GSSH) menjadi bentuk tereduksi (GSH), persamaan (Gambar 3.3). Kromogen, 4-kloro-1-metil-7-trifluorometilquinolinium metilsulfat, ditambahkan untuk membentuk tioeter dengan semua tiol yang ada pada spesimen, persamaan (Gambar 3.3). Akibat penambahan basa untuk meningkatkan pH menjadi lebih besar dari 13, sebuah eliminasi- $\beta$  spesifik terhadap GSH-tioeter menghasilkan kromoforik tione, persamaan (Gambar 3.3).



Gambar 3.3 Pembentukan GSH (1), tioeter (2), tione (3).  
Dimodifikasi dari Burns JA, dkk.<sup>158</sup>

### 3.9 Manajemen dan Analisis Data

1. Karakteristik subjek penelitian ditabulasi sesuai kelompok perlakuan/kontrol dengan bantuan *microsoft excel* 2010. Uji hipotesis untuk perbedaan kadar hsCRP, sCD40L, MDA, dan GSH antara kelompok plasebo dan kurkumin masing-masing saat pra-IKP, 24 jam pasca-IKP, dan 48 jam pasca-IKP digunakan uji t-tidak berpasangan apabila data berdistribusi normal atau uji Mann-Whitney apabila data berdistribusi tidak normal. Uji normalitas

distribusi data menggunakan uji Saphiro-Wilk. Perubahan kadar-kadar hsCRP, sCD40L, MDA, dan GSH saat pra-IKP, 24 jam pasca-IKP, dan 48 jam pasca-IKP pada masing-masing kelompok (*within group*) secara keseluruhan dianalisis dengan menggunakan uji Friedman dan dilanjutkan dengan uji Wilcoxon sebagai uji posthoc. Uji statistik dilakukan dengan menggunakan program IBM SPSS versi 21.0.

2. Untuk menguji kadar hsCRP, sCD40L, MDA, dan GSH antara kelompok perlakuan dan kontrol masing-masing saat pra-IKP, 24 jam pasca-IKP, dan 48 jam pasca-IKP digunakan uji *t-test* berpasangan data parametrik atau tes Wilcoxon untuk data nonparametrik; sedangkan untuk menguji perubahan kadar di masing-masing kelompok menggunakan *one-way repeated ANOVA* untuk data parametrik atau tes alternatif untuk data nonparametrik dengan bantuan SPSS *statistics for windows* versi 21.0.
3. Insidens *adverse event* (AE) dan *serious adverse event* (SAE) akan ditabulasi dan ditampilkan secara deskriptif dengan bantuan *microsoft excel* 2010.
4. Data akan dianalisis menggunakan pendekatan *intention to treat*.

### 3.10 Definisi Operasional dan Teknik Pengukuran

- 3.10.1 **PJK stabil** adalah penyakit jantung yang disebabkan kelainan arteri yang memberikan suplai darah dan oksigen ke jantung. Diagnosis ditegakkan melalui anamnesis (nyeri dada bila aktivitas dan berkurang bila istirahat, nyeri dada sekitar 5–10 menit), elektrokardiografi (*T inverted*, *ST depresi*), ekokardiografi (*hipokinetic wall motion*), dan *stress test* seperti *treadmill* sesuai indikasi. Gejala PJK stabil, angina/ekuivalen kronik yang memiliki intensitas, pencetus, dan faktor yang meringankan gejala yang sudah mengikuti pola tertentu.
- 3.10.2 **Subjek dikatakan mengalami infeksi akut** apabila ditemukan gejala yang sesuai seperti batuk/pilek/muntah/diare dengan dua/lebih tanda berikut ini: demam/hipotermia (suhu  $\geq 37,5$  °C /  $\leq 36$  °C), takikardia (nadi  $\geq 90$  x/min), takipnea (napas  $\geq 20$  x/min), dan/atau leukositosis/leukopenia (leukosit  $\geq 12.000$  /uL /  $\leq 4.000$  /uL). Infeksi kronik ditegakkan melalui

riwayat medis yang menunjang dan pemeriksaan penunjang spesifik lainnya, seperti gambaran tuberkulosis pada foto toraks.

- 3.10.3 **Penyakit autoimun, keganasan, dan hipertiroidisme** ditegakkan berdasarkan riwayat medis yang dimiliki subjek, meliputi penyakit yang pernah ataupun sedang dialami subjek.
- 3.10.4 **Karakteristik subjek** meliputi usia, jenis kelamin, lingkaran pinggang dan indeks massa tubuh (IMT), Rumus Teichholz's digunakan untuk mengukur *left ventricle ejection fraction* (LVEF). Juga dicatat diabetes, kadar HbA1c, hipertensi, hiperkolesterolemia, kadar *low-density lipoprotein* (LDL), *high-density lipoprotein* (HDL), merokok, riwayat infark miokardium, riwayat stroke iskemik/*transient ischemic attack* (TIA) sebelumnya, riwayat IKP/CABG sebelumnya, derajat stenosis, dan terapi saat masuk rumah sakit.
- 3.10.5 **Penilaian lesi koroner** Pasien diseleksi untuk penilaian lesi koroner. *Intravascular Ultrasound* (IVUS) digunakan untuk memvisualisasi arteri koroner, *guiding wire* (GW) dimasukkan ke ujung arteri koroner yang dituju, ukuran diameter GW biasanya 0,36 mm (0.014 "), ujung yang sangat lembut, lentur panjang sekitar 180–200 cm. Angiografi dilakukan guna memandu posisi ujung kawat. Ujung IVUS dimasukkan melalui GW hingga ujungnya mencapai posisi terjauh. Gelombang suara dipancarkan dari ujung IVUS, berkisar 20–40 MHz. GW disambung ke kendali motor dapat mundur dengan kecepatan 0,5 mm/detik. IVUS menerima dan pengiriman kembali informasi gema ke peralatan komputer USG eksternal yang dapat mencitrakan gambar USG *real time*. Penilaian lesi dilakukan dengan menilai area lumen minimal (MLA), diameter dinding pembuluh darah maksimal (MVD) di *proximal* dan *distal stenosis* pada area yang normal, dilakukan perhitungan *proximal* dan *distal reference maximum lumen area* guna mengetahui persentase area stenosis, kemudian diukur panjang lesi dari *proximal* sampai *distal*, dipilih ukuran dan panjang stent yang sesuai.
- 3.10.6 **Pemeriksaan sCD40L dan hsCRP** dilakukan dengan metode *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) sesuai protokol operasional

Laboratorium Prodia. Konsentrasi *sCD40L* adalah konsentrasi *soluble CD40 Ligand* dalam serum pada kondisi puasa yang diukur menggunakan reagen *Quantikine R&D system* katalog *DCDL40* dengan metode *ELISA* dan dinyatakan dalam satuan pg/mL nilai normal < 3.500 pg/mL. Kadar hsCRP serum diukur menggunakan metode *immunometric assay* dengan Reagen CRP *bead pack* dari DPC dan dinyatakan dalam satuan mg/L, nilai normal < 10 mg/L. Pemeriksaan MDA dan GSH dilakukan masing-masing dengan metode *lipid peroxide determination* dan *mitochondrial glutathione assay* sesuai protokol operasional Laboratorium Prodia.

3.10.7 **Persiapan pra-IKP** dilakukan sesuai dengan rekomendasi *American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice/Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (ACCF/AHA/SCAI) 2011*, meliputi: evaluasi risiko *contrast-induced acute kidney injury (CIAKI)*, risiko perdarahan, diikuti pemberian aspirin dan klopidoqrel *loading dose*, statin (atorvastatin 20 mg), obat-obatan anti-angina yang rutin dikonsumsi pasien, dan sedasi. Obat-obatan lain seperti anti-hiperglikemia/anti-koagulansia dilanjutkan dan/atau dihentikan sesuai indikasi/kontraindikasinya.

3.10.8 **Prosedur IKP** dimulai dari akses perkutan melalui arteri femoralis pada kaki atau arteri radialis/brakialis pada lengan kanan dengan menggunakan suatu alat yang disebut jarum pembuka. Setelah jarum pembuka masuk, dilanjutkan dengan *sheath introducer* untuk mempertahankan arteri tetap terbuka dan mengontrol perdarahan. Melalui alat tersebut, ujung *guiding catheter* dimasukkan hingga mencapai ujung arteri koroner. Dengan *guiding catheter*, zat kontras diinjeksi ke dalam arteri koroner sehingga lokasi kelainan terlihat saat dilakukan fluoroskopi. Setelah menentukan lokasi kelainan, selanjutnya ditentukan perkiraan ukuran arteri koroner, ukuran balon kateter dan *guide wire* koroner yang sesuai. *Guiding wire* koroner adalah sebuah kabel yang sangat tipis dengan ujung radioopak fleksibel yang dimasukkan melalui *guiding catheter* mencapai distal arteri koroner. Dengan fluoroskopi sebagai pemandu, kabel dapat melewati

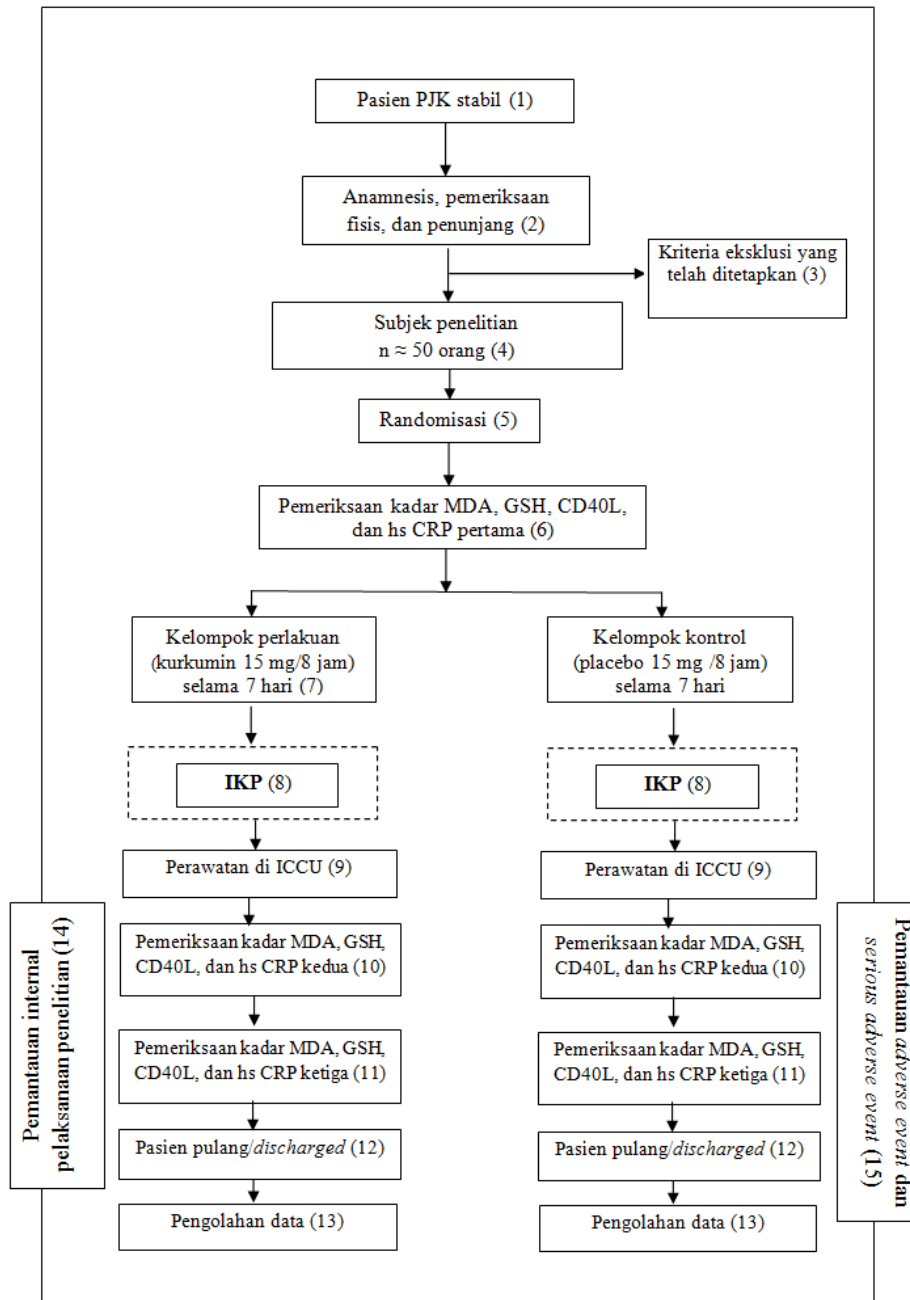
tempat terjadinya stenosis. Ujung kabel kemudian dimasukkan melewati stenosis, balon kateter dimasukkan melalui kabel, kemudian balon didorong ke depan sampai di lokasi stenosis. Balon dikembangkan sehingga plak dikompresi ke samping dan arteri mengembang. Tahap berikutnya, *Stent (Promus Element<sup>®</sup> suatu Drug eluting stent berisikan Everolimus)* dimasukkan persis di area stenosis, lalu balon yang ada di dalam stent dikembangkan sampai tidak terdapat pinggang, balon dikempiskan dan ditarik keluar, dan stent tetap tinggal pada situs bekas stenosis untuk mendukung arteri tetap mengembang.

### 3.11 Masalah Bioetika

Sebelum diambil sebagai subjek penelitian, setiap pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dijelaskan terlebih dahulu mengenai penelitian ini termasuk tujuan, intervensi, dan pemeriksaan-pemeriksaan yang akan dilakukan. Pasien juga dijelaskan bahwa pembiayaan atas seluruh protokol penelitian, termasuk pemberian kurkumin, pemeriksaan laboratorium, dan prosedur IKP ditanggung oleh peneliti. Selain itu apabila pada pasien muncul *adverse event* maka akan diberikan kompensasi berupa tata laksana sampai *adverse event* hilang. Setelah diberi kesempatan untuk bertanya tentang hal yang masih belum jelas, pasien kemudian diminta membaca lagi keterangan yang tertera pada lembar *informed consent* dan menandatangani apabila bersedia berpartisipasi dalam penelitian.

Protokol penelitian ini telah disetujui oleh Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia nomer surat 101/UN2.F1/ETIK/2015. Seluruh data yang diperoleh dan diproses dijamin kerahasiaannya.

### 3.12 Alur Penelitian





Keterangan alur:

1. Definisi PJK stabil tercantum dalam definisi operasional (butir 3.10.1).
2. Anamnesis berupa pertanyaan yang mengarah ke karakteristik nyeri dada untuk membedakan apakah nyeri bersifat tipikal atau atipikal. Pertanyaan berikutnya diberikan untuk mengetahui intensitas, pencetus, dan faktor yang memengaruhi nyeri dan gejala yang dialami. Selain itu dilakukan anamnesis per sistem organ secara singkat sebagai penyapihan kondisi pasien, misalnya penyapihan sistem pernapasan (batuk, pilek, asma, dll.) Riwayat penyakit dan riwayat medis yang menunjang juga menjadi bagian dari pertanyaan yang diajukan saat anamnesis, seperti riwayat tuberkulosis ataupun keganasan. Pemeriksaan fisis yang dilakukan adalah pemeriksaan fisis sesuai dengan standar internis, yakni mulai dari kepala hingga kaki. Pemeriksaan penunjang berupa pemeriksaan laboratorium, EKG, ekokardiografi, dan *stress test* seperti *treadmill test*. Adapun pemeriksaan laboratorium awal yang dilakukan adalah pemeriksaan darah lengkap, yakni hemoglobin, hematokrit, leukosit beserta hitung jenis, dan trombosit. Pemeriksaan fungsi hati (SGOT), fungsi ginjal (ureum dan kreatinin), glukosa darah (HbA1c), dan profil lipid (kolesterol total, kolesterol LDL, kolesterol HDL, dan trigliserida) juga dilakukan sebagai karakteristik dasar pasien.
3. Kriteria eksklusi yang ditetapkan merujuk pada bagian kriteria inklusi dan eksklusi, tepatnya pada butir kriteria eksklusi 3.6.2.
4. Subjek penelitian merujuk pada bagian subjek penelitian 3.4 serta subjek dan cara pemilihan subjek 3.5 dengan target minimal 50 orang.
5. Randomisasi dilakukan menggunakan tabel randomisasi yang diunduh dari *google search randomizer*. Dibagi menjadi dua set data, set data pertama adalah untuk kelompok perlakuan, sedangkan set data kedua adalah untuk kelompok kontrol.
6. Pemeriksaan kadar MDA, GSH, sCD40L, dan hsCRP pertama dilakukan 7 hari pra-IKP, sebelum diberikan suplementasi baik kurkumin maupun plasebo.
7. Kelompok perlakuan mendapat suplementasi kurkumin 15 mg sebanyak 3 kali per hari, mulai dari 7 hari pra-IKP hingga 48 jam pasca-IKP. Hal serupa

juga dilakukan pada kelompok kontrol yang menggunakan suplementasi berupa plasebo.

8. IKP dilakukan sesuai dengan prosedur yang tercantum dalam definisi operasional butir 3.10.8.
9. Perawatan ICCU sesuai dengan standar ICCU PJT RSCM dan RS Jantung Jakarta hingga 48 jam pasca-IKP.
10. Pemeriksaan kadar MDA, GSH, sCD40L dan hsCRP kedua dilakukan saat 24 jam pasca-IKP.
11. Pemeriksaan kadar MDA, GSH, sCD40L dan hsCRP Tiga dilakukan saat 48 jam pasca-IKP.
12. Pasien pulang sesuai penilaian klinis dokter penanggungjawab pasien terhadap kriteria *discharge* yang menjadi standar dalam perawatan ICCU PJT RSUPN Cipto Mangunkusumo dan RS Jantung Jakarta, misalnya tidak ditemukan angina, aritmia, dan/atau tanda-tanda perburukan hemodinamik.
13. Pengolahan data sesuai dengan rencana manajemen dan analisis data (butir 3.9).
14. Pemantauan internal pelaksanaan penelitian dilakukan dengan rapat dua mingguan yang dipimpin peneliti utama meliputi evaluasi tim peneliti terhadap pengambilan subjek, re-evaluasi kriteria inklusi-eksklusi, urutan pelaksanaan penelitian, prosedur pemeriksaan parameter penelitian, kemajuan penelitian, dan kejadian-kejadian yang perlu diperhatikan selama penelitian berlangsung.
15. Pemantauan *adverse event* (AE) seperti demam, mual, muntah, lesi kulit, hingga *serious adverse event* (SAE) yang menyebabkan *dropout* atau kecacatan dan kematian, baik diketahui ataupun tidak diketahui berhubungan dengan pemberian suplementasi kurkumin dilakukan selama penelitian berlangsung dan setiap kejadiannya dicatat untuk dianalisis sesuai butir 3.9.8.

## BAB 4 HASIL PENELITIAN

### 4.1 Karakteristik Subjek dan Pelaksanaan Penelitian

Penelitian dimulai pada bulan April sampai Juni 2015. Jumlah subjek yang berhasil direkrut semula adalah 54 pasien. Namun, setelah pemeriksaan lebih lanjut, ditemukan bahwa 2 orang tidak memenuhi kriteria inklusi, 1 orang menolak prosedur IKP, dan 1 orang berhalangan karena berada di luar kota, sehingga jumlah subjek yang dapat mengikuti penelitian berjumlah 50 orang. Setelah randomisasi, 25 orang masuk kelompok perlakuan yang mendapat kurkumin dan 25 orang masuk kelompok plasebo.

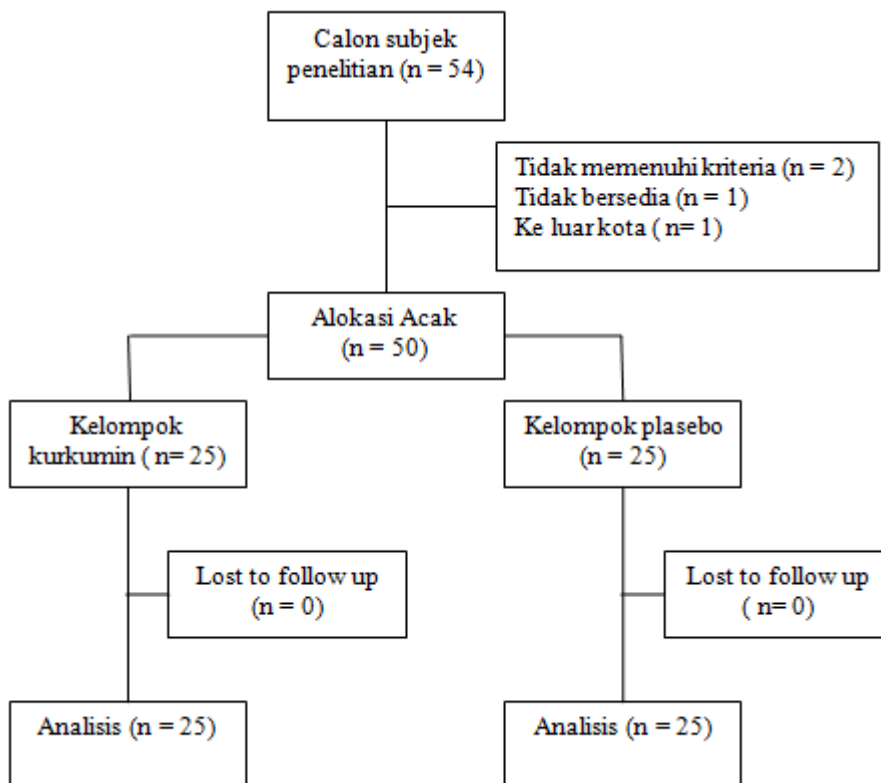


Diagram 4. 1 Alur Subjek Penelitian

Semua pasien mendapat jadwal operasi tepat setelah 7 hari minum kurkumin/plasebo.

Tabel 4.1 Karakteristik Subjek Penelitian pada Kelompok Penelitian

Variabel	Kelompok		P
	Plasebo (n = 25)	Kurkumin (n = 25)	
Jenis kelamin			
- laki-laki	13 (52,0)	15 (60,0)	0,6*
- perempuan	12 (48,0)	10 (40,0)	
Usia (tahun)	60,60 ± 7,99	62,7 ± 6,46	0,3 <sup>§</sup>
Riwayat infark miokardium			
- Ada	11 (44,0)	15 (60,0)	0,3*
- Tidak ada	14 (56,0)	10 (40,0)	
Riwayat stroke iskemik/TIA			
- Ada	0 (0,0)	1 (4,0)	1,0 <sup>¶</sup>
- Tidak ada	25,0 (100)	24 (96,0)	
Merokok			
- Ya	11 (44,0)	15 (60,0)	0,3*
- Tidak	14 (66,0)	10 (40,0)	
Riwayat IKP			
- Ada	7 (28,0)	13 (52,0)	0,09*
- Tidak ada	18 (72,0)	12 (48,0)	
Riwayat CABG			
- Ada	0 (0,0)	0 (0,0)	-
- Tidak ada	25 (100)	25 (100)	
BB (kg)	66 (38–127)	67 (54–84)	0,2 <sup>¥</sup>
TB (cm)	160,5 ± 7,15	161,7 ± 8,72	0,6 <sup>§</sup>
IMT (kg/m <sup>2</sup> )	25,7 (16,9–47,8)	25,6 (21,2–32,7)	0,5 <sup>¥</sup>
RV function (%)	16 (11–22)	16 (11–22)	0,3 <sup>¥</sup>
LV function (%)	55,6 ± 8,17	56,3 ± 7,56	0,8 <sup>§</sup>
Sistol (mmHg)	134,8 ± 14,96	134,9 ± 13,31	0,9 <sup>§</sup>
Diastol (mmHg)	76,3 ± 8,21	77,7 ± 9,89	0,6 <sup>§</sup>

\*Uji  $\chi^2$ ; <sup>§</sup> Uji t-tidak berpasangan; <sup>¶</sup>Uji Fisher-exact; <sup>¥</sup>Uji Mann-Whitney

TIA: *transient ischemic attack*, IKP: intervensi koroner perkutan, CABG: *coronary artery bypass grafting*, BB: berat badan, TB: tinggi badan, IMT: indeks massa tubuh, RV: *right ventricle*, LV: *left ventricle*.

Variabel kategorik disajikan dalam n (%). Variabel numerik disajikan dalam rerata ± simpang baku apabila berdistribusi normal atau median (minimum–maksimum) apabila berdistribusi tidak normal

Data dasar subjek ditampilkan pada Tabel 4.1. Dari tabel tersebut tampak perbedaan karakteristik kelompok kurkumin dengan kelompok kontrol tidak bermakna, baik jenis kelamin, umur, riwayat infark, TIA, CABG, IMT, fungsi

jantung dan hipertensi, sehingga dapat disimpulkan kedua kelompok mempunyai karakteristik sama.

Hasil pemeriksaan laboratorium sebelum pemberian kurkumin atau plasebo ditampilkan pada Tabel 4.2.

Tabel 4.2 Hasil Pemeriksaan Laboratorium Sebelum Pemberian Kurkumin atau Plasebo

Parameter Laboratorium	Kelompok		P
	Plasebo (n = 25)	Kurkumin (n = 25)	
Hb (g/dL)	14,1 ± 3,39	13,6 ± 1,21	0,3 <sup>§</sup>
Ht (%)	40,3 ± 4,12	41,1 ± 3,39	0,5 <sup>§</sup>
Leukosit (X10 <sup>3</sup> /μL)	8,2 (4,8–16,5)	8,2 (3,9–10,5)	0,6 <sup>¥</sup>
Trombosit (X10 <sup>3</sup> /μL)	262,4 (135,0 – 405,0)	262,0 (116,0–438,0)	0,6 <sup>¥</sup>
SGOT (mg/dL)	21,0 (11,0–50,0)	23,4 (11,0–146,0)	0,2 <sup>¥</sup>
Kreatinine darah (mg/dL)	1,0 (0,5–2,6)	1,1 (0,6–2,1)	0,3 <sup>¥</sup>
eGFR EPI-2009	68,8 (20,3–111,7)	68,8 (24,0–98,7)	0,9 <sup>¥</sup>
Trigliserida (mg/dL)	165,9 (61,0–346,0)	165,9 (40,0–897,0)	0,7 <sup>¥</sup>
Kolesterol Total (mg/dL)	176,1 (100,0–437,0)	176,1 (97,0–265,0)	0,8 <sup>¥</sup>
Kolesterol HDL (mg/dL)	48,1 (29,0–82,0)	48,1 (32,0–75,0)	0,4 <sup>¥</sup>
Kolesterol LDL (mg/dL)	107,6 (37,0–339,0)	107,6 (39,0–172,0)	0,9 <sup>¥</sup>
HbA1c (%)	7,2 (5,2–11,1)	7,2 (5,0–10,2)	0,3 <sup>¥</sup>

\*Uji  $\chi^2$ ; <sup>§</sup> Uji t-tidak berpasangan; <sup>¶</sup>Uji Fisher-exact; <sup>¥</sup>Uji Mann-Whitney

Hb: hemoglobin, Ht: hematokrit, SGOT: *serum glutamic oxaloacetic transaminase*, eGFR: *estimated glomerular filtration rate* (estimasi laju filtrasi glomerular), HDL: *high density lipoprotein*, LDL: *low density lipoprotein*, HbA1c: *hemoglobin A1C*

Variabel kategorik disajikan dalam n (%). Variabel numerik disajikan dalam rerata ± simpang baku apabila berdistribusi normal atau median (minimum–maksimum) apabila berdistribusi tidak normal

Data *baseline* parameter laboratorium masing-masing kelompok sebelum diberikan kurkumin atau plasebo ditampilkan pada Tabel 4.2. Pada Tabel 4.2. tampak perbedaan nilai *baseline* parameter antara kelompok kurkumin dengan kelompok plasebo tidak bermakna, baik Hb, leukosit, SGOT, fungsi ginjal dan kolesterol darah. Berdasarkan data tersebut dapat diketahui bahwa nilai *baseline* parameter laboratorium kedua kelompok sebanding.

Data *Intravascular Ultrasound* (IVUS) sebelum tindakan Intervensi Koroner Perkutan (IKP) ditampilkan pada Tabel 4.3.

Tabel 4.3 Data *Intravascular Ultrasound* (IVUS)

Parameter	Kelompok		P
	Plasebo (n = 25)	Kurkumin (n = 25)	
Pra-IKP			
- MLA (mm)	1,8 ± 0,38	1,8 ± 0,40	0,7 <sup>§</sup>
- MVD (mm)	3,5 ± 0,77	3,6 ± 0,75	0,5 <sup>§</sup>
- Area stenosis (%)	70,7 ± 8,51	72,2 ± 9,57	0,5 <sup>§</sup>
- LL (mm)	32,6 (13,5–37,0)	32,0 (16,0–38,2)	0,9 <sup>‡</sup>
Pasca-IKP			
- MLA (mm)	2,85 ± 0,56	2,58 ± 0,45	0,1 <sup>§</sup>
- MVD (mm)	3,43 ± 0,7	3,16 ± 0,47	0,1 <sup>§</sup>
- Area stenosis (%)	28,5 ± 7,07	30,55 ± 5,77	0,3 <sup>§</sup>

<sup>§</sup>Uji t-tidak berpasangan; <sup>‡</sup>Uji Mann-Whitney

MLA: *minimum lumen area* (area lumen minimal), MVD: *maximum vessel diameter* (diameter pembuluh darah maksimal), area stenosis: persentase area potong lintang yang terisi plak, LL: *lesion length* (panjang lesi)

Variabel numerik disajikan dalam rerata ± simpang baku apabila berdistribusi normal atau median (minimum-maksimum) apabila berdistribusi tidak normal

Data IVUS pra-IKP menunjukkan perbedaan MLA, MVD, area stenosis, dan LL antara kelompok kurkumin dengan kelompok plasebo tidak bermakna (Tabel 4.3). Hal itu menunjukkan lesi pembuluh darah pada kedua kelompok sebanding. Sama halnya dengan hasil IVUS pra-IKP, uji statistik lesi pasca-IKP tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna antara kelompok kurkumin dan plasebo, baik area lumen minimal (MLA), diameter dinding pembuluh darah maksimal (MVD), persentase area stenosis, maupun panjang lesi (Tabel 4.3).

Tabel 4.4 Karakteristik Prosedur IKP

Variabel	Kelompok		P
	Plasebo (n = 25)	Kurkumin (n = 25)	
Pembuluh darah, n ( %)			
- <i>left artery descending</i> (LAD)	12 (56 %)	21 (84 %)	1,0*
- <i>left circumflex</i> (LCX)	3 (12 %)	1 (4 %)	
- <i>right coronary artery</i> (RCA)	8 (32 %)	3 (12 %)	
Pradilatasi			
- Pengembangan balon (detik)	15 (15–20)	15 (15–20)	1,0 <sup>§</sup>
- Panjang balon (mm)	15 (15–20)	15 (15–20)	1,0 <sup>§</sup>
- Tekanan balon (atm)	12 (8–12)	12 (8–14)	0,264 <sup>§</sup>
Pemasangan <i>stent</i>			
- Jumlah <i>stent</i>	1	1	1,0 <sup>§</sup>
- Panjang <i>stent</i> (mm)	38 (20–38)	38 (20–38)	0,625 <sup>§</sup>
- Diameter <i>stent</i> (mm)	3 (2,5–3,5)	2,75 (2,5–3,5)	0,314 <sup>§</sup>
- Menggunakan <i>drug eluting stent</i> ?			
Ya	25 (100 %)	25 (100 %)	-
Tidak	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	
- Tekanan <i>deploy stent</i> (atm)	14(12–16)	16 (10–16)	0,286 <sup>§</sup>
- Lama <i>deploy stent</i> (detik)	20 (18–22)	20 (15–20)	0,984 <sup>§</sup>

\*Uji  $\chi^2$ ; <sup>§</sup> Uji Mann-Whitney

Variabel kategorik disajikan dalam n (%)

Variabel numerik disajikan dalam median (minimum–maksimum)

Pada Tabel 4.4 tampak pembuluh darah yang dilakukan IKP pada kelompok kontrol maupun kurkumin sebagian besar adalah LAD, yang paling sedikit adalah LCX. Hasil uji statistik menunjukkan perbedaan tersebut tidak bermakna. Saat pradilatasi, perbedaan waktu pengembangan balon, panjang balon dan tekanan balon antara kelompok kontrol dengan kelompok kurkumin tidak bermakna. Pada pemasangan *stent*, perbedaan antara jumlah *stent*, panjang *stent*, diameter *stent* dan penggunaan *drug eluting stent*, tekanan *deploy* dan lama *deploy* pada kelompok kontrol dan kurkumin adalah tidak bermakna.

## 4.2 Luaran Utama

Luaran utama pada penelitian ini adalah konsentrasi hsCRP, CD40L, MDA, dan GSH di dalam serum. Pemeriksaan konsentrasi tersebut dilakukan sebanyak 3 kali, yaitu sebelum pemberian obat atau 7 hari pra-IKP (1), 24 jam pasca-IKP (2) dan 48 jam pasca-IKP (3).

#### 4.2.1 Kadar hsCRP Serum

Kadar hsCRP saat sebelum pemberian obat atau 7 hari pra-IKP (hsCRP 1), 24 jam pasca-IKP (hsCRP 2) dan 48 jam pasca-IKP (hsCRP 3) ditampilkan pada Tabel 4.5.

Tabel 4.5 Kadar hsCRP Serum Kelompok Kurkumin dan Plasebo pada Tiga Waktu Pengamatan

Kadar hsCRP (mg/L)	Kelompok		p <sup>¥</sup>
	Plasebo (n = 25)	Kurkumin (n=25)	
hsCRP-1	2,2 (0–68,4)	2,5 (0,4–119)	0,6
hsCRP-2	2,7 (0,4–18,2)	2,8 (0,2–155)	0,8
hsCRP-3	2,5 (0,5–13,9)	2,4 (0,4–68,2)	0,8
<b>Nilai p<sup>§</sup></b>	0,05	0,006	

Data disajikan dalam median (minimal–maksimal)

<sup>¥</sup>Uji Mann-Whitney untuk perbandingan kelompok plasebo vs. kelompok kurkumin

<sup>§</sup>Uji Friedman perubahan hsCRP 1 s/d 3 dalam kelompok penelitian

Perbandingan within group:

Kelompok plasebo:

-hsCRP1 vs. hsCRP2: p = 0,9

-hsCRP2 vs. hsCRP3: p = 0,002

-hsCRP1 vs. hsCRP3: p = 0,3

Kelompok kurkumin:

- hsCRP1 vs. hsCRP2: p = 0,01

- hsCRP2 vs. hsCRP3: p = 0,02

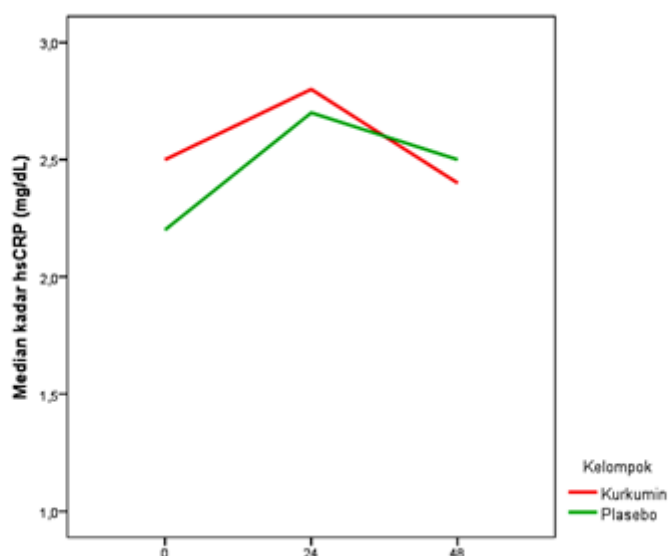
- hsCRP1 vs. hsCRP3: p = 0,8

Data pada Tabel 4.5 menunjukkan bahwa pada kedua kelompok terjadi peningkatan kadar hsCRP dari sebelum pemberian obat atau 7 hari pra-IKP sampai dengan saat 24 jam pasca-IKP dan kembali turun setelah 48 jam pasca-IKP. Pada perbandingan langsung kadar hsCRP antara kelompok plasebo dengan kelompok kurkumin, saat sebelum pemberian obat atau 7 hari pra-IKP perbedaan tersebut tidak bermakna (p = 0,6), saat 24 jam pasca-IKP tidak bermakna (p = 0,8) dan saat 48 jam pasca-IKP juga tidak bermakna (p = 0,8).

Data pada Tabel 4.5 juga menunjukkan perubahan kadar hsCRP kelompok plasebo dari saat sebelum pemberian obat atau 7 hari pra-IKP, 24 jam pasca-IKP dan setelah 48 jam pasca-IKP tidak bermakna (p = 0,05), sedangkan pada kelompok kurkumin perubahan tersebut bermakna (p = 0,006). Perubahan kadar hsCRP pada kelompok plasebo dan kurkumin ditampilkan pada Gambar 4.1.



Pada Gambar 4.1. tampak pada kedua kelompok saat 24 jam pasca-IKP dijumpai peningkatan kadar hsCRP. Pada kelompok plasebo tampak terjadi kecenderungan peningkatan yang lebih tinggi dibanding kelompok kurkumin. Selanjutnya saat 48 jam pasca-IKP pada kedua kelompok terjadi penurunan kadar hsCRP. Pada kelompok plasebo tampak kadar hsCRP saat 48 jam pasca-IKP masih lebih dibanding saat sebelum pemberian obat atau 7 hari pra-IKP.



Gambar 4.1 Perubahan Kadar hsCRP pada Tiga Waktu Pengamatan pada Kelompok Plasebo dan Kurkumin.

Pada kelompok kurkumin, terdapat perbedaan bermakna antara fase sebelum dan 24 jam pasca IKP; dan 24 jam dan 48 jam pasca IKP. Pada kelompok plasebo, perbedaan bermakna hanya ditemukan pada fase 24 jam dengan 48 jam pasca IKP.

Pada kelompok kurkumin tampak kadar hsCRP saat 48 jam pasca-IKP lebih rendah dibanding sebelum pemberian obat atau 7 hari pra-IKP. Kecenderungan penurunan kadar hsCRP dari saat 24 jam sampai dengan 48 jam pasca-IKP pada kelompok kurkumin lebih besar dibanding kelompok plasebo.

Pada kelompok plasebo peningkatan kadar hsCRP dari saat sebelum pemberian obat atau 7 hari pra-IKP sampai dengan 24 jam pasca-IKP tidak bermakna ( $p = 0,9$ ; uji Wilcoxon), sedangkan penurunan dari saat 24 jam sampai dengan 48 jam bermakna ( $p = 0,002$ ; Uji Wilcoxon). Pada kelompok kurkumin peningkatan kadar hsCRP dari saat sebelum pemberian obat atau 7 hari pra-IKP sampai dengan

24 jam pasca-IKP bermakna ( $p = 0,01$ ; Uji Wilcoxon), sedangkan penurunan dari saat 24 jam sampai dengan 48 jam bermakna ( $p = 0,02$ ; Uji Wilcoxon).

Pada kelompok kurkumin median perubahan kadar hsCRP serum dari saat sebelum pemberian obat atau 7 hari pra-IKP sampai dengan 24 jam pasca-IKP ( $\Delta$ hsCRP-1) adalah  $-0,8$  mg/dL, sedangkan median perubahan kadar hsCRP serum dari saat 24 jam sampai dengan 48 jam ( $\Delta$ hsCRP-2) adalah  $+0,8$  mg/dL. Hasil uji statistik menunjukkan pada kelompok kurkumin perbedaan antara  $\Delta$ hsCRP-1 dengan  $\Delta$ hsCRP-2 bermakna ( $p = 0,01$ ). Pada kelompok plasebo median perubahan kadar hsCRP serum dari saat sebelum pemberian obat atau 7 hari pra-IKP sampai dengan 24 jam pasca-IKP ( $\Delta$ hsCRP-1) adalah  $+0,1$  mg/dL, sedangkan perubahan kadar hsCRP serum dari saat 24 jam sampai 48 jam ( $\Delta$ hsCRP-2) adalah  $+0,9$  mg/dL. Hasil uji statistik menunjukkan pada kelompok plasebo perbedaan antara  $\Delta$ hsCRP-1 dengan  $\Delta$ hsCRP-2 tidak bermakna ( $p = 0,9$ ). Menurut persentase  $\Delta$ hsCRP 1–2 terjadi peningkatan 22% kelompok plasebo dan 12% kelompok kurkumin pasca-IKP,  $\Delta$ hsCRP 2–3 terjadi penurunan 7,3% kelompok plasebo dan 14% kelompok kurkumin.

#### **4.2.2 Kadar sCD40L serum**

Kadar sCD40L serum sebelum pemberian obat atau 7 hari pra-IKP (sCD40L-1), 24 jam pasca-IKP (sCD40L-2) dan 48 jam pasca-IKP (sCD40L-3) ditampilkan pada Tabel 4.6. Data Tabel 4.6 menunjukkan bahwa pada kedua kelompok terjadi peningkatan kadar sCD40L dari sebelum pemberian obat atau 7 hari pra-IKP sampai dengan saat 24 jam pasca-IKP dan kembali turun setelah 48 jam pasca-IKP. Pada perbandingan langsung kadar sCD40L antara kelompok plasebo dengan kelompok kurkumin, saat sebelum pemberian obat atau 7 hari pra-IKP perbedaan tersebut tidak bermakna ( $p = 0,2$ ), saat 24 jam pasca-IKP tidak bermakna ( $p = 0,6$ ) dan saat 48 jam pasca-IKP tidak bermakna ( $p = 0,3$ ).

Tabel 4.6 Kadar sCD40L Serum Kelompok Kurkumin dan Plasebo pada Tiga Waktu Pengamatan

Kadar sCD40L (pg/L)	Kelompok		p <sup>¥</sup>
	Plasebo (n = 25)	Kurkumin (n = 25)	
sCD40L 1	6398,8 (4085,1–12769,8)	5604,2 (2056,2–11471,6)	0,2
sCD40L 2	7525,9 (1721,9–14793,7)	7584,3 (2898,5–13065,0)	0,6
sCD40L 3	6534,5 (1810,3– 1516,6)	5738,9 (3830,3–10386,6)	0,3
<b>Nilai p<sup>§</sup></b>	0,3	0,002	

Data disajikan dalam median (minima–maksimal)

<sup>¥</sup>Uji Mann-Whitney untuk perbandingan kelompok plasebo vs. kelompok kurkumin

<sup>§</sup>Uji Friedman perubahan sCD40L 1 s/d 3 dalam kelompok penelitian

Perbandingan within group:

Kelompok plasebo:

-sCD40L1 vs. sCD40L2: p = 0,06

-sCD40L2 vs. sCD40L3: p = 0,04

-sCD40L1 vs. sCD40L3: p = 0,9

Kelompok kurkumin:

-sCD40L1 vs. sCD40L2: p = 0,006

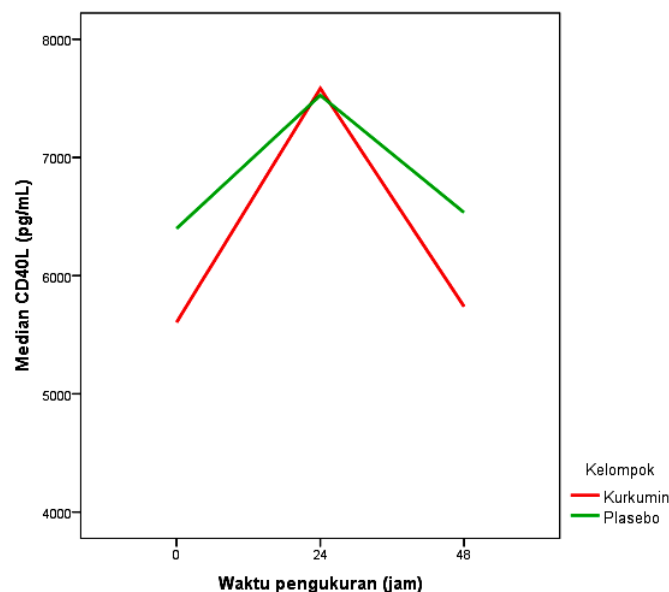
-sCD40L2 vs. sCD40L3: p = 0,01

-sCD40L1 vs. sCD40L3: p = 0,8

Data pada Tabel 4.6 juga menunjukkan bahwa perubahan kadar sCD40L kelompok plasebo dari saat sebelum pemberian obat atau 7 hari pra-IKP, 24 jam pasca-IKP dan setelah 48 jam pasca-IKP tidak bermakna (p = 0,3), sedangkan pada kelompok kurkumin perubahan tersebut bermakna (p = 0,002). Perubahan kadar sCD40L kelompok plasebo dan kurkumin ditampilkan pada Gambar 4.2.

Pada Gambar 4.2. tampak pada kedua kelompok saat 24 jam pasca-IKP dijumpai peningkatan kadar sCD40L. Pada kelompok kurkumin tampak terjadi kecenderungan peningkatan yang lebih tinggi dibanding kelompok plasebo. Selanjut saat 48 jam pasca-IKP pada kedua kelompok terjadi penurunan kadar sCD40L. Pada kelompok plasebo maupun kurkumin tampak kadar sCD40L saat 48 jam pasca-IKP masih lebih tinggi dibanding saat sebelum pemberian obat atau 7 hari pra-IKP. Pada Gambar 4.2. tampak kecenderungan penurunan kadar sCD40L dari saat 24 jam sampai dengan 48 jam pasca-IKP pada kelompok kurkumin lebih besar dibanding kelompok plasebo.

Pada kelompok plasebo peningkatan dari kadar sCD40L dari saat sebelum pemberian obat atau 7 hari pra-IKP sampai dengan 24 jam pasca-IKP tidak bermakna (p = 0,06; uji Wilcoxon),



Gambar 4.2 Perubahan Kadar sCD40L pada Tiga Waktu Pengamatan pada Kelompok Placebo dan Kurkumin.

Tiga fase pada kedua kelompok perlakuan menunjukkan pola yang sama dengan median kelompok placebo yang lebih tinggi pada *baseline* dan 48 jam pasca-IKP. Perbedaan bermakna hanya ditemukan pada kelompok kurkumin.

sedangkan penurunan dari saat 24 jam sampai dengan 48 jam bermakna ( $p = 0,04$ ; Uji Wilcoxon). Pada kelompok kurkumin peningkatan kadar sCD40L dari saat sebelum pemberian obat atau 7 hari pra-IKP sampai dengan 24 jam pasca-IKP bermakna ( $p = 0,006$ ; Uji Wilcoxon), sedangkan penurunan dari saat 24 jam sampai dengan 48 jam bermakna ( $p = 0,01$ ; Uji Wilcoxon).

Pada kelompok kurkumin rerata perubahan kadar sCD40L serum dari saat sebelum pemberian obat atau 7 hari pra-IKP sampai dengan 24 jam pasca-IKP ( $\Delta$ sCD40L-1) adalah  $-1446,8 \pm 2269,5$  pg/dL, sedangkan rerata perubahan kadar sCD40L serum dari saat 24 jam sampai dengan 48 jam ( $\Delta$ sCD40L 2)  $1332,3 \pm 2511,8$  pg/dL. Hasil uji statistik menunjukkan pada kelompok kurkumin perbedaan antara  $\Delta$ sCD40L-1 dengan  $\Delta$ sCD40L-2 bermakna ( $p = 0,004$ ). Pada kelompok placebo rerata perubahan kadar sCD40L serum dari saat sebelum pemberian obat atau 7 hari pra-IKP sampai dengan 24 jam pasca-IKP ( $\Delta$ sCD40L-1) adalah  $-927,9 \pm 2440,2$  pg/dL, sedangkan perubahan kadar sCD40L serum dari saat 24 jam sampai dengan 48 jam ( $\Delta$ sCD40L-2)  $1025,7 \pm 2548,3$  pg/dL. Hasil uji statistik menunjukkan pada kelompok placebo perbedaan antara  $\Delta$ sCD40L-1

dengan  $\Delta$ sCD40L-2 tidak bermakna ( $p = 0,06$ ). Menurut persentase  $\Delta$ sCD40L 1–2 terjadi peningkatan 17% kelompok plasebo dan 35% kelompok kurkumin pasca-IKP,  $\Delta$ hsCRP 2–3 terjadi penurunan 13,1% kelompok plasebo dan 24,3% kelompok kurkumin.

#### 4.2.3 Kadar MDA serum

Kadar MDA serum saat sebelum pemberian obat atau 7 hari pra-IKP (MDA-1), 24 jam pasca-IKP (MDA-2), dan 48 jam pasca-IKP (MDA-3) ditampilkan pada Tabel 4.7. Data pada Tabel 4.7 menunjukkan bahwa pada kedua kelompok terjadi peningkatan kadar MDA dari sebelum pemberian obat atau 7 hari pra-IKP sampai dengan saat 24 jam pasca-IKP dan kembali turun setelah 48 jam pasca-IKP. Pada perbandingan langsung kadar MDA antara kelompok plasebo dengan kelompok kurkumin, saat sebelum pemberian obat atau 7 hari pra-IKP perbedaan tersebut tidak bermakna ( $p = 0,6$ ), saat 24 jam pasca-IKP tidak bermakna ( $p = 0,7$ ) dan saat 48 jam pasca-IKP juga tidak bermakna ( $p = 0,7$ ).

Tabel 4.7 Kadar MDA Serum Kelompok Kurkumin dan Plasebo pada Tiga Waktu Pengamatan

Kadar MDA (mM)	Kelompok		P
	Plasebo (n = 25)	Kurkumin (n = 25)	
MDA 1	0,27 (0,16–0,49)	0,28 (0,14–0,61)	0,6 <sup>¥</sup>
MDA 2	0,30 (0,15–0,49)	0,29 (0,14–0,59)	0,7 <sup>§</sup>
MDA 3	0,30 (0,14–0,62)	0,22 (0,14–0,87)	0,7 <sup>¥</sup>
<b>Nilai p<sup>§</sup></b>	0,3	0,6	

Data disajikan dalam median (minimal–maksimal)

<sup>¥</sup>Uji Mann-Whitney untuk perbandingan kelompok plasebo vs. kelompok kurkumin

<sup>§</sup>Uji t-tidak berpasangan. Data MDA 2 berdistribusi normal, namun ditampilkan sebagai median (minimal–maksimal) untuk memudahkan interpretasi perubahan MDA dalam kelompok.

<sup>§</sup>Uji Friedman perubahan MDA 1 s/d 3 dalam kelompok penelitian

Perbandingan *within group*:

Kelompok plasebo:

-MDA1 vs. MDA2:  $p = 0,2$

-MDA2 vs. MDA3:  $p = 0,3$

-MDA1 vs. MDA3:  $p = 0,9$

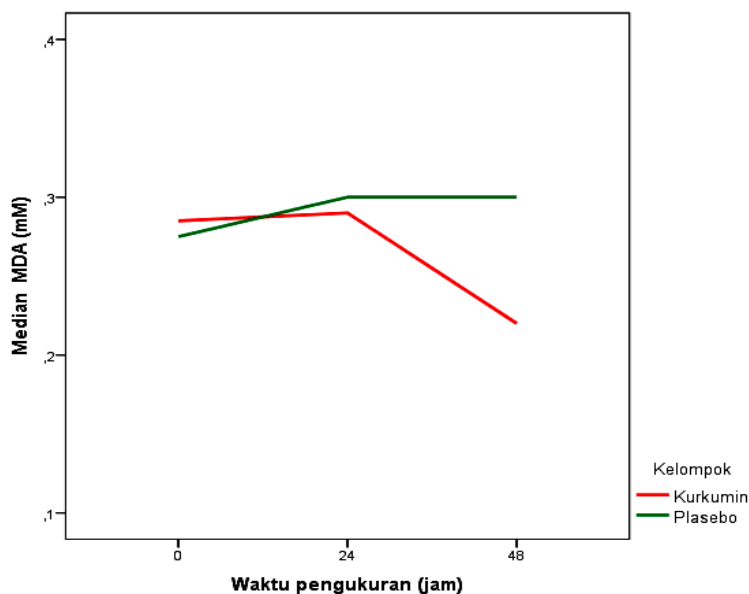
Kelompok kurkumin:

-MDA1 vs. MDA2:  $p = 0,3$

-MDA2 vs. MDA3:  $p = 0,2$

-MDA1 vs. MDA3:  $p = 0,9$

Data pada Tabel 4.7 juga menunjukkan perubahan kadar MDA kelompok plasebo dari saat sebelum pemberian obat atau 7 hari pra-IKP, 24 jam pasca-IKP, dan 48 jam pasca-IKP tidak bermakna ( $p = 0,3$ ), sedangkan pada kelompok kurkumin perubahan tersebut adalah juga tidak bermakna ( $p = 0,6$ ). Perubahan kadar MDA pada kelompok plasebo dan kurkumin ditampilkan pada Gambar 4.3.



Gambar 4.3 Perubahan Kadar MDA pada Tiga Waktu Pengamatan pada Kelompok Plasebo dan Kurkumin.

Tampak pada fase awal dan 48 jam pasca IKP median nilai MDA pada kedua kelompok hampir sama. Pada pengamatan 24 jam pasca-IKP dan 48 jam pasca-IKP, median pada kelompok plasebo menunjukkan peningkatan, sedangkan pada kelompok kurkumin menunjukkan sebaliknya.

Pada Gambar 4.3 tampak pada kedua kelompok saat 24 jam pasca-IKP dijumpai peningkatan kadar MDA. Pada kelompok plasebo tampak terjadi kecenderungan peningkatan yang lebih tinggi dibanding kelompok kurkumin. Selanjutnya saat 48 jam pasca-IKP pada kelompok plasebo tidak terjadi penurunan kadar MDA serum, namun pada kelompok kurkumin terjadi penurunan kadar MDA serum. Pada kelompok plasebo tampak kadar MDA serum saat 24 jam dan 48 jam pasca-IKP masih lebih tinggi dibanding saat sebelum pemberian obat atau 7 hari pra-IKP, sedangkan pada kelompok kurkumin tampak kecenderungan penurunan kadar MDA serum dari saat 24 jam sampai dengan 48 jam pasca-IKP. Pada

kelompok kurkumin kadar MDA setelah 48 jam adalah lebih rendah dibanding saat sebelum pemberian obat atau 7 hari pra-IKP.

Pada kelompok plasebo peningkatan kadar MDA dari saat sebelum pemberian obat atau 7 hari pra-IKP sampai dengan 24 jam pasca-IKP tidak bermakna ( $p = 0,2$ ; uji Wilcoxon), dan juga penurunan dari saat 24 jam sampai dengan 48 jam tidak bermakna ( $p = 0,3$ ; Uji Wilcoxon). Pada kelompok kurkumin peningkatan kadar MDA dari saat sebelum pemberian obat atau 7 hari pra-IKP sampai dengan 24 jam pasca-IKP tidak bermakna ( $p = 0,3$ ; Uji Wilcoxon). Penurunan dari saat 24 jam sampai dengan 48 jam juga tidak bermakna ( $p = 0,2$ ; Uji Wilcoxon).

Pada kelompok kurkumin median perubahan kadar MDA serum dari saat sebelum pemberian obat atau 7 hari pra-IKP sampai dengan 24 jam pasca-IKP ( $\Delta$ MDA-1) adalah  $-0,2$  mM, sedangkan median perubahan kadar MDA serum dari saat 24 jam sampai dengan 48 jam ( $\Delta$ MDA-2) adalah  $+0,03$  mM. Hasil uji statistik menunjukkan pada kelompok kurkumin perbedaan antara  $\Delta$ MDA-1 dengan  $\Delta$ MDA-2 tidak bermakna ( $p = 0,3$ ). Pada kelompok plasebo median perubahan kadar MDA serum dari saat sebelum pemberian obat atau 7 hari pra-IKP sampai dengan 24 jam pasca-IKP ( $\Delta$ MDA-1) adalah  $-0,005$  mM, sedangkan perubahan kadar MDA serum dari saat 24 jam sampai dengan 48 jam ( $\Delta$ MDA-2) adalah  $+0,03$  mM. Hasil uji statistik menunjukkan pada kelompok plasebo perbedaan antara  $\Delta$ MDA-1 dengan  $\Delta$ MDA-2 tidak bermakna ( $p = 0,3$ ). Menurut persentase  $\Delta$ MDA 1–2 terjadi peningkatan 11% kelompok plasebo dan 3% kelompok kurkumin pasca-IKP,  $\Delta$ MDA 2–3 tidak terjadi perubahan kadar MDA kelompok plasebo, sedangkan kelompok kurkumin kadarnya menurun 24%

#### **4.2.4 Kadar GSH serum**

Kadar GSH serum sebelum pemberian obat atau 7 hari pra-IKP (GSH-1), 24 jam pasca-IKP (GSH-2), dan 48 jam pasca-IKP (GSH-3) ditampilkan pada Tabel 4.8. Data pada Tabel 4.8 menunjukkan bahwa pada kelompok plasebo terjadi peningkatan kadar GSH serum dari sebelum pemberian obat atau 7 hari pra-IKP sampai dengan saat 24 jam pasca-IKP dan terus meningkat sampai dengan saat 48 jam pasca-IKP. Pada kelompok kurkumin tampak adanya penurunan kadar GSH serum dari sebelum pemberian obat atau 7 hari pra-IKP sampai dengan saat 24

jam pasca-IKP dan kembali meningkat saat 48 jam pasca-IKP. Pada perbandingan langsung kadar GSH antara kelompok plasebo dengan kelompok kurkumin, saat sebelum pemberian obat atau 7 hari pra-IKP perbedaan tersebut tidak bermakna ( $p = 0,9$ ), saat 24 jam pasca-IKP tidak bermakna ( $p = 0,3$ ) dan saat 48 jam pasca-IKP juga tidak bermakna ( $p = 0,3$ ).

Tabel 4.8 Kadar GSH Serum Kelompok Kurkumin dan Plasebo pada Tiga Waktu Pengamatan

Kadar GSH (mM)	Kelompok		p
	Plasebo (n = 25)	Kurkumin (n = 25)	
GSH-1	164,8 (43,4–328,1)	200,1 (32,2–359,8)	0,9 <sup>§</sup>
GSH-2	176,9 (66,2–583,3)	150,4 (43,1–570,2)	0,3
GSH-3	183,6 (88,1–659,3)	161,9 (27,1–425,9)	0,3
Nilai p <sup>§</sup>	0,1	0,3	

Data disajikan dalam median (minimal–maksimal)

<sup>¥</sup>Uji Mann-Whitney untuk perbandingan kelompok plasebo vs. kelompok kurkumin

<sup>§</sup>Uji t-tidak berpasangan. Data GSH-1 ditampilkan sebagai median (minimal-maksimal untuk memudahkan interpretasi perubahan GSH dalam kelompok.

<sup>§</sup>Uji Friedman perubahan GSH 1 s/d 3 dalam kelompok penelitian

Perbandingan *within group*:

Kelompok plasebo:

-GSH1 vs. GSH2:  $p = 0,1$

-GSH2 vs. GSH3:  $p = 0,7$

-GSH1 vs. GSH3:  $p = 0,3$

Kelompok kurkumin:

- GSH1 vs. GSH2:  $p = 0,4$

- GSH2 vs. GSH3:  $p = 0,7$

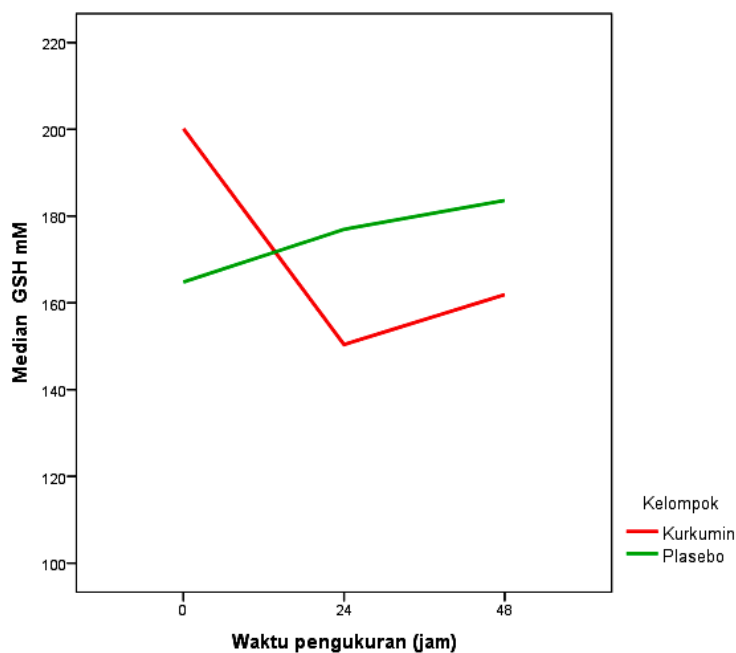
- GSH1 vs. GSH3:  $p = 0,6$

Data pada Tabel 4.8 juga menunjukkan perubahan kadar GSH kelompok plasebo dari saat sebelum pemberian obat atau 7 hari pra-IKP, 24 jam pasca-IKP dan setelah 48 jam pasca-IKP tidak bermakna ( $p = 0,1$ ), juga pada kelompok kurkumin perubahan tersebut juga tidak bermakna ( $p = 0,3$ ). Perubahan kadar GSH pada kelompok plasebo dan kurkumin ditampilkan pada Gambar 4.4.

Pada Gambar 4.4 tampak pada kelompok plasebo adanya kecenderungan peningkatan kadar GSH serum dari sebelum pemberian obat atau 7 hari pra-IKP sampai dengan saat 24 jam pasca-IKP dan cenderung meningkat sampai dengan saat 48 jam pasca-IKP. Pada kelompok kurkumin tampak adanya penurunan GSH dari sebelum pemberian obat atau 7 hari pra-IKP sampai dengan saat 24 jam pasca-IKP dan kembali meningkat saat 48 jam pasca-IKP. Pada kelompok plasebo peningkatan dari kadar GSH dari saat sebelum pemberian obat atau 7 hari pra-IKP



sampai dengan 24 jam pasca-IKP tidak bermakna ( $p = 0,1$ ; uji Wilcoxon). Peningkatan dari saat 24 jam sampai dengan 48 jam adalah juga tidak bermakna ( $p = 0,7$ ; Uji Wilcoxon). Pada kelompok kurkumin penurunan dari kadar GSH dari saat sebelum pemberian obat atau 7 hari pra-IKP sampai dengan 24 jam pasca-IKP tidak bermakna ( $p = 0,4$ ; Uji Wilcoxon). Peningkatan dari saat 24 jam sampai dengan 48 jam juga tidak bermakna ( $p = 0,6$ ; Uji Wilcoxon).



Gambar 4.4 Perubahan Kadar GSH Saat Tiga Waktu Pengamatan pada Kelompok Plasebo dan Kurkumin.

Kelompok kurkumin menunjukkan kadar yang tinggi pada *baseline* dan menurun tajam pada 24 jam pasca-IKP, kemudian meningkat pada 48 jam pasca-IKP. Kelompok plasebo memiliki median yang lebih rendah pada *baseline*, kemudian cenderung meningkat pada 24 jam pasca-IKP dan 48 jam pasca-IKP.

Pada kelompok kurkumin rerata perubahan kadar GSH serum dari saat sebelum pemberian obat atau 7 hari pra-IKP sampai dengan 24 jam pasca-IKP ( $\Delta\text{GSH-1}$ ) adalah  $-11,1 \pm 115,7$  mM, sedangkan rerata perubahan kadar GSH serum dari saat 24 jam sampai dengan 48 jam ( $\Delta\text{GSH-2}$ ) adalah  $5,2 \pm 84,6$  mM. Hasil uji statistik menunjukkan pada kelompok kurkumin perbedaan antara  $\Delta\text{GSH-1}$  dengan  $\Delta\text{GSH-2}$  tidak bermakna ( $p = 0,7$ ). Pada kelompok plasebo rerata perubahan kadar GSH serum dari saat sebelum pemberian obat atau 7 hari pra-IKP sampai dengan 24 jam pasca-IKP ( $\Delta\text{GSH-1}$ ) adalah  $-23,3 \pm 98,93$  mM, sedangkan

perubahan kadar GSH serum dari saat 24 jam sampai dengan 48 jam ( $\Delta$ GSH-2) adalah  $-5,6 \pm 127,47$  mM. Hasil uji statistik menunjukkan pada kelompok plasebo perbedaan antara  $\Delta$ GSH-1 dengan  $\Delta$ GSH-2 tidak bermakna ( $p = 0,1$ ). Menurut persentase  $\Delta$ GSH 1–2 terjadi peningkatan 6% kelompok plasebo sedangkan kelompok kurkumin  $\Delta$ kadar GSH turun 25% pasca-IKP,  $\Delta$ hsCRP 2–3 pasca-IKP peningkatan kadar GSH pada kelompok plasebo 3%, dan kelompok kurkumin 7%.

#### 4.2.5 *Adverse Event* (AE) dan *Serious Adverse Event* (SAE)

Pemantauan *adverse event* (AE) seperti demam, mual, muntah, lesi kulit, hingga *serious adverse event* (SAE) selama satu bulan, melalui anamnesis maupun pemeriksaan fisis yang menyebabkan *drop out* atau kecacatan dan kematian, baik diketahui ataupun tidak diketahui berhubungan dengan pemberian suplementasi kurkumin dilakukan selama penelitian berlangsung dan setiap kejadiannya, tidak ada ditemukan.

## **BAB 5**

### **PEMBAHASAN**

#### **5.1 Pelaksanaan Penelitian**

Jumlah subjek semula yang direkrut berjumlah 54 orang. Akan tetapi, 4 pasien tidak diikutkan ke dalam penelitian karena 2 orang tidak memenuhi kriteria penelitian karena keduanya mengalami gangguan fungsi ginjal (CKD), 1 pasien menolak dilakukan prosedur IKP, dan 1 pasien lainnya berhalangan datang pada saat penjadwalan prosedur IKP. Beberapa kendala yang ditemui pada penelitian ini yaitu:

1. Penelitian ini menggunakan reagen laboratorium khusus untuk menilai aktivitas inflamasi dan antioksidan (CD40L, MDA, dan GSH) yang tidak tersedia di Indonesia. Reagen-reagen ini dipesan dari Amerika dan membutuhkan waktu yang cukup lama karena proses perizinan dan pengiriman.
2. Alat diagnostik IVUS juga dipesan dari Amerika, sehingga dibutuhkan waktu yang lebih lama untuk perizinan dan pengiriman.
3. Tidak semua variabel dependen memiliki data acuan yang adekuat dari penelitian sebelumnya sehingga untuk kisaran sampel GSH belum dapat diprediksi karena data mengenai sifatnya dalam darah masih inadkuat.

Penelitian kurkumin di bidang kardiovaskular pada orang dewasa maupun hewan sudah banyak dilakukan. Namun sejauh ini penelitian kurkumin yang banyak dilakukan terkait sistem kardiovaskular adalah untuk menilai efek kurkumin terhadap profil lipid darah. Penelitian tentang manfaat kurkumin untuk mencegah stress oksidatif dan inflamasi pasca tindakan IKP pada pasien dewasa penyakit jantung koroner stabil belum pernah dilaporkan sebelumnya.

Proses perekrutan pasien tidak dijumpai kendala karena angka kejadian PJK masih cukup tinggi di Indonesia.<sup>6</sup> Pada penelitian ini IVUS dilakukan untuk menilai derajat stenosis dan panjang lesi yang lebih akurat.

## 5.2 Karakteristik Pasien PJK Stabil

Pasien penyakit jantung koroner stabil mempunyai gejala klinis stabil, dapat bermanifestasi angina akan tetapi dapat juga bermanifestasi iskemia atau keduanya. Akan tetapi PJK Stabil juga dapat tanpa disertai gejala nyeri dada kiri. Jika bermanifestasi klinis sebagai angina, terdapat gejala nyeri dada kiri, dada seperti tertekan, dada seperti terbakar, menjalar ke bahu, leher, rahang, epigastrium, dan lengan, lamanya < 15 menit, hilang dengan istirahat dan pemberian nitrat.<sup>173,174</sup>

Di Indonesia, PJK merupakan penyebab penyakit jantung terbanyak dengan prevalensi 1,5% dari populasi.<sup>3-6</sup> Kelompok usia yang tertinggi mengalami PJK adalah kelompok 65–74 tahun.<sup>6</sup> Selain itu, PJK lebih banyak ditemukan pada perempuan dibanding laki-laki.

Karakteristik demografis seperti usia tidak berbeda pada kedua kelompok plasebo dan kurkumin. Demografi rerata usia subjek PJK (60–68 tahun) pada penelitian ini sedikit lebih rendah dibanding rerata usia pada populasi di Indonesia. Faktor risiko dislipidemia dan hipertensi tidak berbeda pada kedua kelompok, indeks massa tubuh (IMT) pada kedua kelompok tidak berbeda, namun faktor risiko merokok pada kelompok kurkumin lebih tinggi dibandingkan plasebo, hal itu mungkin disebabkan karena susahnya menghentikan kebiasaan merokok.

Pada penelitian ini tidak ada peserta penelitian yang pernah dilakukan CABG. Yang sudah pernah dilakukan IKP sebelumnya lebih banyak pada kelompok kurkumin dibandingkan dengan plasebo, dan satu orang pernah mengalami TIA pada kelompok kurkumin, akan tetapi hal itu tidak berbeda bermakna secara statistik. Data laboratorium seperti kolesterol total, kolesterol LDL, kolesterol HDL dan trigliserida juga tidak berbeda pada kedua kelompok plasebo dan kurkumin. eGFR dan HbA1c juga tidak berbeda pada kedua kelompok plasebo dan kurkumin.

Saat ini tingkat keberhasilan IKP sangat tinggi terutama pada lesi kelas I, IIa, dan IIb. Dengan kemajuan teknologi kedokteran di bidang IKP, angka keberhasilan pemasangan *stent* pada lesi kelas III juga cukup tinggi, mencapai 90–95%.<sup>158, 159</sup>

Pada studi ini tidak ditemukan adanya komplikasi maupun kematian pasca prosedur IKP.

Pada penelitian ini, lesi yang terbanyak ditemukan pada Left Anterior Descending (LAD) kemudian RCA dan LCX. Hal itu sesuai dengan penelitian Azar dkk dan Kastrati dkk. bahwa lesi yang paling banyak ditemukan pada LAD.<sup>159, 160</sup> Setelah dilakukan pemeriksaan dengan IVUS ternyata lesi pada kelompok plasebo dan kurkumin tidak berbeda baik stenosis, ukuran MLA, MVA dan panjang lesi. Juga jenis balon, waktu inflasi dan panjang stent tidak berbeda bermakna. Maka dapat disimpulkan kemungkinan terjadinya inflamasi dan stres oksidatif juga setara.

Pada penelitian ini dilakukan pemeriksaan pembuluh darah dengan menggunakan *Intravascular Ultrasound*, ditemukan bahwa lesi pada kedua kelompok tidak berbeda bermakna, baik lokasi, derajat stenosis, ukuran pembuluh darah, panjang lesi dan kalsifikasi, maka bila dilakukan IKP tingkat inflamasi yang terjadi juga diharapkan sama.

### **5.3 Aspek Keamanan Pemberian Kurkumin pada Subjek Penelitian**

Pemberian kurkumin pada model hewan percobaan besar maupun kecil dilaporkan relatif aman. Akan tetapi, jumlah studi sistematis terkait efek farmakologi dan toksikologi kurkumin pada manusia terbatas.<sup>132, 161, 162</sup> Toksisitas minimal pernah dilaporkan pada dosis hingga 12.000 mg pada studi manusia.<sup>161-163</sup> Hingga saat ini, belum ada yang menyatakan batasan maksimal dosis kurkumin yang dapat ditoleransi manusia.

Pada penelitian ini, setelah dilakukan pemantauan selama sebulan, tidak ditemukan adanya efek samping pemberian kurkumin/plasebo seperti mual, muntah, kembung, gejala lainnya segera setelah makan dan kematian. Semua pasien meminum kurkumin/plasebo sebelum dilakukan prosedur IKP selama 7 hari pra-IKP hingga 2 hari pasca-IKP. Hal itu sesuai dengan penelitian sebelumnya oleh Idrus Alwi<sup>154</sup> tidak ditemukan adanya *adverse event* (AE) dan *serious adverse event* (SAE) selama dua bulan pemantauan.

Sejauh pengetahuan peneliti, pemberian kurkumin untuk mengurangi respons inflamasi dan stres oksidatif pada pasien PJK stabil yang menjalani prosedur

IKP, baru pertama kali dilakukan. Pada penelitian ini pemberian dosis 3 x 15 mg per hari disesuaikan dengan dosis paling rendah yang pernah diberikan pada orang dewasa dan dapat menghasilkan efek penekanan respons inflamasi, sedangkan dosis minimal kurkumin untuk menekan stres oksidatif belum pernah dilaporkan. Kurkumin menunjukkan kapasitas sebagai penangkap SOR pada saliva terlihat pada dosis 80 mg/hari selama 4 minggu.<sup>147</sup>

## 5.4 Efek Antiinflamasi Kurkumin

### 5.4.1 Terhadap Kadar Serum hsCRP

Pada penelitian ini, pasca-IKP kelompok plasebo maupun kelompok kurkumin dijumpai adanya peningkatan kadar hsCRP serum dan selanjutnya terjadi penurunan kadar hsCRP secara bermakna. Tindakan IKP pada kelompok plasebo lesi koroner sesuai dengan kriteria inklusi, dilakukan pradilatasi, pemasangan stent menggunakan *drug eluting* stent, diameter 3,0 dan diinflasi sampai tekanan 14 atm (12–16 atm). Pada 0–24 jam pasca-IKP terjadi peningkatan kadar hsCRP dan setelah 24–48 jam mulai menurun kembali, tetapi  $\Delta$  hsCRP1–3 tidak berbeda bermakna secara statistik, kemungkinan pasien mengkonsumsi atorvastatin.

Pada kelompok kurkumin ukuran diameter stent 2,75 dan diinflasi sampai tekanan 16 atm (10–16 atm). Pada 0–24 jam pasca-IKP kadar hsCRP meningkat lebih tinggi dari kelompok plasebo, tetapi fase 24–48 jam menurun lebih rendah dari plasebo walaupun hal tersebut tidak bermakna. Dalam hal ini, walaupun teknik dan kesulitan sama antara kedua kelompok akan tetapi pada kelompok kurkumin  $\Delta$  hsCRP1–3 bermakna dibandingkan kelompok plasebo. Secara statistik tidak ada perbedaan bermakna mengenai tindakan IKP antara kelompok plasebo dan kelompok kurkumin. Pada kelompok plasebo, walaupun saat 24–48 jam terjadi penurunan kadar hsCRP serum, namun kadarnya masih lebih tinggi dibanding *baseline*. Pada kelompok kurkumin terjadi penurunan hsCRP yang lebih besar dibanding kelompok plasebo. Pada kelompok kurkumin kadar hsCRP serum lebih rendah dibanding *baseline*.

Peningkatan hsCRP pada kedua kelompok penelitian diduga disebabkan oleh tindakan IKP yang menstimulasi terbentuknya SOR akibat perangsangan pada endotel maupun karena proses iskemia-reperfusi. SOR selanjutnya akan memicu

pembentukan senyawa-senyawa proinflamasi termasuk hsCRP oleh sel mononuklear dan limfosit T. Hasil penelitian sebelumnya oleh Tsimikas dkk.<sup>164</sup> menunjukkan tindakan IKP meningkatkan kadar LDL-teroksidasi (Ox-LDL). Ox-LDL merupakan molekul yang bersifat imunogen yang secara langsung maupun tidak langsung dapat memicu pembentukan molekul-molekul proinflamasi. Penelitian yang dilakukan oleh M. Gottsauner-Wolf dkk. juga menunjukkan adanya peningkatan hsCRP pasca-IKP, hal itu berkaitan dengan kejadian *instent restenosis* setelah 6 bulan.<sup>165</sup>

Pada penelitian ini baik kelompok plasebo maupun kurkumin terjadi penurunan kadar hsCRP saat 24–48 jam pasca-IKP, namun penurunan pada kelompok kurkumin lebih besar dibanding kelompok plasebo. Hal itu disebabkan pada kedua kelompok telah mendapatkan terapi atorvastatin yang diketahui mempunyai efek antiinflamasi dan antioksidan. Hasil penelitian sejalan dengan penelitian Jiang dkk.<sup>166</sup> pada pasien pasca-IKP yang mendapat rosuvastatin. Pemberian Rosuvastatin menyebabkan penurunan hsCRP dan MDA yang diukur saat hari ke-3 pasca-IKP.

Dari hasil penelitian tersebut dapat diketahui pemberian kurkumin memperkuat efek antiinflamasi dan antioksidan simvastatin dan atorvastatin. Hasil penelitian sebelumnya oleh Mirzabeigi, dkk.<sup>167</sup> menunjukkan kurkumin dapat menghambat oksidasi LDL sehingga menurunkan pembentukan SOR yang secara tidak langsung menurunkan kadar hsCRP.

Efek kurkumin terhadap respons metabolik dan respons inflamasi pada sindrom koroner akut (SKA) juga sudah pernah diteliti oleh Alwi<sup>152</sup> Penelitian tersebut menunjukkan bahwa pemberian kurkumin dosis rendah (3 x 15 mg) menunjukkan delta penurunan hsCRP secara bermakna setelah satu minggu dalam bulan pertama pada penderita SKA.

#### 5.4.2 Terhadap Kadar sCD40L Serum

Pada penelitian ini pada kedua kelompok dijumpai adanya peningkatan kadar sCD40L saat 24 jam pasca-IKP dan kembali menurun saat 48 jam pasca-IKP. sCD40L merupakan protein anggota dari *superfamily* Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ .

sCD40L diekspresikan oleh limfosit T yang teraktivasi. sCD40 akan mengaktivasi sel endotel yang selanjutnya memicu pembentukan SOR, kemokin dan sitokin proinflamasi serta peningkatan ekspresi molekul adhesi seperti E-selektin, ICAM-1 dan VCAM-1. Reaksi inflamasi pada sel endotel akan memicu aktivasi leukosit ke daerah lesi dan akan memicu restenosis melalui proses aterosclerosis.

Hasil penelitian sebelumnya oleh Li dkk.<sup>168</sup> menunjukkan kurkumin dapat memperbaiki permeabilitas arteri koroner yang mengalami aterosclerosis. Peningkatan permeabilitas ini akan menghambat deposisi lipid dan infiltrasi sel inflamasi pada daerah lesi serta menunda pembentukan plak aterosclerosis. Hasil penelitian Li, dkk. juga menjumpai pemberian kurkumin dapat mencegah terjadinya kerusakan endotel akibat proses iskemia-reperfusion melalui penghambatan MMP-9. MMP-9 disintesis oleh berbagai sel matriks dan makrofag. MMP-9 berperan dalam degradasi matriks ekstraselular. Pada penelitian Li juga dijumpai kurkumin menurunkan kadar TNF- $\alpha$  dan CRP. Berdasarkan hal tersebut dapat diketahui kurkumin memiliki manfaat dalam mencegah terjadinya kerusakan endotel akibat proses IKP dan bermanfaat untuk mencegah proses re-stenosis.

## **5.5 Efek Antioksidan Kurkumin**

### **5.5.1 Terhadap Kadar MDA Serum**

MDA merupakan produk peroksidasi lipid hasil pemecahan *polyunsaturated fatty acid* (PUFA) yang terdapat pada membran endotel oleh spesies oksigen reaktif (SOR). Produksi MDA dapat terjadi secara enzimatis maupun non-enzimatis. Pembentukan MDA secara enzimatis merupakan proses alami yang terjadi selama pembentukan tromboksan A<sub>2</sub>. Pembentukan MDA secara non enzimatis terjadi pada proses peroksidasi lipid. PUFA dan asam arakidonat oleh SOR akan diubah menjadi endoperoksida monosiklik dan bisiklik yang selanjutnya diubah menjadi MDA. Selain merupakan produk proses peroksidasi lipid, MDA juga merupakan molekul yang sangat reaktif dan bersifat toksik yang dapat memicu kematian sel.

Peningkatan MDA tidak hanya ditemukan pada PJK, namun juga pasca prosedur IKP akibat proses cedera iskemia-reperfusion. Cedera iskemia reperfusion memicu



terbentuknya SOR, yang mengakibatkan terbentuknya peroksidasi lipid. Berdasarkan hal tersebut kadar MDA dapat digunakan untuk menilai stress oksidatif yang disebabkan oleh cedera iskemia-reperfusi.<sup>169</sup>

Studi sebelumnya oleh Robert dkk.<sup>170</sup> melibatkan 10 pasien PJK stabil yang akan dilakukan prosedur IKP. Studi tersebut membandingkan kadar MDA *baseline* (sebelum inflasi balon) dengan sesaat setelah deflasi balon (waktu oklusi balon 60 detik) dan 60 detik setelah deflasi balon. Peningkatan kadar MDA yang bermakna terjadi sesaat setelah deflasi dan kembali ke *baseline* setelah 60 detik pasca deflasi. Hasil penelitian sebelumnya oleh Jiang dkk.<sup>166</sup> pada 120 pasien yang mendapatkan tindakan IKP, pada kelompok yang mendapatkan rosuvastatin (n = 55) dan kontrol/tanpa statin (n = 65), pada kedua kelompok dijumpai adanya peningkatan kadar MDA 2 jam pasca tindakan IKP dan selanjutnya menurun sampai dengan minggu ke-4 pasca-IKP.

Pada penelitian ini, peningkatan kadar MDA saat 0–24 jam pasca-IKP dijumpai pada kelompok plasebo, dan MDA terus menetap lebih tinggi dibanding *baseline* sampai dengan saat 24–48 jam pasca-IKP. Pada kelompok kurkumin, saat 0–24 jam pasca-IKP terjadi peningkatan MDA yang lebih rendah dibanding kelompok plasebo, dan saat 24–48 jam pasca-IKP terjadi penurunan kadar MDA sampai dengan nilai yang lebih rendah dibanding *baseline*. Penurunan kadar MDA pada kelompok kurkumin kemungkinan disebabkan kurkumin memiliki aktivitas antioksidan yang dapat secara efektif mengambil SOR dan menghambat peroksidasi lipid.

Kurkumin memiliki struktur konjugasi yang meliputi 2 fenol metoksilasi dan 1  $\beta$ -diketon. Komponen fenol metoksilasi bertindak sebagai donor atom hidrogen, sedangkan komponen  $\beta$ -diketon bersifat donor elektron. Kedua komponen tersebut berperan dalam memotong reaksi berantai pembentukan SOR. Kurkumin memiliki gugus oksigen yang lebih banyak dibanding  $\alpha$ -tokoferol, sehingga kurkumin lebih mudah masuk ke dalam sel untuk menghambat produksi SOR.

Perubahan kadar MDA serum dari saat *baseline*, 0–24 jam, dan saat 24–48 jam pasca-IKP tidak terlepas dari dinamika perubahan kadar GSH serum. Seperti yang

telah disebutkan sebelumnya, kadar GSH saat 0–24 jam pasca-IKP pada kelompok kurkumin menurun lalu meningkat kembali setelah 24–48 jam.

Pada penelitian ini dijumpai kecenderungan penurunan yang lebih besar pada kelompok kurkumin, walaupun secara statistik perbedaan ini tidak bermakna. Hal ini diduga disebabkan oleh karena semua pasien pada penelitian ini mendapat terapi atorvastatin dalam jangka waktu lama. Oleh karena itu, diduga aktivitas peroksidasi lipid pada pada subjek sudah ditekan oleh terapi ini sehingga tidak memberikan perubahan bermakna pada kadar MDA pasca-IKP.

Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan pemberian statin terbukti dapat mengurangi aktivitas peroksidasi lipid pada manusia.<sup>171</sup> Penelitian oleh Pytel dkk.<sup>172</sup> mempelajari efek atorvastatin terhadap kadar konsentrasi MDA dalam serum. Studi ini melibatkan 12 subjek yang diberikan atorvastatin dengan dosis 40 mg/hari. Kadar MDA setelah 1 dan 6 bulan terapi diperiksa dan dibandingkan dengan kadar MDA sebelum terapi, dijumpai adanya penurunan kadar MDA yang bermakna setelah pemberian 1 bulan ( $p < 0,05$ ) dan 6 bulan ( $p < 0,01$ ). Hal yang sama juga dijumpai pada penelitian Jiang dkk.<sup>166</sup> yang melaporkan terjadinya penurunan kadar MDA yang bermakna 1 minggu ( $p < 0,05$ ) dan 4 minggu pasca PCI ( $p < 0,05$ ) pada kelompok yang mendapat rosuvastatin.

### **5.5.2 Terhadap Kadar GSH serum**

Stres oksidatif merupakan gangguan keseimbangan pro- dan antioksidan yang berpotensi mengakibatkan kerusakan jaringan.<sup>173</sup> Selama prosedur IKP berlangsung, terdapat episode singkat iskemik miokard ketika balon diinflasi. Hal itu mencetuskan stres oksidatif pada jaringan endotel.<sup>170, 174, 175</sup> Penilaian stres oksidatif secara langsung sangat sulit karena radikal bebas sangat reaktif dan memiliki waktu paruh yang sangat singkat. Namun, secara invitro, stres oksidatif dapat diukur dari molekul antioksidan endogen yang salah satunya adalah GSH. GSH dalam serum dapat menunjukkan adanya aktivitas pertahanan endogen.<sup>25</sup>

Penelitian oleh Sreejayan dan Rao menunjukkan kurkumin dapat menekan proses stres oksidatif melalui eliminasi SOR.<sup>30</sup> Peran kurkumin dalam eliminasi radikal bebas tidak hanya melalui efeknya sebagai antioksidan secara langsung, namun

juga meningkatkan pertahanan intraselular sel terhadap oksidan. GSH merupakan senyawa yang terlarut dalam sitoplasma dan nukleoplasma sel yang berperan dalam pertahanan sel terhadap antioksidan. GSH dalam sel berperan dalam perubahan NADPH menjadi  $\text{NADP}^+$ . NADPH memberikan satu ion hidrogen untuk menetralkan radikal oksigen dan radikal OH yang berasal dari reaksi Fenton dan Haber-Weise untuk diubah menjadi  $\text{H}_2\text{O}$  yang tidak berbahaya bagi sel. Selain itu GSH bersama katalase juga berperan untuk mengubah  $\text{H}_2\text{O}_2$  menjadi  $\text{H}_2\text{O}$ .  $\text{H}_2\text{O}_2$  merupakan molekul terbentuk dari SOR yang dikatalisis enzim *superoxide dismutase* (SOD) saat terjadinya trauma iskemia-reperfusi. Molekul  $\text{H}_2\text{O}_2$  bersifat reaktif dan dalam reaksi Fenton akan diubah menjadi OH radikal yang saat reaktif terhadap dinding sel yang memicu terjadi peroksidasi lipid.

Pada penelitian ini pemberian kurkumin ditujukan untuk menghambat proses inflamasi dan sebagai antioksidan. Pada kondisi stress oksidatif dapat terjadi penurunan kadar GSH yang dapat disebabkan peningkatan pemakaian atau karena sintesis yang terganggu.

Pada fase 0–24 jam pasca-IKP, terjadi penurunan kadar GSH serum pada kelompok kurkumin, sedangkan kelompok plasebo meningkat. Hal ini diduga karena adanya peningkatan penggunaan GSH akibat peningkatan produksi SOR yang diinduksi oleh IKP. Akan tetapi, 24–48 jam pasca-IKP pada kelompok kurkumin terjadi peningkatan kadar GSH. Hal tersebut menunjukkan peran kurkumin sebagai antioksidan secara langsung dan induksi produksi GSH. Pada fase 24–48 jam pasca-IKP ada kemungkinan kurkumin dipakai untuk meredakan stres oksidatif bersama GSH (Gambar 4.3 dan 4.4). Pada saat reperfusi, MDA tidak meningkat terlalu tinggi akibat IKP dan GSH menurun. Kemungkinan MDA tidak meningkat disebabkan adanya gabungan kurkumin dan GSH digunakan untuk meredakan stres oksidatif pasca-IKP, kemudian setelah 24–48 jam pasca-IKP kurkumin dipakai terlebih dahulu untuk menekan stress oksidatif tapi GSH tetap dipertahankan sehingga kadar GSH meningkat di dalam darah. Hal itu berbeda dengan hasil penelitian sebelumnya oleh Srivastava dkk.<sup>148</sup> yang menjumpai

bahwa pemberian kurkumin dapat meningkatkan kadar GSH dan menurunkan MDA sebelum dilakukannya ligasi arteri koroner desendens kiri.

Penelitian oleh DiSilvestro dkk.<sup>147</sup> menunjukkan adanya peningkatan bermakna aktivitas pengambilan radikal bebas di saliva pada 19 subjek dewasa yang diberikan 80 mg kurkumin perhari selama 4 minggu. Oleh sebab itu, pada studi ini dipikirkan bahwa dosis dan durasi kurkumin yang diberikan tidak sebanyak dan selama penelitian lain, sehingga efek antioksidan kurkumin yang dihasilkan kurang nyata.

## BAB 6

### RANGKUMAN HASIL PENELITIAN, SIMPULAN, DAN SARAN

#### 6.1 Rangkuman Hasil Penelitian

Rangkuman hasil penelitian khususnya tentang pengujian hipotesis adalah sebagai berikut:

1. Hipotesis mayor: Pemberian suplementasi kurkumin per oral pada pasien PJK stabil dapat menurunkan respons inflamasi (hsCRP dan sCD40L) dan stres oksidatif (MDA dan GSH) pasca-IKP. Pada penelitian ini dijumpai pemberian kurkumin dapat menurunkan parameter inflamasi yaitu hsCRP dan sCD40L serum secara bermakna yang dinilai dari saat sebelum pemberian obat atau 7 hari pra-IKP sampai dengan 48 jam pasca-IKP. Selanjutnya pada penelitian ini juga dijumpai pemberian kurkumin dapat menurunkan parameter stress oksidatif yaitu kadar MDA serum dan meningkatkan kadar GSH serum, namun hasil uji statistik menunjukkan penurunan kadar MDA serta peningkatan kadar GSH dari saat sebelum pemberian obat atau 7 hari pra-IKP sampai dengan 48 jam pasca-IKP tidak bermakna.

Berdasarkan hal tersebut dapat dibuktikan pemberian kurkumin terbukti dapat menurunkan parameter inflamasi namun belum terbukti dapat menurunkan stress oksidatif yaitu MDA dan belum terbukti dapat meningkatkan antioksidan internal tubuh yaitu GSH.

2. Hipotesis minor pertama: Pemberian kurkumin per oral dapat menghambat kenaikan kadar hsCRP serum saat 24 dan 48 jam pasca-IKP. Pada penelitian ini dijumpai pemberian kurkumin per oral pada pasien PJK stabil menghambat peningkatan kadar hsCRP 24 jam pasca-IKP ditolak, sedangkan kadar hsCRP 48 jam pasca-IKP diterima.
3. Hipotesis minor kedua: Pemberian kurkumin per oral dapat menghambat kenaikan kadar sCD40L serum saat 24 dan 48 jam pasca-IKP. Pada penelitian

ini dijumpai pemberian kurkumin per oral pada pasien PJK stabil menghambat peningkatan kadar sCD40L 24 jam ditolak, sedangkan kadar sCD40L 48 jam pasca-IKP diterima.

4. Hipotesis minor Tiga: Pemberian kurkumin per oral dapat menghambat kenaikan kadar MDA serum saat 24 dan 48 jam pasca-IKP. Pada penelitian pemberian kurkumin per oral dapat menghambat kenaikan kadar MDA serum saat 24 jam dan 48 jam pasca-IKP ditolak.
5. Hipotesis minor keempat: Pemberian kurkumin per oral dapat meningkatkan kadar GSH serum saat 24 dan 48 jam pasca-IKP. Pada penelitian pemberian kurkumin per oral dapat meningkatkan kadar GSH serum saat 24 dan 48 jam pasca-IKP ditolak.
6. Hipotesis minor kelima: Pemberian kurkumin per oral dapat menghambat kenaikan kadar hsCRP 24 dan 48 jam pasca-IKP dibandingkan plasebo. Pada penelitian ini tidak adanya perbedaan bermakna pemberian kurkumin dapat menghambat kenaikan kadar hsCRP 24 dan 48 jam pasca-IKP dibanding plasebo. Berdasarkan hal itu, pemberian suplementasi kurkumin per oral dapat menghambat kenaikan kadar hsCRP 24 dan 48 jam pasca-IKP dibandingkan plasebo ditolak.
7. Hipotesis minor keenam: Pemberian kurkumin per oral dapat menghambat kenaikan kadar sCD40L 24 dan 48 jam pasca-IKP dibandingkan plasebo. Pada penelitian ini tidak adanya perbedaan bermakna pemberian kurkumin dapat menghambat kadar 24 dan 48 jam pasca-IKP dibanding plasebo. Berdasarkan hal itu pemberian suplementasi kurkumin per oral dapat menghambat kenaikan kadar sCD40L 24 dan 48 jam pasca-IKP dibandingkan plasebo ditolak.
8. Hipotesis minor ketujuh: Pemberian kurkumin per oral dapat menghambat kenaikan kadar MDA 24 dan 48 jam pasca-IKP dibandingkan plasebo. Pada penelitian ini tidak ada perbedaan bermakna suplementasi kurkumin dapat menghambat kadar MDA 24 dan 48 jam pasca-IKP dibanding plasebo. Berdasarkan hal itu Pemberian suplementasi kurkumin per oral dapat

menghambat kenaikan kadar MDA 24 dan 48 jam pasca-IKP dibandingkan plasebo ditolak.

9. Hipotesis minor kedelapan: Pemberian kurkumin per oral dapat meningkatkan kadar GSH 24 dan 48 jam pasca-IKP dibandingkan plasebo. Pada penelitian ini tidak adanya perbedaan bermakna suplementasi kurkumin dapat meningkatkan kadar GSH 24 dan 48 jam pasca-IKP dibanding plasebo. Berdasarkan hal itu pemberian suplementasi kurkumin per oral dapat meningkatkan kadar GSH 24 dan 48 jam pasca-IKP dibandingkan plasebo ditolak.

Selain hal tersebut tindakan IKP menyebabkan peningkatan parameter inflamasi yaitu hsCRP dan sCD40L serta meningkatkan parameter stress oksidatif yaitu MDA serum. Pemberian kurkumin tampak menekan produksi MDA, ada kemungkinan kurkumin dipakai untuk menekan stres oksidatif tapi GSH dipertahankan. Hal ini ditandai dengan hanya terjadi peningkatan ringan kadar MDA serum namun terjadi penurunan kadar GSH serum. Pada kelompok plasebo tampak adanya kecenderungan peningkatan MDA serum dan GSH serum yang dapat diartikan terjadi peningkatan stress oksidatif yang tidak dikompensasi dengan penggunaan antioksidan internal yaitu GSH.

## **6.2 Simpulan**

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan:

1. Pemberian kurkumin dapat menghambat respons inflamasi pasca-IKP dan cenderung menghambat pembentukan parameter stress oksidatif yaitu MDA serum melalui mekanisme peningkatan penggunaan antioksidan internal yaitu GSH serum
2. Pemberian kurkumin tidak terbukti menurunkan kadar hsCRP 24 jam pasca-IKP, sedangkan pemberian kurkumin terbukti menurunkan kadar hsCRP 48 jam pasca-IKP.
3. Pemberian kurkumin tidak terbukti menurunkan kadar sCD40L 24 jam pasca-IKP, sedangkan pemberian kurkumin terbukti menurunkan kadar sCD40L 48 jam pasca-IKP.

4. Pemberian kurkumin tidak terbukti menurunkan kadar MDA serum 24 dan 48 jam pasca-IKP.
5. Pemberian kurkumin cenderung menurunkan kadar GSH serum 24 jam pasca-IKP, sedangkan Pemberian kurkumin cenderung meningkatkan kadar GSH serum 48 jam pasca-IKP.
6. Pemberian kurkumin mempunyai trend menghambat kenaikan kadar hsCRP 24 dan 48 jam pasca-IKP dibandingkan plasebo.
7. Pemberian kurkumin mempunyai trend menghambat kenaikan kadar sCD40L 24 dan 48 jam pasca-IKP dibandingkan plasebo.
8. Pemberian kurkumin mempunyai trend menghambat kenaikan kadar MDA 24 dan 48 jam pasca-IKP dibandingkan plasebo.
9. Pemberian kurkumin mempunya trend meningkatkan kadar GSH 48 jam pasca-IKP dibandingkan plasebo.

### **6.3 Saran**

1. Pada penelitian ini tampak adanya peningkatan respons inflamasi dan stress oksidatif pada waktu 0–24 jam pasca-IKP. Berdasarkan hal tersebut perlu dilakukan tindakan penghambatan respons inflamasi dan stress oksidatif yang dilakukan sebelum tindakan IKP maupun setelah tindakan IKP.
2. Pemberian kurkumin dosis rendah dapat dipertimbangkan untuk menurunkan respons inflamasi dan stress oksidatif pasca-IKP.
3. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan waktu evaluasi yang lebih lama untuk menilai manfaat pemberian kurkumin dosis rendah terhadap keluaran IKP khususnya angka kejadian re-stenosis



## RINGKASAN

### LATAR BELAKANG

Penyakit kardiovaskular masih menjadi masalah kesehatan utama di dunia. Tahun 2009, angka mortalitas akibat penyakit kardiovaskular di Amerika Serikat mencapai 236,1/100.000 penduduk. Angka ini turun 32,7% dibandingkan tahun 1999, namun penyakit kardiovaskular tetap menyebabkan 32,3% angka kematian di Amerika Serikat. Menurut *World Health Organization* (WHO) 2009, lebih dari 80% kematian di dunia akibat penyakit kardiovaskular terjadi di negara dengan penghasilan rendah dan menengah. Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) di Indonesia menunjukkan peningkatan angka mortalitas akibat penyakit kardiovaskular, dalam satu dekade angka tersebut meningkat hingga lebih dari 1,5 kali lipat. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013 menunjukkan bahwa penyakit jantung koroner (PJK) menempati urutan pertama penyakit jantung terbanyak dengan prevalensi 1,5% dari total populasi.

Terjadinya PJK dimulai dari proses aterosklerosis yang ditandai dengan penimbunan kolesterol dan akumulasi sel otot polos (*smooth muscle cells* atau SMCs) pada pembuluh darah. Tidak hanya itu, stres oksidatif yang memengaruhi lipoprotein, dinding sel, dan membran subselular juga berperan penting pada proses inflamasi kronik dalam pembentukan aterosklerosis

*Percutaneous coronary intervention* (PCI)/*percutaneous transluminal coronary angioplasty* (PTCA) disebut juga intervensi koroner perkutan (IKP) merupakan prosedur revaskularisasi pilihan untuk PJK saat ini, dengan angka keberhasilan yang tinggi, mencapai 90–95%, namun angka kejadian re-stenosis pasca-IKP masih tetap tinggi. Hal ini disebabkan peningkatan reaksi inflamasi dan stres oksidatif pasca-IKP, walaupun sebelum prosedur IKP pasien sudah mendapat pengobatan standar seperti klopidogrel, aspirin dan statin.

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa kurkumin dapat menekan reaksi inflamasi dan stress oksidatif. Penelitian yang dilakukan Jain dkk. menunjukkan

suplementasi pada tikus mampu menurunkan nilai IL-6, IL-8, MCxP-1, dan TNF- $\alpha$ . Penelitian lain menunjukkan kurkumin dapat menekan proses stres oksidatif melalui eliminasi SOR. Berdasarkan hal itu, peneliti ingin melihat apakah dengan menambahkan kurkumin sebagai antiinflamasi dan antioksidan pada terapi standar dapat lebih menekan reaksi inflamasi dan stress oksidatif yang terjadi pasca-IKP.

### **PERTANYAAN PENELITIAN**

Apakah pemberian suplementasi kurkumin per oral pra-IKP, 24 dan 48 jam pasca-IKP, pada pasien PJK stabil dapat menghambat respons inflamasi dan stres oksidatif pasca-IKP.

### **MANFAAT PENELITIAN**

Dengan mengetahui/mengerti respons inflamasi dan stres oksidatif pasca-IKP, di dalam praktek klinis dapat diberikan intervensi yang dapat mengurangi respons inflamasi dan stres oksidatif, sehingga dapat mengoptimalkan tindakan IKP. Selain itu bila kurkumin terbukti dapat menekan respons inflamasi, maka kurkumin dapat dipertimbangkan untuk dipakai menekan angka kejadian restenosis pasca-IKP.

### **METODE PENELITIAN**

Penelitian ini merupakan penelitian multisenter, acak, tersamar ganda. Protokol penelitian telah disetujui Komite Etik FK-UI. Kriteria inklusi adalah pasien dewasa PJK stabil yang dilakukan IKP dengan karakteristik lesi koroner : stenosis > 70%, panjang lesi 18–38 mm, Sudut 45–60<sup>0</sup>, tanpa kalsifikasi sampai kalsifikasi sedang. Kriteria eksklusi pasien-pasien PJK stabil dengan riwayat infark miokardium/angina pectoris tidak stabil dalam tiga bulan terakhir, oklusi total pada pemeriksaan angiografi, *left bundle branch block* (LBBB) baru, penggunaan steroid/immunosupresan, dan pasien yang memiliki penyakit yang dapat meningkatkan parameter inflamasi dan radikal bebas seperti: infeksi baik akut maupun kronik, riwayat penyakit autoimun, keganasan, hipertiroidisme, dan kelainan ginjal baik akut maupun kronik.

Pengambilan spesimen darah untuk petanda inflamasi dan stres oksidatif dilakukan sebanyak 3 kali, yaitu saat periode 7 hari pra-IKP, 24 dan 48 jam pasca-IKP. Spesimen darah yang terakhir ini diambil saat pasien sudah di ruang ICCU.

Penilaian terhadap randomisasi penelitian berdasarkan kesamaan nilai rerata karakteristik antar kelompok perlakuan. Uji yang digunakan pada data kontinu adalah uji-t independen, bila data dengan distribusi normal. Jika distribusi data tidak normal, digunakan uji non-parametrik yaitu uji Mann-Whitney. Untuk penilaian perbedaan rerata pada tiap kelompok berdasarkan waktu pengambilan sampel menggunakan uji GLM.

## **HASIL PENELITIAN**

Terdapat 50 pasien PJK stabil yang ikut dalam penelitian dengan rentang usia antara 60–68 tahun. Sebanyak 25 orang di antaranya termasuk ke dalam kelompok kurkumin dan 25 orang lainnya termasuk ke dalam kelompok plasebo. Karakteristik subjek pada kedua kelompok hampir sama, besar balon, besar stent dan panjang stent.

Pemberian kurkumin dengan dosis 45 mg/hari selama 7 hari, kadar hsCRP pada kelompok kurkumin, saat 48 jam pasca-IKP lebih rendah dibanding sebelum pemberian obat atau 7 hari pra-IKP. Kecenderungan penurunan kadar hsCRP dari saat 24 jam sampai dengan 48 jam pasca-IKP pada kelompok kurkumin lebih besar dibanding kelompok plasebo.

Kadar sCD40L meningkat pada kedua kelompok saat 0–24 jam pasca-IKP. Pada kelompok kurkumin terjadi kecenderungan peningkatan yang lebih tinggi dibanding kelompok plasebo. Selanjutnya saat 24–48 jam pasca-IKP pada kedua kelompok terjadi penurunan kadar sCD40L. Pada penelitian ini tampak kecenderungan penurunan kadar sCD40L saat 24–48 jam pasca-IKP pada kelompok kurkumin lebih besar dibanding kelompok plasebo.

Pada kedua kelompok terjadi peningkatan kadar MDA dari sebelum pemberian obat atau 7 hari pra-IKP sampai dengan saat 24 jam pasca-IKP dan kembali turun setelah 48 jam pasca-IKP. Pada perbandingan langsung kadar MDA antara kelompok plasebo dengan kelompok kurkumin, saat sebelum pemberian obat

atau 7 hari pra-IKP perbedaan tersebut tidak bermakna ( $p = 0,6$ ), saat 24 jam pasca-IKP tidak bermakna ( $p = 0,7$ ) dan saat 48 jam pasca-IKP juga tidak bermakna ( $p = 0,7$ ).

Peningkatan kadar GSH pada kelompok plasebo terjadi sebelum pemberian obat atau 7 hari pra-IKP sampai dengan saat 24 jam pasca-IKP dan terus meningkat sampai saat 48 jam pasca-IKP. Pada kelompok kurkumin tampak adanya penurunan kadar GSH serum dari sebelum pemberian obat atau 7 hari pra-IKP sampai dengan saat 24 jam pasca-IKP dan kembali meningkat sampai 48 jam pasca-IKP. Pada perbandingan langsung kadar GSH antara kelompok plasebo dengan kelompok kurkumin, saat sebelum pemberian obat atau 7 hari pra-IKP perbedaan tersebut tidak bermakna ( $p = 0,9$ ), saat 24 jam pasca-IKP tidak bermakna ( $p = 0,3$ ) dan saat 48 jam pasca-IKP juga tidak bermakna ( $p = 0,3$ ).

## **PEMBAHASAN**

Pada studi ini tidak ditemukan adanya komplikasi maupun kematian pasca prosedur IKP. Demografi rerata usia subjek PJK pada penelitian ini sedikit lebih rendah dibanding rerata usia pada populasi di Indonesia. Pada penelitian ini, tidak ditemukan adanya efek samping pemberian kurkumin/plasebo seperti mual, muntah, kembung, ataupun gejala lainnya segera setelah makan. Hal itu sejalan dengan penelitian tentang toksisitas kurkumin yang minimal bahkan hingga dosis 12.000 mg.

Pada pengukuran hsCRP, terjadi peningkatan pada kedua kelompok penelitian. Hal itu diduga disebabkan oleh tindakan IKP yang menstimulasi terbentuknya SOR akibat perangsangan pada endotel maupun karena proses iskemia-reperfusion. SOR selanjutnya akan memicu pembentukan senyawa-senyawa proinflamasi termasuk hsCRP oleh sel mononuklear dan limfosit T. Hasil penelitian sebelumnya oleh Tsimikas dkk. menunjukkan tindakan IKP meningkatkan kadar LDL-teroksidasi (Ox-LDL). Ox-LDL merupakan molekul yang bersifat imunogen yang secara langsung maupun tidak langsung dapat memicu pembentukan molekul-molekul proinflamasi.

Pada penelitian ini baik kelompok plasebo maupun kurkumin terjadi penurunan kadar hsCRP saat 48 jam pasca-IKP, namun penurunan pada kelompok kurkumin lebih besar dibanding kelompok plasebo. Hal itu disebabkan kedua kelompok telah mendapatkan terapi simvastatin/atorvastatin yang diketahui mempunyai efek antiinflamasi dan antioksidan. Hasil penelitian sejalan dengan penelitian Jiang dkk. bahwa pasien-pasien pasca-IKP yang mendapat rosuvastatin terjadi penurunan hsCRP dan MDA yang diukur saat hari ketiga pasca-IKP.

Hasil penelitian sebelumnya oleh Mirzabeigi dkk. menunjukkan kurkumin dapat menghambat oksidasi LDL, sehingga menurunkan pembentukan SOR yang secara tidak langsung menurunkan kadar hsCRP. dari hasil penelitian itu dapat diketahui pemberian kurkumin memperkuat efek antiinflamasi dan antioksidan dari simvastatin atau atorvastatin.

Efek kurkumin terhadap respons metabolik dan respons inflamasi pada sindrom koroner akut (SKA) juga sudah pernah diteliti oleh Idrus Alwi, penelitian tersebut menunjukkan bahwa pemberian kurkumin dosis rendah (3 x 15 mg) menunjukkan delta penurunan hsCRP secara bermakna setelah satu minggu dalam bulan pertama pada penderita SKA.

Pada penelitian ini pada kedua kelompok dijumpai adanya peningkatan kadar sCD40L saat 24 jam pasca-IKP dan kembali menurun saat 48 jam pasca-IKP. sCD40L merupakan protein anggota dari *superfamily* Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ . CsCD40L diekspresikan oleh limfosit T yang teraktivasi. sCD40 akan mengaktivasi sel endotel yang selanjutnya memicu pembentukan SOR, kemokin dan sitokin proinflamasi serta peningkatan ekspresi molekul adhesi seperti E-selektin, ICAM-1 dan VCAM-1. Reaksi inflamasi pada sel endotel akan memicu aktivasi leukosit ke daerah lesi dan akan memicu restenosis melalui proses atherogenesis.

Hasil penelitian sebelumnya oleh Li dkk. menunjukkan kurkumin dapat memperbaiki permeabilitas arteri koroner yang mengalami aterosklerosis. Peningkatan permeabilitas ini akan menghambat deposisi lipid dan infiltrasi sel inflamasi pada daerah lesi serta menunda pembentukan plak atheroma. Hasil penelitian Li dkk. juga menjumpai pemberian kurkumin dapat mencegah

terjadinya kerusakan endotel akibat proses iskemia-reperfusi melalui penghambatan MMP-9. Pada penelitian Li dkk. juga dijumpai kurkumin menurunkan kadar TNF- $\alpha$  dan CRP. Berdasarkan hal tersebut dapat diketahui kurkumin memiliki manfaat dalam mencegah terjadinya kerusakan endotel akibat proses IKP dan bermanfaat untuk mencegah proses re-stenosis.

MDA merupakan produk peroksidasi lipid hasil dari pemecahan *polyunsaturated fatty acid* (PUFA) yang terdapat pada membran endotel oleh spesies oksigen reaktif (SOR). Produksi MDA dapat terjadi secara enzimatik maupun non-enzimatik. Pembentukan MDA secara enzimatik merupakan proses alami yang terjadi selama pembentukan tromboksan A<sub>2</sub>. Pembentukan MDA secara non-enzimatik terjadi pada proses peroksidasi lipid. PUFA dan asam arakhidonat oleh SOR akan diubah menjadi endoperoksida monosiklik dan bisiklik yang selanjutnya diubah menjadi MDA. Selain merupakan produk proses peroksidasi lipid, MDA juga merupakan molekul yang sangat reaktif dan bersifat toksik yang dapat memicu kematian sel.

Peningkatan MDA tidak hanya ditemukan pada PJK, namun juga pasca prosedur IKP akibat proses cedera iskemia-reperfusi. Cedera iskemia reperfusi memicu terbentuknya SOR, yang mengakibatkan peroksidasi lipid. Berdasarkan hal tersebut kadar MDA dapat digunakan untuk menilai stress oksidatif yang disebabkan oleh cedera iskemia-reperfusi.

Studi sebelumnya oleh Robert dkk. melibatkan 10 pasien PJK stabil yang akan dilakukan prosedur IKP. Studi ini membandingkan kadar MDA *baseline* (sebelum inflasi balon) dengan sesaat setelah deflasi balon (waktu oklusi balon 60 detik) dan 60 detik setelah deflasi balon. Peningkatan kadar MDA yang bermakna terjadi sesaat setelah deflasi dan kembali ke *baseline* setelah 60 detik pasca deflasi. Hasil penelitian sebelumnya oleh Jiang, dkk.<sup>166</sup> pada 120 pasien yang mendapatkan tindakan IKP, pada kelompok yang mendapatkan rosuvastatin (n = 55) dan kontrol/tanpa statin (n = 65), pada kedua kelompok dijumpai adanya peningkatan kadar MDA 2 jam pasca tindakan IKP dan selanjutnya menurun sampai dengan minggu ke-4 pasca-IKP.

Pada penelitian ini, pada kelompok plasebo dijumpai adanya peningkatan kadar MDA saat 24 jam pasca-IKP dan MDA terus menetap lebih tinggi dibanding *baseline* sampai dengan saat 48 jam pasca-IKP. Pada kelompok kurkumin, saat 24 jam pasca-IKP terjadi peningkatan MDA yang lebih rendah dibanding kelompok plasebo, dan saat 48 jam pasca-IKP terjadi penurunan kadar MDA sampai dengan nilai yang lebih rendah dibanding *baseline*.

Penurunan kadar MDA pada kelompok kurkumin diduga disebabkan kurkumin memiliki aktivitas antioksidan yang dapat secara efektif mengambil SOR dan menghambat peroksidasi lipid. Kurkumin memiliki struktur konjugasi yang meliputi 2 fenol metoksilasi dan 1  $\beta$ -diketon. Komponen fenol metoksilasi bertindak sebagai donor atom hidrogen sedangkan komponen  $\beta$ -diketon bersifat donor elektron. Kedua komponen tersebut berperan dalam memotong reaksi berantai pembentukan SOR. Kurkumin memiliki gugus oksigen yang lebih banyak dibanding  $\alpha$ -tokoferol, sehingga curcumin lebih mudah masuk ke dalam sel untuk menghambat produksi SOR.

Perubahan kadar MDA serum dari saat *baseline*, 24 jam, dan saat 48 jam pasca-IKP tidak terlepas dari dinamika perubahan kadar GSH serum. Seperti yang telah disebutkan sebelumnya, kadar GSH saat 24 jam pasca-IKP pada kelompok kurkumin menurun dan meningkat kembali setelah 48 jam.

Pada penelitian ini dijumpai kecenderungan penurunan GSH yang lebih besar pada kelompok kurkumin walaupun secara statistik perbedaan ini tidak bermakna. Hal itu diduga disebabkan oleh karena semua pasien pada penelitian ini mendapat terapi simvastatin/atorvastatin dalam jangka waktu lama. Oleh karena itu, diduga aktivitas peroksidasi lipid pada pada subjek sudah ditekan oleh terapi ini sehingga tidak memberikan perubahan bermakna pada kadar MDA pasca-IKP.

Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan pemberian statin terbukti dapat mengurangi aktivitas peroksidasi lipid pada manusia. Studi oleh Pytel dkk. mempelajari efek atorvastatin terhadap kadar konsentrasi MDA dalam serum. Studi ini melibatkan 12 subjek yang diberikan atorvastatin dengan dosis 40 mg/hari. Kadar MDA setelah 1 dan 6 bulan terapi diperiksa dan dibandingkan dengan kadar MDA sebelum terapi, dijumpai adanya penurunan kadar MDA yang

bermakna setelah pemberian 1 bulan ( $p < 0,05$ ) dan 6 bulan ( $p < 0,01$ ). Hal yang sama juga dijumpai pada penelitian Jiang dkk.<sup>166</sup> yang melaporkan terjadinya penurunan kadar MDA yang bermakna 1 minggu ( $p < 0,05$ ) dan 4 minggu pasca PCI ( $p < 0,05$ ) pada kelompok yang mendapat rosuvastatin.

Adanya peran kurkumin sebagai antioksidan dan antiinflamasi terhadap injuri reperfusi pasca-IKP baik pada manusia maupun hewan belum pernah dilakukan sebelumnya. Penelitian oleh DiSilvestro dkk. menunjukkan adanya peningkatan bermakna aktivitas pengambilan radikal bebas di saliva pada 19 subjek dewasa yang diberikan 80 mg kurkumin perhari selama 4 minggu. Oleh sebab itu, pada studi ini dipikirkan bahwa dosis dan durasi kurkumin yang diberikan tidak sebanyak dan selama penelitian lain, sehingga efek antioksidan kurkumin yang dihasilkan kurang nyata.

## **SIMPULAN**

Pada penelitian dapat disimpulkan pemberian kurkumin dapat menurunkan respons inflamasi pasca-IKP dan cenderung menghambat pembentukan parameter stress oksidatif yaitu MDA serum melalui mekanisme peningkatan penggunaan antioksidan internal yaitu GSH serum. Pemberian kurkumin dosis rendah dapat dipertimbangkan untuk menurunkan respons inflamasi dan stress oksidatif pasca-IKP. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan waktu evaluasi yang lebih lama untuk menilai manfaat pemberian kurkumin dosis rendah terhadap keluaran IKP khususnya kejadian re-stenosis. Perlu dilakukan penelitian lebih dengan dosis kurkumin yang lebih tinggi terhadap respons inflamasi dan stress oksidatif pasca-IKP.



## SUMMARY

### BACKGROUND

Cardiovascular diseases still play major roles in health problems worldwide. In 2009, mortality rate caused by cardiovascular diseases in USA reached 236.1/100,000 people. This was 32.7% lower compared with 1999, but they still caused 32.3% of death in USA. According to WHO in 2009, more than 80% of death in the world were caused by cardiovascular disease in countries with low to moderate income. Survey of Household Health in Indonesia showed an increase in mortality rate caused by cardiovascular disease, reaching more than 1.5 within a decade. Basic Health Research 2013 showed that coronary heart disease ranked first in heart disease with the prevalence of 1.5% of total population.

The process of CHD is started with atherosclerosis, characterized by the accumulation of cholesterol and smooth muscle cells within blood vessels. Oxidative stress affecting lipoprotein, cell walls, and sub-cellular membranes also plays important role on the process of chronic inflammation to produce atherosclerosis. Percutaneous coronary intervention (PCI)/ percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) is a procedure of choice for revascularization in CHD with high success rate (90–95%), but the rate of restenosis post PCI is high. This was caused by an increase of inflammatory response and oxidative stress post PCI even though they had standard medication such as clopidogrel, aspirin, and statin before procedure.

Previous studies showed curcumin reduced inflammatory response and oxidative stress. Another study done by Jain et al. reported supplementation in rats reduced IL-6, IL-8, MCP-1, and TNF- $\alpha$ . Other studies showed that curcumin reduced oxidative stress process by elimination of ROS. Based on those results, the author wanted to study if the addition of curcumin as antiinflammation and antioxidant in standard therapy could reduce the inflammatory response and oxidative stress post PCI.

## **STUDY QUESTION**

Does supplementation of oral curcumin pre PCI, 24 hours post PCI, and 48 hours post PCI in stable CHD patients reduce inflammatory response and oxidative stress post PCI?

## **STUDY GOALS**

By understanding the inflammatory response and oxidative stress post PCI, interventions can be done to reduce them and optimizing PCI. If curcumin is proven to reduce inflammatory response, then it can be considered to be given to reduce the rate of re-stenosis post PCI.

## **METHODS**

This is a multicenter randomized double blind study. The protocol in this study was approved by the ethic committee of Faculty of Medicine Universitas Indonesia. Inclusion criteria were adult patients with stable CHD who underwent PCI coronary lesion stenosis  $>70\%$ , measured 18–38 mm, angled 45–60°, and without calcification to moderate calcification. Exclusion criteria consisted of stable CHD patients with history of myocardial infarct or unstable angina within the last three months, total occlusion in angiography, new left bundle branch block (LBBB), use of steroid/ immunosuppressant, and those with condition of increased inflammatory parameters and free radicals such as acute or chronic infection, malignancy, hyperthyroidism, and acute or chronic renal disease.

Blood samplings for inflammatory marker and oxidative stress were done three times, which were 7 days pre-PCI, 24 hours post PCI, and 48 hours post PCI. The last sampling was done in ICCU.

Assessment of randomization was based on the similarities between the means of group characteristics. The test used for data with normal distribution was independent t and Mann-Whitney for abnormal distribution. Assessment of the difference between mean values of each group was done using GLM test.

## RESULTS

There were 50 patients ranging from 60–68 years old with stable coronary heart disease enrolled in the studies. As much as 25 of them were categorized into curcumin group and the rest were into placebo. The characteristics between groups were similar. With curcumin dose at 45 mg/ day for 7 days, the levels of hsCRP 48 hours post PCI were lower compared to before treatment or 7 days pre PCI. This tendency of reduced hsCRP level from 24 hours to 48 hours post PCI in the curcumin group was higher compared to placebo group.

The levels of sCD40L were increased in both groups at 0–24 hours post PCI. Curcumin group had higher increase of sCD40L compared to placebo group. After 24–48 hours post PCI, the level of sCD40L went down. In this study, the tendency of reduced sCD40L level 24–48 hours post PCI in the curcumin group was higher compared to placebo. Both of the groups had increased MDA level since before treatment or 7 days pre PCI until 24 hours post PCI and then went down after 48 hours post PCI. There were no significant differences in direct comparison of MDA levels between placebo and curcumin groups before treatment or 7 days pre PCI ( $p = 0.6$ ), 24 hours post PCI ( $p = 0.7$ ), and 48 hours post PCI ( $p = 0.7$ ).

The increase of GSH level in placebo group happened before treatment or 7 days pre PCI up to 24 hours post PCI and kept increasing until 48 hours post PCI. Curcumin group showed reduced GSH serum from before treatment or 7 days pre PCI until 24 hours post PCI and an increase until 48 hours post PCI.

There were no significant differences in direct comparison of GSH level between placebo and curcumin groups, right before treatment or 7 days pre PCI ( $p = 0.9$ ), 24 hours post PCI ( $p = 0.3$ ), and 48 hours post PCI ( $p = 0.3$ )

## DISCUSSION

This study did not find complications and death post PCI. The mean age demographic of CHD subjects in this study was lower compared with mean age of Indonesian population. This study also did not find adverse effect of curcumin or placebo treatment such as nausea, vomiting, or other symptoms. This is in line with other studies about minimal curcumin toxicity even in dosing up to 12,000 mg.

There was an increase in hsCRP level in both groups, this is suspected to be caused by PCI which contributes to ROS production by endothelial stimulation and ischemic-reperfusion process. ROS later will trigger proinflammatory compounds production including hsCRP by the help mononuclear cell and T lymphocytes. A study done by Tsimikas et al. reported that PCI increased oxidized LDL (Ox-LDL). Ox-LDL is an immunogenic molecule capable of directly and indirectly triggers proinflammatory molecules.

In this study, there was a decrease of hsCRP at 48 hours post PCI in both groups, but curcumin group had larger reduction compared to placebo group. This was caused by simvastatin/ atorvastatin treatment in both groups, a treatment which known to have antiinflammation and antioxidant effect. This result is in line with a study by Jiang et al. In post PCI patients with rosuvastatin, hsCRP and MDA were reduced at three days post PCI.

This study also showed that curcumin supplementation supported antiinflammation and antioxidant properties in simvastatin and atorvastatin. A study done by Mirzabeigi et al. reported that curcumin inhibited LDL oxidation and reduced ROS production, therefore reducing hsCRP level.

Curcumin effect to metabolic and inflammation response in acute coronary syndrome had been studied by Alwi. The study reported that low dose of curcumin (3x15 mg) resulted in significant reduction of hsCRP within one week in the first month. These two groups had increased sCD40L at 24 hours post PCI and reduced sCD40L level at 48 hours post PCI. sCD40L is a protein within superfamily Tumor Necrosis Factor sCD40L is expressed by activated T-lymphocyte, which will later activates endothelial and triggers ROS along with proinflammatory chemokine and cytokine production. sCD40L also increases adhesion molecule expression such as E-selectin, ICAM-1, and VCAM-1. Inflammation reaction on endothel triggers leukocyte activation into lesion and restenosis via atherogenesis process.

A study done by Li et al. showed curcumin could improve atherosclerotic coronary arteries permeability. This increase in permeability would inhibit lipid deposition and infiltration of inflammatory cell on lesion site, delaying formation

of atherome plaque. The study also saw curcumin roles in prevention of endothelial damage caused by ischemia-reperfusion process by inhibition of MMP-9. MMP-9 is synthesized by various matrix cells and macrophages. It also has roles in extracellular matrix degradation. Li also reported that curcumin reduced TNF- $\alpha$  and CRP level. This suggests that curcumin is beneficial in preventing endothelial damage caused by PCI and re-stenosis process.

MDA is a product of lipid peroxidation resulted from the breakdown of polyunsaturated fatty acid (PUFA) contained within endothelial membrane by reactive oxygen species (ROS). MDA production happens via enzymatic and non-enzymatic pathway. Enzymatic pathway of MDA production occurs in thromboxane A<sub>2</sub> production, while non-enzymatic MDA production occurs in lipid peroxidation process. ROS would change PUFA and arachidonic acid into monocyclic and bicyclic endoperoxide, which would later change into MDA. MDA as a very reactive and toxic molecule can cause cell death.

MDA increase is not only found in CHD, but also after PCI because of ischemia-reperfusion injury. This type of injury triggers ROS production, causing lipid peroxidation. Based on that fact, MDA can be used as a mean of oxidative stress measurement caused by ischemia-reperfusion injury.

Previous study done by Robert et al. enrolled 10 stable ACS patient whom were about to have PCI. This study compared baseline MDA (before balloon inflation) with right after balloon deflation (60 seconds of balloon occlusion) and 60 seconds after balloon deflation. A significant increase of MDA level happened right after deflation and returned back to baseline after 60 seconds post deflation. Another study by Jiang et al on 120 post PCI patients categorized its population into rosuvastatin group (n = 55) and control group/ without statin (n = 65). These groups had increased MDA 2 hours post PCI and then a decrease up to 4 weeks post PCI.

This study saw increased level of MDA at 24 hours post PCI in placebo group and it was higher than baseline at 48 hours post PCI. In curcumin group, 24 hours post PCI saw lower increase of MDA and these subjects had lower MDA than baseline at 48 hours post PCI.

Reduction of MDA level in curcumin group is thought to be caused by its antioxidant activities as it effectively takes ROS and inhibits lipid peroxidation. Curcumin also had conjugated structure consisting of 2 methoxylated phenol and 1 $\beta$ -diketon. Methoxylated phenol acts as hydrogen donor and  $\beta$ -diketon acts as electron donor. These components cut chain reaction of ROS formation. Curcumin also had more oxygen group than  $\alpha$ -tocoferol, making it easier to go into cell and inhibits ROS formation.

Change of MDA serum level from at its baseline level, at 24 hours, and 48 hours post PCI is attributed to dynamic change of serum GSH. As explained before, GSH level at 24 hours post PCI in curcumin group was decreased and then increased at 48 hours post PCI. This study saw bigger tendency of reduction in curcumin group even though this was statistically insignificant. This was suspected to be caused by long term simvastatin/ atorvastatin treatment. It was thought that lipid peroxidation activity in these subjects was already repressed, making MDA changes no longer significant post PCI.

Previous study results reported proven reduced activities of lipid peroxidation using statin in humans. A study by Pytel et al. about atorvastatin effect on MDA serum concentration enrolled 12 subjects with 40 mg of atorvastatin daily. They measured MDA level at 1 month and 6 months of treatment and compared the results with their level before treatment. This resulted in significant reduction of MDA level after 1 month of treatment ( $p < 0.05$ ) and 6 months of treatment ( $p < 0.01$ ). Similar result was also reported in a study by Jiang et al, which showed significant reduction of MDA level after 1 week ( $p < 0.05$ ) and 4 weeks post PCI ( $p < 0.05$ ) in the group with rosuvastatin.

Study about curcumin role as antioxidant and antiinflammation in reperfusion injury post PCI on humans and animals has never been done before. A study done by DiSilvestro et al. showed significant increase of free radical uptake in the saliva of 19 adults with 80 mg oral curcumin everyday for 4 weeks. Based on that study, this study had less significant antioxidant effect of curcumin because we used lower dosage.

## **CONCLUSION**

It is concluded that curcumin supplementation reduced inflammation response post PCI and tended to inhibit the formation of oxidative stress parameters such as MDA serum by increasing internal antioxidant usage such as GSH serum. Low dose curcumin treatment can be considered to reduce inflammation response and oxidative stress post PCI. Further study with longer evaluation time is needed to assess the benefits of low dose curcumin in PCI outcome, especially re-stenosis rate. Further study is also needed to learn about higher dose of curcumin in inflammation response and oxidative stress post PCI.

## DAFTAR RUJUKAN

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127(1):e6-e245.
2. Mathers C FD, Boerma JT. The global burden of disease: 2004 update. In: Organization WH, editor. Geneva 2008.
3. Khor GL. Cardiovascular epidemiology in the Asia-Pacific region. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2001;10(2):76-80.
4. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. Survei kesehatan rumah tangga nasional 1992. Jakarta: Departemen Kesehatan, 1994.
5. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. Survei kesehatan rumah tangga nasional 2001. Jakarta: Departemen Kesehatan, 2002.
6. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. Riset kesehatan dasar (Riskesdas) 2013. Jakarta: Departemen Kesehatan, 2013.
7. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(23):2129-38.
8. Libby P BE. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 8th ed. Philadelphia: Saunder/Elsevier; 2008.
9. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature*. 2000;407(6801):233-41.
10. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J*. 1999;138(5 Pt 2):S419-20.
11. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(3):847-50.
12. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105(9):1135-43.
13. Sattar N, McCarey DW, Capell H, et al. Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2003;108(24):2957-63.
14. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, et al. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA*. 1999;282(22):2131-5.
15. Detre K, Holubkov R, Kelsey S, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in 1985-1986 and 1977-1981. The National Heart, Lung, and Blood Institute Registry. *N Engl J Med*. 1988;318(5):265-70.



16. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121(7):e46-e215.
17. Ferns GA, Raines EW, Sprugel KH, et al. Inhibition of neointimal smooth muscle accumulation after angioplasty by an antibody to PDGF. *Science*. 1991;253(5024):1129-32.
18. Holmes DR, Jr., Vlietstra RE, Smith HC, et al. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): a report from the PTCA Registry of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Am J Cardiol*. 1984;53(12):77C-81C.
19. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2011;124(23):e574-651.
20. Nobuyoshi M, Kimura T, Nosaka H, et al. Restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty: serial angiographic follow-up of 229 patients. *J Am Coll Cardiol*. 1988;12(3):616-23.
21. Serruys PW, Luijten HE, Beatt KJ, et al. Incidence of restenosis after successful coronary angioplasty: a time-related phenomenon. A quantitative angiographic study in 342 consecutive patients at 1, 2, 3, and 4 months. *Circulation*. 1988;77(2):361-71.
22. Inoue T, Croce K, Morooka T, et al. Vascular inflammation and repair: implications for re-endothelialization, restenosis, and stent thrombosis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4(10):1057-66.
23. Pashkow FJ. Oxidative Stress and Inflammation in Heart Disease: Do Antioxidants Have a Role in Treatment and/or Prevention? *Int J Inflamm*. 2011;2011:514623.
24. Tardif JC, Gregoire J, L'Allier PL. Prevention of restenosis with antioxidants: mechanisms and implications. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2002;2(5):323-34.
25. Hollman PC, Cassidy A, Comte B, et al. The biological relevance of direct antioxidant effects of polyphenols for cardiovascular health in humans is not established. *J Nutr*. 2011;141(5):989S-1009S.
26. Lowe HC, Oesterle SN, Khachigian LM. Coronary in-stent restenosis: current status and future strategies. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(2):183-93.
27. Mendall MA, Patel P, Asante M, et al. Relation of serum cytokine concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease. *Heart*. 1997;78(3):273-7.
28. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003;107(3):499-511.

29. Jain SK, Rains J, Croad J, et al. Curcumin supplementation lowers TNF-alpha, IL-6, IL-8, and MCP-1 secretion in high glucose-treated cultured monocytes and blood levels of TNF-alpha, IL-6, MCP-1, glucose, and glycosylated hemoglobin in diabetic rats. *Antioxid Redox Signal*. 2009;11(2):241-9.
30. Sreejayan N, Rao MN. Free radical scavenging activity of curcuminoids. *Arzneimittelforschung*. 1996;46(2):169-71.
31. Freyschuss A, Stiko-Rahm A, Swedenborg J, et al. Antioxidant treatment inhibits the development of intimal thickening after balloon injury of the aorta in hypercholesterolemic rabbits. *J Clin Invest*. 1993;91(4):1282-8.
32. Godfried SL, Deckelbaum LI. Natural antioxidants and restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J*. 1995;129(1):203-10.
33. Ozer NK, Palozza P, Boscoboinik D, et al. d-alpha-Tocopherol inhibits low density lipoprotein induced proliferation and protein kinase C activity in vascular smooth muscle cells. *FEBS Lett*. 1993;322(3):307-10.
34. Schneider JE, Berk BC, Gravanis MB, et al. Probucol decreases neointimal formation in a swine model of coronary artery balloon injury. A possible role for antioxidants in restenosis. *Circulation*. 1993;88(2):628-37.
35. Wilson RB, Middleton CC, Sun GY. Vitamin E, antioxidants and lipid peroxidation in experimental atherosclerosis of rabbits. *J Nutr*. 1978;108(11):1858-67.
36. Kapakos G, Youreva V, Srivastava AK. Cardiovascular protection by curcumin: molecular aspects. *Indian J Biochem Biophys*. 2012;49(5):306-15.
37. Barzegar A. The role of electron-transfer and H-atom donation on the super antioxidant activity and free radical reaction of curcumin. *Food Chem*. 2012;135(3):1369-76.
38. Buhrmann C, Mobasheri A, Busch F, et al. Curcumin modulates nuclear factor kappaB (NF-kappaB)-mediated inflammation in human tenocytes in vitro: role of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway. *J Biol Chem*. 2011;286(32):28556-66.
39. Davis JM, Murphy EA, Carmichael MD, et al. Curcumin effects on inflammation and performance recovery following eccentric exercise-induced muscle damage. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;292(6):R2168-73.
40. Ramirez-Tortosa MC, Mesa MD, Aguilera MC, et al. Oral administration of a turmeric extract inhibits LDL oxidation and has hypocholesterolemic effects in rabbits with experimental atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 1999;147(2):371-8.
41. Yang X, Thomas DP, Zhang X, et al. Curcumin inhibits platelet-derived growth factor-stimulated vascular smooth muscle cell function and injury-induced neointima formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(1):85-90.

42. Gimbrone MA, Jr., Topper JN, Nagel T, et al. Endothelial dysfunction, hemodynamic forces, and atherogenesis. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;902:230-9; discussion 9-40.
43. Boren J, Olin K, Lee I, et al. Identification of the principal proteoglycan-binding site in LDL. A single-point mutation in apo-B100 severely affects proteoglycan interaction without affecting LDL receptor binding. *J Clin Invest.* 1998;101(12):2658-64.
44. Watson AD, Leitinger N, Navab M, et al. Structural identification by mass spectrometry of oxidized phospholipids in minimally oxidized low density lipoprotein that induce monocyte/endothelial interactions and evidence for their presence in vivo. *J Biol Chem.* 1997;272(21):13597-607.
45. Charo IF, Ransohoff RM. The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *N Engl J Med.* 2006;354(6):610-21.
46. Swirski FK, Pittet MJ, Kircher MF, et al. Monocyte accumulation in mouse atherosclerosis is progressive and proportional to extent of disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(27):10340-5.
47. An G, Wang H, Tang R, et al. P-selectin glycoprotein ligand-1 is highly expressed on Ly-6Chi monocytes and a major determinant for Ly-6Chi monocyte recruitment to sites of atherosclerosis in mice. *Circulation.* 2008;117(25):3227-37.
48. Libby P, Shi GP. Mast cells as mediators and modulators of atherosclerosis. *Circulation.* 2007;115(19):2471-3.
49. Davenport P, Tipping PG. The role of interleukin-4 and interleukin-12 in the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Am J Pathol.* 2003;163(3):1117-25.
50. Caligiuri G, Nicoletti A, Poirier B, et al. Protective immunity against atherosclerosis carried by B cells of hypercholesterolemic mice. *J Clin Invest.* 2002;109(6):745-53.
51. Tontonoz P, Nagy L, Alvarez JG, et al. PPARgamma promotes monocyte/macrophage differentiation and uptake of oxidized LDL. *Cell.* 1998;93(2):241-52.
52. Schonbeck U, Sukhova GK, Shimizu K, et al. Inhibition of CD40 signaling limits evolution of established atherosclerosis in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97(13):7458-63.
53. Schonbeck U, Mach F, Sukhova GK, et al. CD40 ligation induces tissue factor expression in human vascular smooth muscle cells. *Am J Pathol.* 2000;156(1):7-14.
54. Ridker PM, Brown NJ, Vaughan DE, et al. Established and emerging plasma biomarkers in the prediction of first atherothrombotic events. *Circulation.* 2004;109(25 Suppl 1):IV6-19.

55. Klein HH, Pich S, Schuff-Werner P, et al. The effects of Trolox, a water-soluble vitamin E analogue, in regionally ischemic, reperfused porcine hearts. *Int J Cardiol.* 1991;32(3):291-301.
56. Chen Q, Vazquez EJ, Moghaddas S, et al. Production of reactive oxygen species by mitochondria: central role of complex III. *J Biol Chem.* 2003;278(38):36027-31.
57. Castedo E, Segovia J, Escudero C, et al. [Ischemia-reperfusion injury during experimental heart transplantation. Evaluation of trimetazidine's cytoprotective effect]. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58(8):941-50. Dano por isquemia-reperfusion durante el trasplante cardiaco experimental. Evaluacion del papel citoprotector de la trimetazidina.
58. Harrison D, Griendling KK, Landmesser U, et al. Role of oxidative stress in atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 2003;91(3A):7A-11A.
59. Bonomini F, Tengattini S, Fabiano A, et al. Atherosclerosis and oxidative stress. *Histol Histopathol.* 2008;23(3):381-90.
60. Vepa S, Scribner WM, Parinandi NL, et al. Hydrogen peroxide stimulates tyrosine phosphorylation of focal adhesion kinase in vascular endothelial cells. *Am J Physiol.* 1999;277(1 Pt 1):L150-8.
61. Vogiatzi G, Tousoulis D, Stefanadis C. The role of oxidative stress in atherosclerosis. *Hellenic J Cardiol.* 2009;50(5):402-9.
62. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69(3):89-95.
63. Armstrong PW. A comparison of pharmacologic therapy with/without timely coronary intervention vs. primary percutaneous intervention early after ST-elevation myocardial infarction: the WEST (Which Early ST-elevation myocardial infarction Therapy) study. *Eur Heart J.* 2006;27(13):1530-8.
64. Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation.* 2006;113(19):2335-62.
65. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation.* 2005;111(25):3481-8.
66. Deodhar SD. C-reactive protein: the best laboratory indicator available for monitoring disease activity. *Cleve Clin J Med.* 1989;56(2):126-30.
67. Young B, Gleeson M, Cripps AW. C-reactive protein: a critical review. *Pathology.* 1991;23(2):118-24.
68. Ridker PM, Libby P. Risk factor for atherothrombotic disease. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, et al., editors. *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine.* 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 939-58.
69. Lemieux I, Pascot A, Prud'homme D, et al. Elevated C-reactive protein: another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21(6):961-7.

70. Ledue TB, Rifai N. Preanalytic and analytic sources of variations in C-reactive protein measurement: implications for cardiovascular disease risk assessment. *Clin Chem*. 2003;49(8):1258-71.
71. Danesh J, Whincup P, Walker M, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ*. 2000;321(7255):199-204.
72. Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2002;347(20):1557-65.
73. Freedman JE. CD40 ligand--assessing risk instead of damage? *N Engl J Med*. 2003;348(12):1163-5.
74. Glynn RJ, MacFadyen JG, Ridker PM. Tracking of high-sensitivity C-reactive protein after an initially elevated concentration: the JUPITER Study. *Clin Chem*. 2009;55(2):305-12.
75. Ivandic BT, Spanuth E, Haase D, et al. Increased plasma concentrations of soluble CD40 ligand in acute coronary syndrome depend on in vitro platelet activation. *Clin Chem*. 2007;53(7):1231-4.
76. Szmitko PE, Wang CH, Weisel RD, et al. New markers of inflammation and endothelial cell activation: Part I. *Circulation*. 2003;108(16):1917-23.
77. Henn V, Slupsky JR, Grafe M, et al. CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. *Nature*. 1998;391(6667):591-4.
78. Henn V, Steinbach S, Buchner K, et al. The inflammatory action of CD40 ligand (CD154) expressed on activated human platelets is temporally limited by coexpressed CD40. *Blood*. 2001;98(4):1047-54.
79. Andre P, Nannizzi-Alaimo L, Prasad SK, et al. Platelet-derived CD40L: the switch-hitting player of cardiovascular disease. *Circulation*. 2002;106(8):896-9.
80. Graf D, Muller S, Korthauer U, et al. A soluble form of TRAP (CD40 ligand) is rapidly released after T cell activation. *Eur J Immunol*. 1995;25(6):1749-54.
81. Mach F, Schonbeck U, Bonnefoy JY, et al. Activation of monocyte/macrophage functions related to acute atheroma complication by ligation of CD40: induction of collagenase, stromelysin, and tissue factor. *Circulation*. 1997;96(2):396-9.
82. Urbich C, Mallat Z, Tedgui A, et al. Upregulation of TRAF-3 by shear stress blocks CD40-mediated endothelial activation. *J Clin Invest*. 2001;108(10):1451-8.
83. Mach F, Schonbeck U, Sukhova GK, et al. Reduction of atherosclerosis in mice by inhibition of CD40 signalling. *Nature*. 1998;394(6689):200-3.
84. Schonbeck U, Mach F, Sukhova GK, et al. Regulation of matrix metalloproteinase expression in human vascular smooth muscle cells by T

- lymphocytes: a role for CD40 signaling in plaque rupture? *Circ Res.* 1997;81(3):448-54.
85. Garlichs CD, John S, Schmeisser A, et al. Upregulation of CD40 and CD40 ligand (CD154) in patients with moderate hypercholesterolemia. *Circulation.* 2001;104(20):2395-400.
  86. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, et al. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2003;348(12):1104-11.
  87. Schonbeck U, Varo N, Libby P, et al. Soluble CD40L and cardiovascular risk in women. *Circulation.* 2001;104(19):2266-8.
  88. Nissen SE, Yock P. Intravascular ultrasound: novel pathophysiological insights and current clinical applications. *Circulation.* 2001;103(4):604-16.
  89. Klersy C, Ferlini M, Raisaro A, et al. Use of IVUS guided coronary stenting with drug eluting stent: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials and high quality observational studies. *Int J Cardiol.* 2013;170(1):54-63.
  90. Pinto FJ, Chenzbraun A, Botas J, et al. Feasibility of serial intracoronary ultrasound imaging for assessment of progression of intimal proliferation in cardiac transplant recipients. *Circulation.* 1994;90(5):2348-55.
  91. Gao SZ, Alderman EL, Schroeder JS, et al. Accelerated coronary vascular disease in the heart transplant patient: coronary arteriographic findings. *J Am Coll Cardiol.* 1988;12(2):334-40.
  92. Uretsky BF, Murali S, Reddy PS, et al. Development of coronary artery disease in cardiac transplant patients receiving immunosuppressive therapy with cyclosporine and prednisone. *Circulation.* 1987;76(4):827-34.
  93. Tuzcu EM, De Franco AC, Goormastic M, et al. Dichotomous pattern of coronary atherosclerosis 1 to 9 years after transplantation: insights from systematic intravascular ultrasound imaging. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27(4):839-46.
  94. Yeung AC, Davis SF, Hauptman PJ, et al. Incidence and progression of transplant coronary artery disease over 1 year: results of a multicenter trial with use of intravascular ultrasound. Multicenter Intravascular Ultrasound Transplant Study Group. *J Heart Lung Transplant.* 1995;14(6 Pt 2):S215-20.
  95. Kearney P, Erbel R, Rupprecht HJ, et al. Differences in the morphology of unstable and stable coronary lesions and their impact on the mechanisms of angioplasty. An in vivo study with intravascular ultrasound. *Eur Heart J.* 1996;17(5):721-30.
  96. Apple FS, Wu AH, Mair J, et al. Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome. *Clin Chem.* 2005;51(5):810-24.
  97. Barath P, Fishbein MC, Cao J, et al. Detection and localization of tumor necrosis factor in human atheroma. *Am J Cardiol.* 1990;65(5):297-302.

98. Balagopal PB, de Ferranti SD, Cook S, et al. Nontraditional risk factors and biomarkers for cardiovascular disease: mechanistic, research, and clinical considerations for youth: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(23):2749-69.
99. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993;259(5091):87-91.
100. Cesari M, Penninx BW, Newman AB, et al. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. *Circulation*. 2003;108(19):2317-22.
101. Cui G, Wang H, Li R, et al. Polymorphism of tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) gene promoter, circulating TNF- $\alpha$  level, and cardiovascular risk factor for ischemic stroke. *J Neuroinflammation*. 2012;9:235.
102. Wattanapitayakul SK, Bauer JA. Oxidative pathways in cardiovascular disease: roles, mechanisms, and therapeutic implications. *Pharmacol Ther*. 2001;89(2):187-206.
103. McNair E. Homocysteine and malondialdehyde of predictors of restenosis following percutaneous coronary intervention [Dissertation]: University of Saskatchewan; 2006.
104. Rice-Evans C, Burdon R. Free radical-lipid interactions and their pathological consequences. *Prog Lipid Res*. 1993;32(1):71-110.
105. Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2569-619.
106. Fokkema ML, James SK, Albertsson P, et al. Population trends in percutaneous coronary intervention: 20-year results from the SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(12):1222-30.
107. Schonbeck U, Libby P. CD40 signaling and plaque instability. *Circ Res*. 2001;89(12):1092-103.
108. Ahmed B, Piper WD, Malenka D, et al. Significantly improved vascular complications among women undergoing percutaneous coronary intervention: a report from the Northern New England Percutaneous Coronary Intervention Registry. *Circ Cardiovasc Interv*. 2009;2(5):423-9.
109. Kutcher MA, Klein LW, Ou FS, et al. Percutaneous coronary interventions in facilities without cardiac surgery on site: a report from the National Cardiovascular Data Registry (NCDR). *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(1):16-24.
110. Alcock RF, Roy P, Adorini K, et al. Incidence and determinants of myocardial infarction following percutaneous coronary interventions according to the revised Joint Task Force definition of troponin T elevation. *Int J Cardiol*. 2010;140(1):66-72.

111. Aggarwal A, Dai D, Rumsfeld JS, et al. Incidence and predictors of stroke associated with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2009;104(3):349-53.
112. Peterson ED, Dai D, DeLong ER, et al. Contemporary mortality risk prediction for percutaneous coronary intervention: results from 588,398 procedures in the National Cardiovascular Data Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(18):1923-32.
113. Kornowski R, Hong MK, Tio FO, et al. In-stent restenosis: contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31(1):224-30.
114. Gomes WJ, Buffolo E. Coronary stenting and inflammation: implications for further surgical and medical treatment. *Ann Thorac Surg.* 2006;81(5):1918-25.
115. Evangelista V, Manarini S, Rotondo S, et al. Platelet/polymorphonuclear leukocyte interaction in dynamic conditions: evidence of adhesion cascade and cross talk between P-selectin and the beta 2 integrin CD11b/CD18. *Blood.* 1996;88(11):4183-94.
116. Schwartz RS, Holmes DR, Jr., Topol EJ. The restenosis paradigm revisited: an alternative proposal for cellular mechanisms. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20(5):1284-93.
117. Hayashi S, Watanabe N, Nakazawa K, et al. Roles of P-selectin in inflammation, neointimal formation, and vascular remodeling in balloon-injured rat carotid arteries. *Circulation.* 2000;102(14):1710-7.
118. Wang K, Zhou Z, Zhou X, et al. Prevention of intimal hyperplasia with recombinant soluble P-selectin glycoprotein ligand-immunoglobulin in the porcine coronary artery balloon injury model. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(2):577-82.
119. Welt FG, Tso C, Edelman ER, et al. Leukocyte recruitment and expression of chemokines following different forms of vascular injury. *Vasc Med.* 2003;8(1):1-7.
120. Buffon A, Liuzzo G, Biasucci LM, et al. Preprocedural serum levels of C-reactive protein predict early complications and late restenosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34(5):1512-21.
121. Farb A, Kolodgie FD, Hwang JY, et al. Extracellular matrix changes in stented human coronary arteries. *Circulation.* 2004;110(8):940-7.
122. Dibra A, Mehilli J, Braun S, et al. Association between C-reactive protein levels and subsequent cardiac events among patients with stable angina treated with coronary artery stenting. *Am J Med.* 2003;114(9):715-22.
123. Cipollone F, Ferri C, Desideri G, et al. Preprocedural level of soluble CD40L is predictive of enhanced inflammatory response and restenosis after coronary angioplasty. *Circulation.* 2003;108(22):2776-82.



124. Hope SA, Meredith IT. Cellular adhesion molecules and cardiovascular disease. Part II. Their association with conventional and emerging risk factors, acute coronary events and cardiovascular risk prediction. *Intern Med J.* 2003;33(9-10):450-62.
125. Walter DH, Fichtlscherer S, Sellwig M, et al. Preprocedural C-reactive protein levels and cardiovascular events after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(3):839-46.
126. Segev A, Kassam S, Buller CE, et al. Pre-procedural plasma levels of C-reactive protein and interleukin-6 do not predict late coronary angiographic restenosis after elective stenting. *Eur Heart J.* 2004;25(12):1029-35.
127. Azar RR, McKay RG, Thompson PD, et al. Abciximab in primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction improves short- and medium-term outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32(7):1996-2002.
128. Quinn MJ, Bhatt DL, Zidar F, et al. Effect of clopidogrel pretreatment on inflammatory marker expression in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2004;93(6):679-84.
129. Zhou H, Beevers CS, Huang S. The targets of curcumin. *Curr Drug Targets.* 2011;12(3):332-47.
130. Anand P, Kunnumakkara AB, Newman RA, et al. Bioavailability of curcumin: problems and promises. *Mol Pharm.* 2007;4(6):807-18.
131. Jurenka JS. Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of *Curcuma longa*: a review of preclinical and clinical research. *Altern Med Rev.* 2009;14(2):141-53.
132. Shoba G, Joy D, Joseph T, et al. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. *Planta Med.* 1998;64(4):353-6.
133. Wickenberg J, Ingemansson SL, Hlebowicz J. Effects of *Curcuma longa* (turmeric) on postprandial plasma glucose and insulin in healthy subjects. *Nutr J.* 2010;9:43.
134. Lin C, Lin J. Curcumin: A potential cancer chemopreventive agent through suppressing NF- $\kappa$ B signaling. *J Cancer Mol.* 2008;4(1):11-9.
135. Yang KY, Lin LC, Tseng TY, et al. Oral bioavailability of curcumin in rat and the herbal analysis from *Curcuma longa* by LC-MS/MS. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2007;853(1-2):183-9.
136. Marczylo TH, Verschoyle RD, Cooke DN, et al. Comparison of systemic availability of curcumin with that of curcumin formulated with phosphatidylcholine. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2007;60(2):171-7.
137. Ravindranath V, Chandrasekhara N. Absorption and tissue distribution of curcumin in rats. *Toxicology.* 1980;16(3):259-65.
138. Perkins S, Verschoyle RD, Hill K, et al. Chemopreventive efficacy and pharmacokinetics of curcumin in the min/+ mouse, a model of familial


- adenomatous polyposis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002;11(6):535-40.
139. Holder GM, Plummer JL, Ryan AJ. The metabolism and excretion of curcumin (1,7-bis-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione) in the rat. *Xenobiotica.* 1978;8(12):761-8.
140. Ireson C, Orr S, Jones DJ, et al. Characterization of metabolites of the chemopreventive agent curcumin in human and rat hepatocytes and in the rat in vivo, and evaluation of their ability to inhibit phorbol ester-induced prostaglandin E2 production. *Cancer Res.* 2001;61(3):1058-64.
141. Sandur SK, Pandey MK, Sung B, et al. Curcumin, demethoxycurcumin, bisdemethoxycurcumin, tetrahydrocurcumin and turmerones differentially regulate anti-inflammatory and anti-proliferative responses through a ROS-independent mechanism. *Carcinogenesis.* 2007;28(8):1765-73.
142. Murugan P, Pari L. Effect of tetrahydrocurcumin on plasma antioxidants in streptozotocin-nicotinamide experimental diabetes. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2006;17(4):231-44.
143. Pfeiffer E, Hoehle SI, Walch SG, et al. Curcuminoids form reactive glucuronides in vitro. *J Agric Food Chem.* 2007;55(2):538-44.
144. Bisht S, Feldmann G, Soni S, et al. Polymeric nanoparticle-encapsulated curcumin ("nanocurcumin"): a novel strategy for human cancer therapy. *J Nanobiotechnology.* 2007;5:3.
145. Ma Z, Shayeganpour A, Brocks DR, et al. High-performance liquid chromatography analysis of curcumin in rat plasma: application to pharmacokinetics of polymeric micellar formulation of curcumin. *Biomed Chromatogr.* 2007;21(5):546-52.
146. Araujo CC, Leon LL. Biological activities of *Curcuma longa* L. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2001;96(5):723-8.
147. DiSilvestro RA, Joseph E, Zhao S, et al. Diverse effects of a low dose supplement of lipidated curcumin in healthy middle aged people. *Nutr J.* 2012;11:79.
148. Srivastava R, Dikshit M, Srimal RC, et al. Anti-thrombotic effect of curcumin. *Thromb Res.* 1985;40(3):413-7.
149. Goel A, Kunnumakkara AB, Aggarwal BB. Curcumin as "Curecumin": from kitchen to clinic. *Biochem Pharmacol.* 2008;75(4):787-809.
150. Jobin C, Bradham CA, Russo MP, et al. Curcumin blocks cytokine-mediated NF-kappa B activation and proinflammatory gene expression by inhibiting inhibitory factor I-kappa B kinase activity. *J Immunol.* 1999;163(6):3474-83.
151. Surh YJ, Chun KS, Cha HH, et al. Molecular mechanisms underlying chemopreventive activities of anti-inflammatory phytochemicals: down-regulation of COX-2 and iNOS through suppression of NF-kappa B activation. *Mutat Res.* 2001;480-481:243-68.

152. Shah BH, Nawaz Z, Pertani SA, et al. Inhibitory effect of curcumin, a food spice from turmeric, on platelet-activating factor- and arachidonic acid-mediated platelet aggregation through inhibition of thromboxane formation and Ca<sup>2+</sup> signaling. *Biochem Pharmacol.* 1999;58(7):1167-72.
153. Chen HW, Huang HC. Effect of curcumin on cell cycle progression and apoptosis in vascular smooth muscle cells. *Br J Pharmacol.* 1998;124(6):1029-40.
154. Alwi I. Hubungan faktor metabolik dengan respons inflamasi pada sindrom koroner akut pasien diabetes mellitus tipe 2 [Disertasi]. Jakarta: Universitas Indonesia; 2006.
155. Wasserfuhr D, Cetin SM, Yang J, et al. Protection of the right ventricle from ischemia and reperfusion by preceding hypoxia. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2008;378(1):27-32.
156. Kutukculer N, Azarsiz E, Aksu G, et al. Cd4+Cd25+Foxp3+ T regulatory cells, Th1 (Ccr5, Il-2, Ifn-Gamma) and Th2 (Ccr4, Il-4, Il-13) type chemokine receptors and intracellular cytokines in children with common variable immunodeficiency. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2015.
157. Gerard-Monnier D, Erdelmeier I, Regnard K, et al. Reactions of 1-methyl-2-phenylindole with malondialdehyde and 4-hydroxyalkenals. Analytical applications to a colorimetric assay of lipid peroxidation. *Chem Res Toxicol.* 1998;11(10):1176-83.
158. Burns JA, Butler JC, Moran J, et al. Selective reduction of disulfides by Tris(2-Carboxyethyl)Phosphine. *J Org Chem.* 1991;04(22):2648-50.
159. Azar RR, Badaoui G, Sarkis A, et al. Effect of high bolus dose tirofiban on the inflammatory response following percutaneous coronary intervention. *Clin Cardiol.* 2010;33(1):E14-9.
160. Kastrati A, Koch W, Berger PB, et al. Protective role against restenosis from an interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism in patients treated with coronary stenting. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(7):2168-73.
161. Cheng AL, Hsu CH, Lin JK, et al. Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. *Anticancer Res.* 2001;21(4B):2895-900.
162. Sharma RA, McLelland HR, Hill KA, et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic study of oral Curcuma extract in patients with colorectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2001;7(7):1894-900.
163. Lao CD, Ruffin MT, Normolle D, et al. Dose escalation of a curcuminoid formulation. *BMC Complement Altern Med.* 2006;6:10.
164. Tsimikas S, Lau HK, Han KR, et al. Percutaneous coronary intervention results in acute increases in oxidized phospholipids and lipoprotein(a): short-term and long-term immunologic responses to oxidized low-density lipoprotein. *Circulation.* 2004;109(25):3164-70.

165. Gottsauner-Wolf M, Zasmata G, Hornykewycz S, et al. Plasma levels of C-reactive protein after coronary stent implantation. *Eur Heart J*. 2000;21(14):1152-8.
166. Kim TH, Jiang HH, Youn YS, et al. Preparation and characterization of water-soluble albumin-bound curcumin nanoparticles with improved antitumor activity. *Int J Pharm*. 2011;403(1-2):285-91.
167. Mirzabeigi P, Mohammadpour AH, Salarifar M, et al. The Effect of Curcumin on some of Traditional and Non-traditional Cardiovascular Risk Factors: A Pilot Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Iran J Pharm Res*. 2015;14(2):479-86.
168. Li TT, Xie Y, Guo Y, et al. Effect of probucol on vascular remodeling due to atherosclerosis in rabbits: an intravascular ultrasound study. *Chin Med J (Engl)*. 2011;124(12):1840-7.
169. Ozer MK, Parlakpınar H, Cigremis Y, et al. Ischemia-reperfusion leads to depletion of glutathione content and augmentation of malondialdehyde production in the rat heart from overproduction of oxidants: can caffeic acid phenethyl ester (CAPE) protect the heart? *Mol Cell Biochem*. 2005;273(1-2):169-75.
170. Roberts MJ, Young IS, Trouton TG, et al. Transient release of lipid peroxides after coronary artery balloon angioplasty. *Lancet*. 1990;336(8708):143-5.
171. Murrow JR, Sher S, Ali S, et al. The differential effect of statins on oxidative stress and endothelial function: atorvastatin versus pravastatin. *J Clin Lipidol*. 2012;6(1):42-9.
172. Pytel E, Jackowska P, Chwatko G, et al. Intensive statin therapy, used alone or in combination with ezetimibe, improves homocysteine level and lipid peroxidation to a similar degree in patient with coronary artery diseases. *Pharmacol Rep*. 2015.
173. Kopff M, Kowalczyk E, Kopff A. Influence of selected cardiological drugs on oxidative status. *Pol J Pharmacol*. 2004;56(2):265-9.
174. Buffon A, Santini SA, Ramazzotti V, et al. Large, sustained cardiac lipid peroxidation and reduced antioxidant capacity in the coronary circulation after brief episodes of myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(3):633-9.
175. Iuliano L, Pratico D, Greco C, et al. Angioplasty increases coronary sinus F<sub>2</sub>-isoprostane formation: evidence for in vivo oxidative stress during PTCA. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(1):76-80.

## LAMPIRAN

### Lampiran 1 Sertifikat Persetujuan Penelitian dari FK Universitas Indonesia, RS Cipto Mangunkusumo, Jakarta



# UNIVERSITAS INDONESIA

## FAKULTAS KEDOKTERAN

Jalan Salemba Raya No. 6, Jakarta Pusat  
Pos Box 1358 Jakarta 10430  
Kampus Salemba Telp. 31930371, 31930373, 3922977, 3927360, 3912477, 3153236, Fax. : 31930372, 3157288, e-mail : office@fk.ui.ac.id

---

Nomor : 171 /UN2.F1/ETIK/2015

**KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK**

---

*ETHICAL APPROVAL*

Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subyek penelitian kedokteran, telah mengkaji dengan teliti protokol berjudul:


*The Ethics Committee of the Faculty of Medicine, University of Indonesia, with regards of the Protection of human rights and welfare in medical research, has carefully reviewed the research protocol entitled:*

**“Pengaruh Kurkumin terhadap Respons Inflamasi dan Stres Oksidatif Pasca Intervensi Koroner Perkutan pada Pasien Dewasa Penyakit Jantung Koroner Stabil”.**

Peneliti Utama : dr. Todung D. A. Silalahi, SpPD-K-KV, FINASIM  
*Principal Investigator*

Nama Institusi : Program S3 FKUI  
*Name of the Institution*

dan telah menyetujui protokol tersebut di atas.  
*and approved the above mentioned protocol.*



**Prof. Dr. dr. Rianto Setiabudy, SpFK**

\* *Ethical approval* berlaku satu tahun dari tanggal persetujuan.  
\*\* Peneliti berkewajiban

1. Menjaga kerahasiaan identitas subyek penelitian.
2. Memberitahukan status penelitian apabila
  - a. Setelah masa berlakunya keterangan lolos kaji etik, penelitian masih belum selesai, dalam hal ini *ethical approval* harus diperpanjang.
  - b. Penelitian berhenti di tengah jalan.
3. Melaporkan kejadian serius yang tidak diinginkan (*serious adverse events*).
4. Peneliti tidak boleh melakukan tindakan apapun pada subyek sebelum penelitian lolos kaji etik dan *informed consent*.

**Lampiran 2 *Informed Consent* Penelitian**

Penelitian:

**Pengaruh Kurkumin Terhadap Respons Inflamasi dan Stres Oksidatif Pasca  
Intervensi Koroner Perkutan pada Pasien Dewasa Penyakit Jantung  
Koroner Stabil**

Jakarta, 2015

Bapak/Ibu Yth,

Pada saat ini saya **dr. Todung D. A. Silalahi, SpPD, K-KV, FINASIM**, staf Universitas Kristen Krida Wacana (UKRIDA), sedang mengambil program doktoral bidang Kedokteran FK Universitas Indonesia. Topik yang saya teliti adalah melihat efek kurkumin yang diminum oleh penderita penyakit jantung koroner (PJK) stabil yang akan menjalani intervensi koroner perkutan (IKP).

PJK, merupakan penyakit jantung terbanyak dengan prevalensi 1,5% dari total populasi. IKP memiliki angka keberhasilan tinggi dalam menangani PJK dan merupakan prosedur revaskularisasi pilihan untuk PJK saat ini. Pasien yang akan kami sertakan dalam penelitian ini berjumlah 50 orang usia dewasa.

Bapak/Ibu adalah penderita PJK stabil, kami mohon kesediaan Bapak/Ibu untuk turut serta dalam penelitian ini. Kurkumin selama ini telah terbukti secara luas dapat menurunkan reaksi inflamasi dan stres oksidatif. Pada PJK terjadi penyumbatan akibat plak aterosklerosis yang mengakibatkan suplai darah jantung menjadi berkurang. Pada prosedur IKP, yang diikuti dengan pemasangan *stent* pada lokasi sumbatan, bertujuan untuk memperbaiki suplai darah jantung. Pada prosedur ini, dapat terjadi peningkatan aktivitas inflamasi dan stres oksidatif. Meskipun sebelum prosedur ini pasien diberikan obat standar untuk menekan

reaksi-reaksi yang disebutkan tadi, namun masih terjadi peningkatan respons ini pasca-IKP.

Kurkumin (ekstrak kunir) merupakan obat tradisional yang banyak ditemukan di Indonesia dan pemakaiannya pada anak selama ini sebagai obat penambah nafsu makan. Penelitian mengenai kurkumin menunjukkan bahwa kurkumin memiliki efek protektif terhadap jantung dan pembuluh darah melalui perannya sebagai antiinflamasi, antioksidan, pengatur keseimbangan kolesterol, dan anti proliferas. Namun, penelitian mengenai efek kurkumin terhadap pasien pasca-IKP belum ada.

Bila Bapak/Ibu bersedia turut serta dalam penelitian ini, selama 7 hari sebelum prosedur IKP, Bapak/Ibu akan kami berikan kapsul kurkumin atau plasebo (bahan mirip obat yang tidak memiliki khasiat apapun). Dosis kurkumin yang diberikan adalah 45 mg/hari. Dosis ini adalah dosis terendah yang pernah diberikan pada penelitian-penelitian sebelumnya, sedangkan dosis tertinggi yang pernah diberikan yakni 8 g/hari selama 4 bulan. Dokter, tenaga kesehatan di ruang rawat, ICU, maupun kamar operas, tidak akan mengetahui mana dari obat tersebut yang akan diberikan kepada Bapak/Ibu.

Kami akan memantau secara ketat dampak yang mungkin timbul dengan pemakaian obat ini dan melihat efek inflamasi dan stres oksidatif yaitu dengan cara mengambil darah pasien sebelum prosedur serta 24 jam dan 48 jam setelah prosedur IKP.

Pengambilan darah baik sebelum maupun setelah prosedur akan diambil melalui pembuluh darah di tangan sebayak 5 cc. Selanjutnya contoh darah akan diperiksa di Laboratorium Prodia.

Pengambilan contoh darah pada tangan hanya akan menimbulkan rasa nyeri ringan, walaupun kadang juga dapat menimbulkan infeksi kulit ringan, pembengkakan, dan warna kebiruan yang dapat sembuh dalam beberapa hari. Pemberian kurkumin sampai sejauh ini belum pernah dilaporkan memberikan efek berbahaya, kecuali diberikan pada dosis tinggi (4 gram) dan lama (4 bulan) dapat menyebabkan perubahan warna bulu pada tikus percobaan.

Kurkumin diharapkan dapat membantu mengurangi efek inflamasi dan stres oksidatif pasca-IKP, tetapi mungkin juga tidak memberikan efek apa-apa. Semua pemeriksaan laboratorium tidak dibebankan kepada keluarga, dan apabila selama pemberian obat muncul efek samping yang disebabkan karena pemberian obat, maka Bapak/Ibu akan diberikan pertolongan, pemberian obat dihentikan dan dibebaskan dari biaya yang mungkin diperlukan untuk mengatasi efek samping obat.

Bapak/Ibu bebas untuk menolak ikut dalam penelitian ini. Bila Bapak/Ibu ikut dalam penelitian ini, Bapak/Ibu juga bebas mengundurkan diri setiap saat selama periode pemberian obat, tanpa memengaruhi kualitas pelayanan kami. Kami akan merahasiakan semua data yang diperoleh untuk Bapak/Ibu saja.

Bila Bapak/Ibu tidak menaati prosedur penelitian yang telah ditetapkan oleh peneliti, maka Bapak/Ibu dapat dikeluarkan dari penelitian ini. Bila Bapak/Ibu memutuskan untuk tidak berpartisipasi dalam penelitian ini, maka Bapak/Ibu tetap akan mendapatkan penatalaksanaan IKP seperti biasa.

Bapak/Ibu dapat sewaktu-waktu menghubungi kami, dr. Todung D. A. Silalahi, SpPD, K-KV, FINASIM di PJT RSCM, Jl. Diponegoro No. 70, Jakarta. No HP 0812-8785-4603.

Terima kasih atas partisipasi Bapak/Ibu.

Hormat saya,

dr. Todung D. A. Silalahi, SpPD, K-KV, FINASIM



### Formulir Persetujuan

Semua penjelasan di atas telah disampaikan kepada saya:

Nama : .....

Tanggal lahir : .....

NRM : .....

Masalah yang mungkin telah dijelaskan dengan baik. Saya mengetahui nomor dr. Todung yang dapat dihubungi dan dapat saya gunakan bila saya memerlukan penjelasan lebih detail.

Dengan menandatangani formulir ini, saya setuju menyertakan diri saya dalam penelitian ini.

Jakarta, 2015

Nama peserta : .....

Tanda tangan peserta : .....

Nama saksi : .....

Hubungan dengan pasien : .....

Tanda tangan saksi : .....

**Lampiran 3 Form Data Penelitian****Tanggal IKP:**

<b>I. Data Dasar</b>		
1.	Nama pasien	
2.	Tanggal lahir	
3.	Jenis kelamin	
4.	Kelompok penelitian	
5.	Tanggal mulai minum obat	
6.	Tanggal selesai minum obat	
7.	Lingkar pinggang	
8.	BB	
9.	TB	
10.	IMT	
11.	RV function	
12.	LV function	
13.	Tekanan darah	
14.	Merokok	
15.	Riwayat infark miokardium	
16.	Riwayat stoke iskemik/TIA	
17.	Riwayat IKP	
18.	Riwayat CABG	
	<b>IVUS</b>	
19.	<i>Lesion length (lesi tipe B)</i>	
20.	<i>Reference vessel diameter</i>	
21.	<i>Stenosis diameter</i>	
22.	<i>Minimal lumen diameter</i>	
	<b>Terapi saat masuk RS</b>	
23.	Aspirin dosis (mg)	
24.	Klopidogrel dosis (mg)	
25.	Penyekat-beta/penyekat-kanal kalsium dosis (mg)	
26.	Penyekat-ACE/ARB dosis (mg)	
27.	Statin (atorvastatin) dosis (mg)	

<b>II. Data Laboratorium Pra-IKP</b>		
1.	Hemoglobin	
2.	Hematokrit	
3.	SGOT	
4.	SGPT	
5.	Ureum	
6.	Kreatinin	
7.	HbA1c	
8.	Total kolesterol	
9.	Kolesterol HDL	
10.	Kolesterol LDL	
11.	Trigliserida	

<b>III. Data Laboratorium hsCRP, sCD40L, MDA, dan GSH</b>				
		<b>7 hari pra-IKP</b>	<b>24 jam pasca-IKP</b>	<b>48 jam pasca-IKP</b>
1.	hsCRP			
2.	sCD40L			
3.	MDA			
4.	GSH			

<b>IV. Data Dasar IKP</b>		
1.	Masuk ICU tanggal dan jam	
2.	Keluar ICU tanggal dan jam	
3.	Tanggal dan jam IKP	
4.	Tanggal dan jam pengambilan darah I pasca-IKP (24 jam)	
5.	Tanggal dan jam pengambilan darah II pasca-IKP (48 jam)	

## MANUSCRIPT

### CURCUMIN EFFECT ON INFLAMMATION RESPONSE AND OXIDATIVE STRESS FOLLOWING PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION IN ADULT PATIENTS WITH STABLE CORONARY HEART DISEASE

Todung Silalahi<sup>1</sup>, Idrus Alwi<sup>1</sup>, Frans Suyatna<sup>2</sup>, Teguh Santoso<sup>1</sup>, Suzanna I<sup>3</sup>

<sup>1</sup> *Departement of Internal Medicine, Division of Cardiology, Indonesia University*

<sup>2</sup> *Departemen of Pharmacologi, Indonesia University*

<sup>3</sup> *Departemen of Clinical Pathology, Indonesia University*

Correspondence mail:

*Departement of Internal Medicine, Division of Cardiology, Indonesia University, Cipto Mangunkusumo Genaeral Hspital, Diponegoro St. 71, Jakarta 10430, Indonesia, email: donaldnena@gmail.com*

#### ABSTRACT

**Objectives:** To determine the efficacy of orally administered curcumin in reducing inflammatory response and oxidative stress in post-PCI of stable CHD patients in Jakarta, Indonesia. **Methods:** A double-blind randomized controlled trial on 50 adult patients of both sexes with stable CHD who had PCI to be treated with curcumin or placebo. Either curcumin (45 mg/day) or placebo was given 7 days prior to PCI until 2 days after PCI. Inflammatory markers (hsCRP and sCD40L) and oxidative stress assessment (MDA and GSH) were measured in 3 phases (7 days pre-PCI, 24 hours post-PCI, and 48 hours post-PCI). **Results:** During April–June 2015, 50 patients were recruited (25 curcumin and 25 placebo) from Cipto Mangunkusumo General Hospital and Jakarta Heart Center. The serum concentrations of hsCRP and sCD40L in curcumin group ( $p < 0.05$ ) in all observation phases were significantly lower compared with placebo group; however, there were no significant differences between groups. No significant difference was observed among phases in MDA and GSH, but there was a trend of decreasing MDA and GSH levels ( $p = 0.6$  and  $p = 0.3$ , respectively) in curcumin group. **Conclusion:** Curcumin tends to reduce inflammatory response following PCI by decreasing oxidative stress (MDA) through the increase of internal antioxidant utilization (GSH).

**Keywords:** curcumin, inflammatory response, oxidative stress, PCI, stable CHD

## **Introduction**

Cardiovascular diseases still play major roles in health problems worldwide. In 2009, mortality rate caused by cardiovascular diseases in USA reached 236.1/100000 people. This was down 32.7% compared with 1999, but they still caused 32.3% of death in USA.<sup>1</sup> According to WHO in 2009, more than 80% of death in the world were caused by cardiovascular disease in countries with low to moderate income. Survey of Household Health in Indonesia showed an increase in mortality rate caused by cardiovascular disease, reaching more than 1.5 within a decade. Basic Health Research 2013 showed that coronary heart disease ranked first in heart disease with prevalence of 1.5% of total population.<sup>2</sup>

Percutaneous coronary intervention (PCI)/ percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) is a procedure of choice for revascularization in CHD with high success rate (90-95%).<sup>1, 3, 4</sup> Increased inflammatory response and oxidative stress post PCI occur even after standard medication such as clopidogrel, aspirin, and statin before procedure.<sup>5, 9</sup>

Previous studies showed that curcumin was able to reduce inflammatory response and oxidative stress. Another study done by Jain et al<sup>10</sup> reported supplementation in rats reduced IL-6, IL-8, MCP-1, and TNF- $\alpha$ . Other studies showed that curcumin reduced oxidative stress process by elimination of ROS.<sup>11</sup> Based on those results, the author wanted to study if the addition of curcumin as antiinflammation and antioxidant in standard therapy could reduce the inflammatory response and oxidative stress post PCI.

## **Methods**

### ***Study design***

This is a multicenter randomized double blind study. The protocol in this study was approved by the ethic commission of Faculty of Medicine Universitas Indonesia.

### ***Patient***

Inclusion criteria comprises of adult patients with stable CHD whom underwent PCI with coronary lesion consisted of stenosis > 70%, measured 18–38 mm, angled 45–60°, and without calcification to moderate calcification. Exclusion criteria comprises of stable CHD patients with history of myocardial infarct or unstable angina within the last three months, total occlusion in angiography, new left bundle branch block (LBBB), use of steroid/ immunosuppressant, and those with condition of increased inflammatory parameters and free radicals such as acute or chronic infection, malignancy, hyperthyroidism, and acute or chronic renal disease.

### ***Intervention***

Placebo and curcumin were given in three phases, which were 7 days before, 24 hours, and 48 hours after PCI, beside standard treatment using 100 mg aspirin and 300 mg clopidogrel 12–24 hours post PCI.

Before and after stent placement assessment was done using intravascular ultrasound (IVUS). PCI was deemed successful when stenosis rate was under 30%. Blood samplings for hsCRP, sCD40L, MDA, and GSH were taken 7 days before curcumin treatment, 24 hours and 48 hours post PCI.

sCD40L and hsCRP measurement was done using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). sCD40L concentration was soluble CD40 Ligand concentration in serum after fasting which was measured using Quantikine R&D reagent in system catalog DCCL40 with ELISA method and its value was in pg/mL (normal range <3,500 pg/mL). hsCRP serum level was measured using immunometric assay method with CRP bead pack reagent from DPC and its value was in mg/L (normal range <10 mg/L).

### ***Statistical Analysis***

This study used SPSS statistics for windows ver 21.0. Comparison of hsCRP, sCD40L, MDA, and GSH level in both groups at pre PCI, 24 hours post PCI, and 48 hours post PCI was done using paired t-test for parametric data or Wilcoxon

for non-parametric. Level changes in both groups were analyzed using one-way repeated ANOVA for parametric data or alternative test for non-parametric data, followed by post-hoc test if the result was statistically significant.

## Results

### *Patient characteristics and baseline laboratory results*

Within April-June 2015, there were 50 patients eligible for study. 25 of them were given placebo and the rest were given curcumin (15 mg 3 times per day) from 7 days before PCI to 2 days after PCI. There were no significant differences in subject characteristics between groups (Table 1).

Table 1. Subject Characteristics Within Groups

Variable	Group		P
	Placebo (n = 25)	Curcumin (n = 25)	
Gender			
- Male	13 (52,0)	15 (60,0)	0,6*
- Female	12 (48,0)	10 (40,0)	
Age (years)	60,60 ± 7,99	62,7 ± 6,46	0,3 <sup>§</sup>
History of myocardial infarct			
- Yes	11 (44,0)	15 (60,0)	0,3*
- None	14 (56,0)	10 (40,0)	
History of ischemic stroke /TIA			
- Yes	0 (0,0)	1 (4,0)	1,0 <sup>¶</sup>
- None	25,0 (100)	24 (96,0)	
Smoking			
- Yes	11 (44,0)	15 (60,0)	0,3*
- None	14 (66,0)	10 (40,0)	
History of PCI			
- Yes	7 (28,0)	13 (52,0)	0,09*
- None	18 (72,0)	12 (48,0)	
History of CABG			
- Yes	0 (0,0)	0, (0,0)	-
- None	25 (100)	25 (100)	
BW (kg)	66 (38 - 127)	67 (54 - 84)	0,2 <sup>¥</sup>
BH (cm)	160,5 ± 7,15	161,7 ± 8,72	0,6 <sup>§</sup>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25,7 (16,9 - 47,8)	25,6 (21,2 - 32,7)	0,5 <sup>¥</sup>
RV function (%)	16 (11 - 22)	16 (11 - 22)	0,3 <sup>¥</sup>
LV function (%)	55,6 ± 8,17	56,3 ± 7,56	0,8 <sup>§</sup>
Systolic (mmHg)	134,8 ± 14,96	134,9 ± 13,31	0,9 <sup>§</sup>

Diastolic (mmHg)	76,3 ± 8,21	77,7 ± 9,89	0,6 <sup>§</sup>
Hb (g/dL)	14,1 ± 3,39	13,6 ± 1,21	0,3 <sup>§</sup>
Leukocyte (X10 <sup>3</sup> /mL)	8,2 (4,8 - 16,5)	8,2 (3,9 - 10,5)	0,6 <sup>¥</sup>
Thrombocyte (X10 <sup>3</sup> /mL)	262,4 (135,0 - 405,0)	262,0 (116,0 - 438,0)	0,6 <sup>¥</sup>
eGFR EPI-2009	68,8 (20,3 - 111,7)	68,8 (24,0 - 98,7)	0,9 <sup>¥</sup>
Triglyceride (mg/dL)	165,9 (61,0 - 346,0)	165,9 (40,0 - 897,0)	0,7 <sup>¥</sup>
Total Cholesterol (mg/dL)	176,1 (100,0 - 437,0)	176,1 (97,0 - 265,0)	0,8 <sup>¥</sup>
HDL (mg/dL)	48,1 (29,0 - 82,0)	48,1 (32,0 - 75,0)	0,4 <sup>¥</sup>
LDL (mg/dL)	107,6 (37,0 - 339,0)	107,6 (39,0 - 172,0)	0,9 <sup>¥</sup>
HbA1c (%)	7,2 (5,2 - 11,1)	7,2 (5,0 - 10,2)	0,3 <sup>¥</sup>

\*  $\chi^2$  test; <sup>§</sup> unpaired t-test; <sup>¶</sup> Fisher-exact test; <sup>¥</sup> Mann-Whitney test

*TIA: transient ischemic attack, PCI: Percutaneous Coronary Intervention, CABG: coronary artery bypass grafting, BW: body weight, BH: body height, BMI: Body Mass Index, RV: right ventricle, LV: left ventricle, Hb: hemoglobin, eGFR: estimated glomerular filtration rate, HDL: high density lipoprotein, LDL: low density lipoprotein. HbA1c: hemoglobin A1c.*

*Categorical variables are presented with n (%). Numerical variables are presented with mean ± standard deviation if within normal distribution or median (minimum - maximum) if within abnormal distribution.*

### **Procedure characteristics**

PCI characteristics showed no significant differences between variables, both at before dilation and at stent placement (table 2). In curcumin and placebo groups, LAD was the most common vessel to undergo PCI, but its proportion in curcumin group was higher compared to placebo (84 % vs 56 %).



**Table 2.** PCI Procedure Characteristics

Variable	Groups		p
	Placebo (n = 25)	Curcumin (n = 25)	
<b>Blood vessel, n ( %)</b>			
Left artery descending (LAD)	14 (56,0 %)	21 (84,0 %)	1,0*
Left circumflex (LCX)	3 (12,0 %)	1 (4,0 %)	
Right coronary artery (RCA)	8 (32,0 %)	3 (12,0 %)	
<b>Before dilation</b>			
Balloon inflation (seconds)	15 (15 – 20)	15 (15- 20)	1,0 <sup>§</sup>
Balloon length (mm)	15 (15 - 20)	15 (15 – 20)	1,0 <sup>§</sup>
Balloon pressure (atm)	12 (8-12)	12 (8 -14)	0,3 <sup>§</sup>
<b>Stent placement</b>			
Amount of stent	1	1	1,0 <sup>§</sup>
Stent length (mm)	38 (20 – 38)	38 (20 – 38)	0,6 <sup>§</sup>
Stent length (mm)	3 (2,5 – 3,5)	2,75 (2,5 – 3,5)	0,3 <sup>§</sup>
Drug eluting stent			
- Yes	25 (100%)	25 (100%)	-
- None	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Deploy stent pressure (atm)	14 (12 – 16)	16 (10 – 16)	0,3 <sup>§</sup>
Deploy stent duration (detik)	20 (18 – 22)	20 (15 – 20)	0,9 <sup>§</sup>

\*  $\chi^2$  Test; <sup>§</sup> Mann-Whitney test;

*Categorical variables are presented with n (%). Numerical variables are presented with median (minimum –maximum)*

#### *Main outcome*

Both groups had increased serum concentration of hsCRP from 7 days before PCI (baseline or hsCRP 1) to 24 hours post PCI (hsCRP 2), and then decreased level at 48 hours post PCI (hsCRP 3) (Table 3). There were no significant differences between groups at all phases. In placebo group, the difference between hsCRP 1 and hsCRP 2 was insignificant ( $p=0.9$ ), while hsCRP 2 and hsCRP 3 comparisons were significant ( $p = 0.002$ ). In the curcumin group, the differences were significant between hsCRP 1 and hsCRP 2 ( $p = 0.01$ ). Similar result was also seen in differences between hsCRP 2 and hsCRP 3 ( $p= 0.02$ ).

**Table 3.** hsCRP Serum Level in Curcumin and Placebo Groups at Three times of Observation.

hsCRP Level (mg/L)	Groups		p <sup>¥</sup>
	Placebo (n = 25)	Curcumin (n=25)	
hsCRP 1	2,2 (0 - 68,4)	2,5 (0,4 - 119)	0,6
hsCRP 2	2,7 (0,4 - 18,2)	2,8 (0,2 - 155)	0,8
hsCRP 3	2,5 (0,5 - 13,9)	2,4 (0,4 - 68,2)	0,8
<b>P Value</b> <sup>§</sup>	0,05	0,006	

*Data are presented in median (minimum - maximum)*

<sup>¥</sup> Mann-Whitney test for comparison of placebo and curcumin groups

<sup>§</sup> Friedman test for changes of hsCRP 1 to 3 within groups

There was an increase of sCD40L in both groups (sCD40L 1 to sCD40L 2) and then a decrease to sCD40L 3. There were no significant differences in comparison between groups at these phases. In placebo group, the difference between sCD40L 1 and sCD40L 2 was insignificant ( $p = 0.06$ ) while the difference between sCD40L 2 and 3 was significant ( $p = 0.04$ ). Curcumin group had significant differences between sCD40L 1 - sCD40L 2 ( $p = 0.006$ ) and sCD40L 2 – sCD40L 3 ( $p = 0.01$ ).

**Table 4.** sCD40L Serum Level in Curcumin and Placebo Group at Three Times of Observation

sCD40L level (pg/L)	Groups		p <sup>¥</sup>
	Placebo (n = 25)	Curcumin (n = 25)	
sCD40L 1	6398,8 (4085,1 - 12769, 8)	5604,2 (2056,2 - 11471, 6)	0,2
sCD40L 2	7525,9 (1721,9 - 14793, 7)	7584,3 (2898,5 - 13065, 0)	0,6
sCD40L 3	6534,5 (1810,3 - 11516, 6)	5738,9 (3830,3 - 10386, 6)	0,3
<b>P value</b> <sup>§</sup>	0,3	0,002	

*Data are presented in median (minimum - maximum)*

<sup>¥</sup> Mann-Whitney test for comparison of placebo vs curcumin

<sup>§</sup> Friedman test for change of sCD40L 1 to 3 within groups

Both of the groups had increased MDA 2 compared with MDA 1 (table 5). In placebo group, median of MDA 2 to MDA 3 was constant while median MDA 2 to MDA 1 was reduced. There were no significant differences between groups at all phases. In the placebo group, there were no significant changes between MDA 1 - MDA 2 and with MDA 2 - MDA 3 ( $p = 0.2$  and  $p = 0.3$ ). Curcumin group also had no significant difference between MDA 1 - MDA 2 and MDA 2 - MDA 3 ( $p = 0.3$  and  $p = 0.2$ )

**Table 5.** MDA Serum Level in Curcumin and Placebo Group at Three Times of Observation

MDA level(mM)	Groups		p
	Placebo (n = 25)	Curcumin (n = 25)	
MDA 1	0,27 (0,16 - 0,49)	0,28 (0,14 - 0,61)	0,6 <sup>¥</sup>
MDA 2	0,30 (0,15 - 0,49)	0,29 (0,14 - 0,59)	0,7 <sup>§</sup>
MDA 3	0,30 (0,14 - 0,62)	0,22 (0,14 - 0,87)	0,7 <sup>¥</sup>
P value <sup>§</sup>	0,3	0,6	

Placebo group had increasing trend from GSH 1 to GSH 2 and GSH 3, while curcumin group had decreased value at GSH 2 and increased value at GSH 3 (Table 6). There were no significant differences between groups at all phases. In the placebo group, the difference between GSH 1- GSH 2 and GSH 2 - GSH 3 were insignificant ( $p = 0.1$  and  $p = 0.7$ ). Curcumin group also had insignificant differences between GSH 1-GSH 2 and GSH 2-GSH 3 ( $p = 0.4$  and  $p = 0.7$ )

**Table 6.** GSH Serum Level in Curcumin and Placebo Group at Three Times of Observation

GSH level (mM)	Groups		P
	Placebo (n = 25)	Curcumin (n = 25)	
GSH 1	164,8 (43,4 - 328,1)	200,1 (32,2 - 359,8)	0,9 <sup>§</sup>
GSH 2	176,9 (66,2 - 583,3)	150,4 (43,1 - 570,2)	0,3
GSH 3	183,6 (88,1 - 659,3)	161,9 (27,1 - 425,9)	0,3
p Values <sup>§</sup>	0,1	0,3	

## Discussion

This study did not find complications and death post PCI. The mean age demographic of CHD subjects in this study was lower compared to mean age of Indonesian population.<sup>12</sup> This study also did not find adverse effect of curcumin or placebo treatment such as nausea, vomiting, or other symptoms. This is in line with other studies about minimal curcumin toxicity even in dosing up to 12000 mg.<sup>13-15</sup>

There was an increase in hsCRP level in both groups; this was suspected to be caused by PCI which contributed to ROS production by endothelial stimulation and ischemic-reperfusion process. ROS later would trigger pro-inflammatory compounds production including hsCRP by the help mononuclear cell and T lymphocytes. A study done by Tsimikas et al<sup>16</sup> reported that PCI increased oxidized LDL (Ox-LDL). Ox-LDL is an immunogenic molecule capable of directly and indirectly triggers pro-inflammatory molecules.

In this study, there was a decrease of hsCRP at 48 hours post PCI in both groups, but curcumin group had larger reduction compared to placebo group. This was caused by simvastatin/ atorvastatin treatment in both groups, a treatment which known to have antiinflammation and antioxidant effect. This result is in line with a study by Jiang et al.<sup>17</sup> In post PCI patients with rosuvastatin, hsCRP and MDA were reduced at three days post PCI.

This study also showed that curcumin supplementation supported antiinflammation and antioxidant properties in simvastatin and atorvastatin. A study done by Mirzabeigi et al<sup>18</sup> reported that curcumin inhibited LDL oxidation and reduced ROS production, therefore reducing hsCRP level.

Curcumin effect to metabolic and inflammation response in acute coronary syndrome had been studied by Alwi.<sup>152</sup> This study reported that low dose of curcumin (3x15 mg) resulted in significant reduce of hsCRP within one week in the first month. These two groups had increased sCD40L at 24 hours post PCI and reduced sCD40L level at 48 hours post PCI. sCD40L is a protein within Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  superfamily. sCD40L is expressed by activated T-lymphocyte,

which will later activates endothelial and triggers ROS along with pro-inflammatory chemokine and cytokine production. sCD40L also increases adhesion molecule expression such as E-selectin, ICAM-1, and VCAM-1. Inflammation reaction on endothel triggers leukocyte activation into lesion and re-stenosis via atherogenesis process.

A study done by Li et al<sup>19</sup> showed curcumin could improve atherosclerotic coronary arteries permeability. This increase in permeability would inhibit lipid deposition and infiltration of inflammatory cell on lesion site, delaying formation of atherome plaque. This study also saw curcumin roles in prevention of endothelial damage caused by ischemia-reperfusion process by inhibition of MMP-9. MMP-9 is synthesized by various matrix cells and macrophages. It also has roles in extracellular matrix degradation. Li also reported that curcumin reduced TNF-a and CRP level. This suggests that curcumin is beneficial in preventing endothelial damage caused by PCI and re-stenosis process.

MDA is a product of lipid peroxidation resulted from the breakdown of polyunsaturated fatty acid (PUFA) contained within endothelial membrane by reactive oxygen species (ROS). MDA production happens via enzymatic and non-enzymatic pathway. Enzymatic pathway of MDA production occurs in thromboxane A<sub>2</sub> production, while non-enzymatic MDA production occurs in lipid peroxidation process. ROS would change PUFA and arachidonic acid into monocyclic and bicyclic endoperoxide, which would later change into MDA. MDA as a very reactive and toxic molecule can cause cell death.

MDA increase is not only found in CHD, but also after PCI because of ischemia-reperfusion injury. This type of injury triggers ROS production, causing lipid peroxidation. Based on that fact, MDA can be used as a mean of oxidative stress measurement caused by ischemia-reperfusion injury.<sup>20</sup>

Previous study done by Robert et al<sup>21</sup> enrolled 10 stable ACS patients whom were about to have PCI. This study compared baseline MDA (before balloon inflation) with right after balloon deflation (60 seconds of balloon occlusion) and 60 seconds after balloon deflation. A significant increase of MDA level happened

right after deflation and returned back to baseline after 60 seconds post deflation. Another study by Jiang et al<sup>17</sup> on 120 post PCI patients categorized its population into rosuvastatin group (n = 55) and control group/ without statin (n = 65). These groups had increased MDA 2 hours post PCI and then a decrease up to 4 weeks post PCI.

This study saw increased level of MDA at 24 hours post PCI in placebo group and it was higher than baseline at 48 hours post PCI. In curcumin group, 24 hours post PCI saw lower increase of MDA and these subjects had lower MDA than baseline at 48 hours post PCI.

Reduction of MDA level in curcumin group is thought to be caused by its antioxidant activities as it effectively takes ROS and inhibits lipid peroxidation. Curcumin also has conjugated structures consisting of 2 methoxylated phenol and 1  $\beta$ -diketon. Methoxylated phenol acts as hydrogen donor and  $\beta$ -diketon acts as electron donor. These components cut chain reaction of ROS formation. There are more oxygen groups in curcumin than  $\alpha$ -tocoferol, making it easier to go into cell and inhibits ROS formation.

Change of MDA serum from baseline level to 24 hours and 48 hours post PCI was attributed to GSH serum level change. As explained before, GSH serum level at 24 hours post PCI in curcumin group was reduced and then increased after 48 hours. This study saw bigger tendency of reduction in curcumin group even though this was statistically insignificant. This was suspected to be caused by long term simvastatin/ atorvastatin treatment. It was thought that lipid peroxidation activity in these subjects was already repressed; making MDA changes no longer significant post PCI.

Previous study results reported proven reduced activities of lipid peroxidation using statin in humans.<sup>22</sup> A study by Pytel et al<sup>23</sup> about atorvastatin effect on MDA serum concentration enrolled 12 subjects with 40 mg of atorvastatin daily. They measured MDA level at 1 month and 6 months of treatment and compared the results with their level before treatment. This resulted in significant reduction of MDA level after 1 month of treatment ( $p < 0.05$ ) and 6 months of treatment ( $p$

< 0.01). Similar result was also reported in a study by Jiang et al<sup>17</sup>, which showed significant reduction of MDA level after 1 week ( $p < 0.05$ ) and 4 weeks post PCI ( $p < 0.05$ ) in the group with rosuvastatin.

Oxidative stress is an imbalance of pro and antioxidant which has the potency to cause tissue injury.<sup>24</sup> PCI causes short ischemic episode of myocardium when the balloon is inflated. This results in oxidative stress at endothelial tissue.<sup>21, 25, 26</sup> Direct assessment of oxidative stress is very difficult because free radicals are very reactive and with very short half-life. Though in vitro, oxidative stress can be measured from endogenous antioxidant molecules, such as GSH. Serum GSH shows endogenous defense activities.<sup>27</sup>

A study done by Sreejayan and Rao reported that curcumin reduced oxidative stress process by elimination of ROS.<sup>11</sup> The role of curcumin in eliminating free radicals is not just with its direct antioxidant effect, but also by increasing intracellular defense against oxidant. GSH is an important soluble compound in cell cytoplasm and nucleoplasm because of its role in changing NADPH into NADP<sup>+</sup>. NADPH donates a hydrogen ion to neutralized radical oxygen and radical OH coming from Fenton and Haber-Weise reaction, which will then be modified into H<sub>2</sub>O. GSH also modifies H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> into H<sub>2</sub>O with the help of katalase. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> is a molecule produced from ROS with catalysis by superoxide dismutase (SOD) in the event of ischemia-reperfusion trauma. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> is reactive and in Fenton reaction, it will later change into radical OH, a reactive molecule that can trigger lipid peroxidation.

In this study, curcumin supplementation is aimed to inhibit inflammation process and as an antioxidant. In oxidative stress condition, GSH level will be reduced because of increased consumption or disruption in its synthesis.

This study saw insignificant increase of GSH level 24 and 48 hours post PCI in placebo group. In other hand, curcumin group had reduced GSH at 24 hours post PCI and increased level at 48 hours post PCI. This result is different with a study done by Srivastava et al<sup>28</sup> which reported increased level of GSH and reduced

level of MDA after curcumin supplementation before left descending coronary artery ligation.

Reduced GSH serum in this study was possibly caused by increased consumption of GSH because of increased ROS production induced by PCI. This is also supported by reduced MDA to be lower than baseline level 24 hours post PCI and increased GSH level at 48 hours post PCI. This suggested curcumin roles as direct antioxidant and trigger of GSH production at 48 hours post PCI.

Study about curcumin role as antioxidant and antiinflammation in reperfusion injury post PCI on humans and animals has never been done before. A study done by DiSilvestro et al<sup>29</sup> showed significant increase of free radical uptake in the saliva of 19 adults with 80 mg oral curcumin everyday for 4 weeks. Based on that study, this study had less significant antioxidant effect of curcumin because we used lower dosage.

## **CONCLUSION**

It is concluded that curcumin supplementation reduced inflammation response post PCI and tended to inhibit the formation of oxidative stress parameters such as MDA serum by increasing internal antioxidant usage such as GSH serum. Low dose curcumin treatment can be considered to reduce inflammation response and oxidative stress post PCI. Further study with longer evaluation time is needed to assess the benefits of low dose curcumin in PCI outcome, especially re-stenosis rate. Further study is also needed to learn about higher dose of curcumin in inflammation response and oxidative stress post PCI.



## Citation

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127(1):e6-e245.
2. Mathers C FD, Boerma JT. The global burden of disease: 2004 update. In: Organization WH, editor. Geneva2008.
3. Detre K, Holubkov R, Kelsey S, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in 1985-1986 and 1977-1981. The National Heart, Lung, and Blood Institute Registry. *N Engl J Med*. 1988;318(5):265-70.
4. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistic s--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121(7):e46-e215.
5. Ferns GA, Raines EW, Sprugel KH, et al. Inhibition of neointimal smooth muscle accumulation after angioplasty by an antibody to PDGF. *Science* 1991; 253(5024):1129-32.
6. Holmes DR, Jr., Vlietstra RE, Smith HC, et al. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): a report from the PTCA Registry of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Am J Cardiol*. 1984;53(12):77C-81C.
7. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2011;124(23):e574-651.
8. Nobuyoshi M, Kimura T, Nosaka H, et al. Restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty: serial angiographic follow-up of 229 patients. *J Am Coll Cardiol*. 1988;12(3):616-23.
9. Serruys PW, Luijten HE, Beatt KJ, et al. Incidence of restenosis after successful coronary angioplasty: a time-related phenomenon. A quantitative angiographic study in 342 consecutive patients at 1, 2, 3, and 4 months. *Circulation*. 1988;77(2):361-71.
10. Jain SK, Rains J, Croad J, et al. Curcumin supplementation lowers TNF-alpha, IL-6, IL-8, and MCP-1 secretion in high glucose-treated cultured monocytes and blood levels of TNF-alpha, IL-6, MCP-1, glucose, and glycosylated hemoglobin in diabetic rats. *Antioxid Redox Signal*. 2009;11(2):241-9.
11. Sreejayan N, Rao MN. Free radical scavenging activity of curcuminoids. *Arzneimittelforschung*. 1996;46(2):169-71.
12. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. Riset kesehatan dasar (Riskesdas) 2013. Jakarta: Departemen Kesehatan, 2013.
13. Cheng AL, Hsu CH, Lin JK, et al. Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. *Anticancer Res*. 2001;21(4B):2895-900.
14. Lao CD, Ruffin MTt, Normolle D, et al. Dose escalation of a curcuminoid for mulation. *BMC Complement Altern Med*. 2006;6:10.

15. Sharma RA, McLelland HR, Hill KA, et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic study of oral Curcuma extract in patients with colorectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2001;7(7):1894-900.
16. Tsimikas S, Lau HK, Han KR, et al. Percutaneous coronary intervention results in acute increases in oxidized phospholipids and lipoprotein(a): short-term and long-term immunologic responses to oxidized low-density lipoprotein. *Circulation.* 2004;109(25):3164-70.
17. Kim TH, Jiang HH, Youn YS, et al. Preparation and characterization of water-soluble albumin-bound curcumin nanoparticles with improved antitumor activity. *Int J Pharm.* 2011;403(1-2):285-91.
18. Mirzabeigi P, Mohammadpour AH, Salarifar M, et al. The Effect of Curcumin on some of Traditional and Non-traditional Cardiovascular Risk Factors: A Pilot Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Iran J Pharm Res.* 2015;14(2):479-86.
19. Li TT, Xie Y, Guo Y, et al. Effect of probucol on vascular remodeling due to atherosclerosis in rabbits: an intravascular ultrasound study. *Chin Med J (Engl).* 2011;124(12):1840-7.
20. Ozer MK, Parlakpınar H, Cigremis Y, et al. Ischemia-reperfusion leads to depletion of glutathione content and augmentation of malondialdehyde production in the rat heart from overproduction of oxidants: can caffeic acid phenethyl ester (CAPE) protect the heart? *Mol Cell Biochem.* 2005;273(1-2):169-75.
21. Roberts MJ, Young IS, Trouton TG, et al. Transient release of lipid peroxides after coronary artery balloon angioplasty. *Lancet.* 1990;336(8708):143-5.
22. Murrow JR, Sher S, Ali S, et al. The differential effect of statins on oxidative stress and endothelial function: atorvastatin versus pravastatin. *J Clin Lipidol.* 2012;6(1):42-9.
23. Pytel E, Jackowska P, Chwatko G, et al. Intensive statin therapy, used alone or in combination with ezetimibe, improves homocysteine level and lipid. *Pharmacol Rep.* 2015.
24. Kopff M, Kowalczyk E, Kopff A. Influence of selected cardiological drugs on oxidative status. *Pol J. Pharmacol.* 2004;56(2):265-9.
25. Buffon A, Santini SA, Ramazzotti V, et al. Large, sustained cardiac lipid peroxidation and reduced antioxidant capacity in the coronary circulation after brief episodes of myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(3):633-9.
26. Iuliano L, Pratico D, Greco C, et al. Angioplasty increases coronary sinus F2-isoprostane formation: evidence for in vivo oxidative stress during PTCA. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(1):76-80.
27. Hollman PC, Cassidy A, Comte B, et al. The biological relevance of direct antioxidant effects of polyphenols for cardiovascular health in humans is not established. *J Nutr.* 2011;141(5):989S-1009S.
28. Srivastava R, Dikshit M, Srimal RC, et al. Anti-thrombotic effect of curcumin. *Thromb Res.* 1985;40(3):413-7.
29. DiSilvestro RA, Joseph E, Zhao S, et al. Diverse effects of a low dose supplement of lipidated curcumin in healthy middle aged people. *Nutr J.* 2012;11:79.

## RIWAYAT HIDUP

### I. Data Pribadi

Nama : Dr.Todung Donald Aposan Silalahi, SpPD-KKV.,  
FINASIM., FICA., FAPSIC

Jabatan Terakhir : Staf Divisi KardioVascular, Departemen Penyakit Dalam,  
UKRIDA

Jenis Kelamin : Laki-laki

Tempat / tanggal lahir : Medan, 25 Januari 1968

Email : [donaldnena@gmail.com](mailto:donaldnena@gmail.com)

Alamat Kantor : Jl. Arjuna Utara No. 6, Kebon Jeruk, Jakarta Barat, telp.  
(021) 56942061. (UKRIDA)

Alamat Rumah : Jl.Blau Safir No.50, Sumur Batu, Kemayoran, Jakarta  
Pusa. Telp.(021)42872682 HP.081287854603

Agama : Kristen Protestan

Status Pernikahan : Menikah

Nama Suami : dr. Hernayati M.Hutabarat, Sp.KK

Nama Anak : Ronaldo G.M.Silalahi, Rachel E.M.Silalahi

Orang Tua : Ayah : Dr.Mangara Silalahi,SpPD-KGH  
Ibu : Siti Tialam Napitupulu Ass.Apt

### II. Riwayat Pendidikan Formal

1977–1982 : SD. Kristen Immanuel, Medan

1982–1985 : SMP. Kristen Immanuel, Medan

1985–1987 : SMA Kristen Immanuel, Medan

1987–1994 : Program Pendidikan Dokter FK Universitas Sumatera Utara

1998–2003 : Program Pendidikan Dokter Spesialis I (Sp.1), Ilmu Penyakit  
Dalam, FK Universitas Sumatera Utara

2005–2009 : Program Pendidikan Dokter Spesialis II (Sp.2), Kardiologi, FK-  
UI, Jakarta

2011 : International Program in Interventional Cardiology and Peripheral  
Intervention at Seoul National University Hospital, Korea

2012–2016 : Peserta Program Doktorat S3, FK-UI, Jakarta

### III. Riwayat Pekerjaan / Jabatan Struktural / Fungsional

- 1995–1998 : - Puskesmas Tiga Juhar Kecamatan STM Hulu Kabupaten Deli Serdang, Sumatera Utara
- 1998–2005 : - Staf Penyakit Dalam RSUD. Estomihi Medan, Sumatera Utara  
- Staf Penyakit Dalam RSUD. Elisabeth Medan, Sumatera Utara
- 2011 s/d : - Staf Universitas Krida Wacana (UKRIDA), Jakarta  
sekarang : - Ka. Laboratorium Kateterisasi, RSUD PGI Cikini, Jakarta  
- Ka. Laboratorium Kateterisasi, RS Jantung Jakarta

#### **IV. Riwayat Pelatihan / Kursus Tambahan**

- 2007 : Kursus Angiologi Diagnostik, Jakarta
- 2007 : Workshop : EKG ,Treadmil Test dan Acute Coronary Syndrome, Jakarta
- 2008 : Workshop on Vascular Disease, Jakarta
- 2008 : Holistic Echo Course 2008, Jakarta
- 2009 : Singapore Live 2009 Fellows Course, Singapore
- 2009 : Workshop Interventional Cardiology, Jakarta
- 2010 : Bifurcation Interventional Course, Malaysia
- 2010 : MYLIVE 2010 Pre Congress Fellow Course, Malaysia
- 2010 : Serdang Fellow's Course of Complex Intervention (SFCCI)
- 2010 : Fellow of Indonesia Society of Internal Medicine (FINASIM)
- 2010 : Train Medical Trainer, Saiseikai Yokohama-City Eastern Hospital, Japan
- 2011 : Advance Interventional Cardiology Course, Malaysia
- 2011 : International Program in Interventional Cardiology and Peripheral Intervention at Seoul National University Hospital, Korea
- 2011 : Fractional Flow Reserve (FFR) - St. Jude Medical, Inc.Beijing
- 2011 : SCAI Adult Interventional Cardiology Fellows Course, Seoul, Korea
- 2012 : American Heart Association (AHA) Core Instructor Course, ACLS-BLS
- 2012 : Workshop of Fluid, Electrolyte and Hypertension, Jakarta
- 2015 : Fellow International Collage of Angiology (FICA)
- 2015 : Fellow of Asian Pacific Society of Interventional Cardiology (FAPSIC)

- 2015 : International Course on Endovascular Therapies, Moscow, Russia  
 2015 : Workshop “Basic Image Interpretation and Measurement of IVUS”,  
 Indonesia

#### **V. Keikutsertaan dalam Pertemuan Ilmiah Nasional / Internasional**

- 2007 : Echo Singapore  
 2007 : Echo Malaysia  
 2008 : 5<sup>th</sup> Malaysian Cardiovascular Interventional Symposium with LIVE  
 Transmission (Malaysia Live 2008)  
 2009 : Singapore Live  
 2009 : The 3<sup>rd</sup> Indonesia Society of Interventional Cardiology, Indonesia  
 2009 : Kuala Lumpur Valve Summit  
 2010 : China Interventional Therapeutics (CIT).  
 2010 : MyLIVE, Malaysia  
 2010 : China Interventional Therapeutics (CIT), China  
 2010 : 4<sup>th</sup> ASIAN TRI (Transradial Intervention) SEMINAR, Jakarta  
 2011 : Asia PCR/SingLIVE 2011, Singapore  
 2011 : China Interventional Therapeutics (CIT), China  
 2012 : Euro PCI 2012, Paris  
 2012 : China Interventional Therapeutics (CIT), China  
 2012 : World Congress of Cardiology (WCC), Dubai, UAE  
 2013 : European Society of Cardiology (ESC) Congress, in Amsterdam  
 Netherlands  
 2014 : Pengantar Metodologi Penelitian untuk Pembimbing Skripsi, Jakarta  
 2014 : World Congress of Cardiology (WCC), Melbourne, Australia  
 2014 : Asian Interventional Cardiovascular Therapeutics (AICT), Jakarta  
 2015 : Asia PCR, Singapore  
 2015 : European Society of Cardiology (ESC) Congress, England

## VI. Pembicara

- 2006 : “Komplikasi Infark Miokard Akut (IMA) di ICCU RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo tahun 2001-2005.” Makalah Bebas Oral (MBO) pada PIT Penyakit Dalam. 2006. Jakarta
- 2007 : “Angina Pectoris Stable.” Simposium Pendekatan Holistik Penyakit Kardiovaskuler VI 2007, Jakarta
- 2008 : Ilustrasi Kasus: “Penanganan Pasien dengan ACS.” Simposium Pendekatan Holistik Penyakit Kardiovaskular VII 2008.
- 2008 : Case Presentation Echo Course: “Gerbode VSD.” Simposium Pendekatan Holistik Penyakit Kardiovaskular VII 2008
- 2009 : “Diagnosis dan Tatalaksana Aritmia pada Gagal Jantung.” Simposium Pendekatan Holistik Penyakit Kardiovaskular VIII – 2009
- 2012 : “Dasar & Sistematis Pembacaan EKG.” (PID UKRIDA), Jakarta
- 2013 : “Introduction and Application: Hybrid Cardiac and Non Cardiac Revascularization” (Jakarta Heart Center, Hospital)
- 2013 : ECG Patterns in Myocardial Ischemia, Injury & Infarction (Pertemuan Ilmiah Dokter UKRIDA), Jakarta
- 2013 : “Penanganan Gagal Jantung pada Pelayanan Primer”. Rational Management of Infectious Disease and Metabolic Disorders in Daily Practices. (Simposium PID UKRIDA), Jakarta
- 2013 : 3<sup>rd</sup> Annual Meeting Bogor Internal Medicine 2013, Holistic Management of Internal Medicine in Primary Care
- 2014 : “Update on the Medical Management of Acute Coronary Syndrome.” Symposium Focus on Clinical Guidelines & Nationwide Referral System, Jakarta
- 2014 : Update Clinical Knowledge & Competence for Primary Care in the Era Universal Coverage. (Simposium PID UKRIDA), Jakarta
- 2014 : Diagnostic and Medical Intervention in Peripheral Artery Disease. (Simposium PID UKRIDA), Jakarta
- 2015 : “Blood Pressure Variability Over 24 Hour, Implication and Treatment with Single Pill Combination” 14<sup>th</sup> Holistic Approaches in Cardiovascular Diseases. Jakarta
- 2015 : “ECG in ischemic and acute coronary syndrome case & case discussion.” (Pertemuan Ilmiah Dokter UKRIDA), Jakarta
- 2015 : Management Diabetes Mellitus and Complication in Primary Care Setting. Peripheral artery disease as a complication of DM. (Simposium PID UKRIDA), Jakarta

- 2015 : Workshop Management Diabetes Mellitus and Complication in Primary Care Setting. Demonstration and hands on: ankle brachial index (ABI) technique and interpretation. (Simposium PID UKRIDA), Jakarta
- 2015 : Management Diabetes Mellitus and Complication in Primary Care Setting. "Percutaneous intervention: New paradigm in peripheral artery disease management." (Simposium PID UKRIDA), Jakarta
- 2015 : Hypertriglyceridemia & Cardiovascular Risk: How Important? (Simposium PID UKRIDA), Jakarta

### VII Karya Tulis yang Dipresentasikan

- 2010 : *"Abrupt Vessel Closed in Percutaneous Coronary Intervention in Patient with Type II Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease"* The 4th Asian TRI Seminar 2010, Jakarta
- 2012 : Penatalaksanaan *Peripheral Artery Disease (PAD)* pada Arteri Iliaka Komunis Kanan dengan *Percutaneous Transluminal Angioplasty (PTA)*. KOPAPDI XV.2012 Medan
- 2013 : *Successful Revascularization of a Chronically Total Occluded Profunda Femoralis Artery by Antegrade Percutaneous Transluminal Angioplasty (PTA)*, 12<sup>th</sup> Holistic Approach in Cardiovascular Diseases Symposium. Jakarta
- 2014 : *"Total Occlusion Management in the Right Common Iliac Artery With Percutaneous Transluminal Retrograde Aangioplasty (PTA) Technique."* AICT 2014, Jakarta
- 2014 : Nilai Diagnosis NT pro-BNP untuk Mendeteksi Gagal Jantung Diastolik pada Pasien Hemodialisa Rutin di Unit Hemodialisa RSUPN Dr.Cipto Mangunkusumo Jakarta, Journal Kedokteran Meditek 2014.
- 2014 : Nilai Diagnosis *N-Terminal Prohormone of Brain Natriuretic Peptide* untuk Mendeteksi Gagal Jantung Kronik Diastolik pada Pasien Hemodialisis Rutin. Journal Kedokteran Meditek 2014.
- 2015 : Penatalaksanaan Aneurisma Aorta Abdominal (AAA) dengan *Endovascular Aneurysm Repair (EVAR)*.KOPAPDI XVI, Bandung
- 2015 : Prosedur *Hybrid Coronary Intervention* Pertama di Indonesia pada Tatalaksana Pasien Penyakit Jantung Koroner Multivessel. KOPAPDI XVI, Bandung

**VIII. Kepengurusan / Keanggotaan dalam Organisasi Profesi**

- 1995 : Anggota Ikatan Dokter Indonesia (IDI)
- 2003 : Anggota Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI)
- 2005 : Anggota Ikatan Keseminatan Kardiovaskular Indonesia (IKKI)
- 2010 : Fellow of Indonesian Society of Internal Medicine (FINASIM)
- 2012 : European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)
- 2015 : Fellow International College of Angiology (FICA)
- 2015 : Fellow of Asian Pacific Society of Interventional Cardiology (FAPSIC)

**VII.PENGHARGAAN**

Juara Pertama Poster pada KOPAPDI XVI, Bandung 2015