

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Coronary Artery Disease (CAD) merupakan gangguan fungsi jantung akibat otot jantung kekurangan darah karena ada penyempitan pada pembuluh darah koroner. *Coronary Artery Disease* memiliki gejala klinis yaitu berupa nyeri dada atau terasa tidak nyaman di dada atau rasa tertekan berat pada dada ketika sedang mendaki atau kerja berat ataupun berjalan terburu-buru pada saat berjalan di jalan datar atau berjalan jauh.¹

World Health Organization (WHO) tahun 2017 menunjukkan bahwa penyakit kardiovaskuler merupakan penyebab utama kematian global. Pada tahun 2015 didapatkan sebanyak 17,9 juta orang di dunia meninggal akibat penyakit kardiovaskuler atau 31% dari 56,5 juta kematian di seluruh dunia. Lebih dari tiga per empat kematian akibat penyakit kardiovaskuler, terjadi di negara berkembang yang berpenghasilan rendah sampai sedang. Didapatkan juga dari seluruh kematian akibat penyakit kardiovaskuler 7,4 juta (42,3%) di antaranya disebabkan oleh CAD dan 6,7 juta (38,3%) disebabkan oleh stroke.² Menurut data yang diperoleh *American Heart Association (AHA)* penyakit CAD yang terdapat pada tahun 2017 menyumbang 1 dari 7 kematian yang terdapat di Amerika Serikat dan menewaskan 360 ribu orang setiap tahunnya.³

Menurut data yang diperoleh dari RISKESDAS tahun 2013 didapatkan bahwa prevalensi tertinggi didapatkan untuk penyakit kardiovaskuler di Indonesia adalah CAD. *Coronary Artery Disease* ini juga merupakan penyakit yang paling sering menyerang dan menyebabkan kematian pada orang usia lanjut. *Coronary Artery Disease* meningkat seiring dengan bertambahnya usia. Faktor risiko tertinggi didapatkan pada umur 65-74 tahun (0,5%) untuk yang terdiagnosis dokter, namun menurun sedikit pada umur ≥ 75 tahun (0,4%), tetapi untuk yang terdiagnosis dokter atau gejala tertinggi pada umur ≥ 75 tahun (1,1%).¹

Prevalensi jantung koroner berdasarkan diagnosis dokter tertinggi terdapat pada Kabupaten Bandung (1,2%), Kota Sukabumi (1,1%), Kabupaten Sumedang dan Kota Cimahi masing-masing 0,9 persen. Prevalensi jantung koroner menurut diagnosis atau gejala tertinggi terdapat pada Kabupaten Bandung (3,8%), diikuti Kabupaten Majalengka (2,6%), dan Kabupaten Purwakarta (2,4%). *Coronary Artery Disease* tertinggi terdapat pada kelompok umur 65-74 tahun yaitu 2,7 persen dan 3,7 persen, namun menurun sedikit pada kelompok umur ≥ 75 tahun.⁴

Testosteron adalah hormon steroid hasil dari sintesis kolesterol yang disekresikan di testis khususnya terdapat pada sel Leydig. Testosteron dapat dihasilkan di glandula adrenal dan ovarium pada wanita namun hanya berjumlah sedikit. Pada laki-laki, testosteron mengambil peranan penting dalam perkembangan testis serta glandula aksesorius dan membantu dalam perkembangan karakteristik seks sekunder.⁵

Testosteron merupakan hormon yang berperan pada metabolisme karbohidrat lemak dan protein. Sudah diketahui bahwa hormon testosteron mempunyai peran dalam komposisi kadar lemak dalam tubuh dan otot pada laki – laki. Defisiensi pada testosteron berhubungan dengan peningkatan massa lemak (khususnya di sentral adiposit), menurunkan sensitivitas protein, toleransi glukosa terganggu, peningkatan trigliserida, kolesterol dan penurunan HDL-kolesterol. Semua faktor-faktor tersebut ditemukan pada sindrom metabolik, diabetes melitus tipe 2, dan ikut berkontribusi dalam meningkatkan risiko penyakit kardiovaskuler.⁶

Penelitian sebelumnya yang dilakukan Mohamed A. Helaly dkk menunjukkan bahwa dari 100 laki-laki lanjut usia yang mempunyai CAD, setengah dari penderita CAD disertai *Artery Coronary Syndrome* (ACS) (usia rerata $69,6 \pm 2,44$ tahun) dan yang separuhnya lagi disertai *stable CAD* (usia rerata $69,42 \pm 2,14$ tahun) dengan tambahan 50 tahun orang yang sehat (usia rerata $69,06 \pm 1,64$ tahun) sebagai kontrol.

Penelitian yang dilakukan Mohamed A. Helaly dkk mengatakan bahwa kadar serum testosteron bebas, kortisol, fibrinogen, *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1), *high sensitive C-reactive protein* (hsCRP), *interleukin-6* (IL-6) hasilnya menunjukkan, pada penderita CAD didapatkan kadar testosteron dan HDL-c yang

rendah, tetapi penderita CAD memiliki kadar kortisol, fibrinogen, PAI-1, IL-6, hsCRP lebih tinggi, jika dibandingkan dengan kontrol. Penderita CAD memiliki kadar hasil kortisol, hsCRP, IL-6, fibrinogen, PAI-1, kolesterol total dan *Body Mass Index* (BMI) lebih tinggi dari pada orang dengan CAD stabil. Kadar testosteron bebas berbanding terbalik dengan kadar fibrinogen, PAI-1, hsCRP dan IL-6 baik pada orang dengan CAD maupun yang tidak. Pada penelitian sebelumnya didapatkan semakin rendah kadar serum testosteron bebas pada orang dengan usia lanjut diketahui berpengaruh terhadap CAD.⁷

Berdasarkan hal-hal tersebut, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian guna mengetahui peranan testosteron terhadap pasien dengan atau tanpa *Coronary Artery Disease* (CAD).

1.2 Identifikasi Masalah

Apakah testosteron serum total pada laki-laki lanjut usia dengan *Coronary Artery Disease* (CAD) menurun dibandingkan dengan laki-laki lanjut usia tanpa *Coronary Artery Disease*.

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian adalah untuk mengetahui perbandingan kadar testosteron serum total terhadap pasien laki – laki lanjut usia dengan CAD dengan laki-laki lanjut usia tanpa CAD.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademis

Manfaat akademis adalah mengetahui perbandingan kadar testosteron serum total terhadap pasien laki – laki lanjut usia dengan CAD dengan laki-laki lanjut usia tanpa CAD.

1.4.1 Manfaat Praktis

Manfaat praktis adalah untuk memberikan informasi kepada masyarakat dan praktisi kesehatan tentang pentingnya kadar testosteron serum total dalam mengetahui secara dini penyakit *Coronary Artery Disease* (CAD)

1.5 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis

1.5.1 Kerangka Pemikiran

Coronary Artery Disease (CAD) atau pada umumnya disebut *Coronary Heart Disease* (CHD) digunakan untuk merujuk pada proses patologis yang berhubungan dengan arteri koronaria yang disebut aterosklerosis. *Coronary Artery Disease* terdiri atas *Angina Pectoris*, *Infark Miocard*, *Silent Myocard Ischemia* dan kematian-kematian lain yang disebabkan oleh CAD.⁸ Faktor risiko penyakit jantung koroner antara lain herediter, usia, jenis kelamin, sosioekonomi, makanan tinggi lemak dan kalori, merokok, alkohol, aktivitas fisik kurang, hipertensi, obesitas, diabetes melitus, aterosklerosis, penyakit arteri perifer, stroke dan dislipidemia.⁹

Laki-laki memiliki risiko terkena CAD dua kali lebih besar daripada wanita.¹⁰ Pada awalnya hal ini diperkirakan disebabkan oleh perbedaan jenis kelamin khususnya terletak pada hormone *artheroprotective* yang dimiliki oleh wanita.

Meskipun demikian, sebagian besar dari perbedaan kerentanan jenis kelamin ini, disebabkan oleh terjadinya penurunan tingkat androgen pada laki-laki lanjut usia, yang dimana laki-laki lanjut usia, memiliki risiko aterosklerosis paling tinggi.^{11,12}

Coronary Artery Disease paling sering disebabkan karena adanya pembentukan aterosklerosis yang ditandai oleh akumulasi lipid dan infiltrasi leukosit mononuklear pada tunika intima pembuluh darah. *Intima-Media Thickness* (IMT) atau penebalan yang terjadi pada tunika intima merupakan penanda bagi aterosklerosis, yang pada akhirnya menyebabkan terjadi penebalan pada dinding pembuluh darah.¹³ Meskipun mekanisme pastinya masih belum dimengerti sepenuhnya, pada kebanyakan kasus *Oxidised LDL* (oxLDL) sering dianggap menjadi penyebab sebagai pencetus respon inflamasi kronis pada pembentukan aterosklerosis.^{14,15} Dalam lokasi inflamasi atau luka akan didapatkan adanya T-cell dan monosit, dimana monosit nantinya akan diubah menjadi makrofag, contohnya *lipid-laden*. Pada akhirnya, pembentukan plak ateroma terjadi, dan menghasilkan inti nekrotik dan *fibrous cap*.¹⁶ *Luminal stenosis* atau striktur mengakibatkan perfusi menjadi terbatas. Komplikasi dari arteroma di antaranya adalah lepasnya plak dan terjadinya tromboemboli, *plaque fissure*, dan ulserasi plak.^{8,17,18,19}

Testosteron merupakan hormon steroid androgen yang dihasilkan dari kolesterol.²⁰ Hal ini merupakan hasil sirkulasi dari 2 bentuk utama yakni *Dehydroepiandrosterone sulphate* (DHEA-S) and *Androstenedione* (AS). Sintesis dari testosteron dan *5 α -dihydrotestosteron* (5 α -DHT) berlangsung pada sel Leydig di dalam testis.²¹ Selain di testis testosteron juga disintesis pada zona retikularis korteks adrenal (DHEA-S dan AS) pada wanita maupun laki-laki, dan kulit (testosteron and 5 α -DHT).^{21,22} Testosteron juga dapat diproduksi oleh wanita yang tepatnya terdapat pada sel *Graafian Follicle Theca Interna* dalam bentuk AS, lalu di konversi ke *17 β -estradiol* oleh enzim aromatase.²³ Produksi testosteron diregulasi pada *Hypothalamic Gonadotrophin-Releasing Hormone* (GnRH) dan *Anterior Pituitary Hormone Adrenocorticotropin Hormone* (ACTH).^{22,24} Sintesis gonad diatur oleh GnRH dan *Lutenising Hormone* (LH).^{24,25} Pada kedua contoh, didapatkan umpan balik untuk memastikan hubungan yang adekuat dari aksis

Hypothalamic-Pituitary-Gonadal (HPG) maupun aksis *Hypothalamic-Pituitary-Adrenal* (HPA).^{26,27}

Dua dari faktor risiko yang paling berpengaruh pada CAD adalah peningkatan usia dan jenis kelamin khususnya laki-laki.²⁸ Kadar testosteron serum yang rendah terbukti berhubungan dengan meningkatnya faktor risiko penyakit kardiovaskuler. Testosteron juga memunculkan banyak potensi dalam aksinya melindungi jantung. Contohnya, dalam pengobatan dengan menggunakan testosteron dilaporkan dapat mengurangi kadar serum sitokin pro-inflamasi (IL)-1beta dan *Tumor Necrosis Factor* (TNF)-alpha, selain itu testosteron berpengaruh dalam meningkatkan kadar dari sitokin anti inflamasi *Cytokine Interleukin* (IL-10), untuk mengurangi produksi *Vascular Cell Adhesion Molecule* (VCAM)-1 pada sel endotel yang terletak di aorta dalam jantung dan untuk meningkatkan aliran darah pada otot polos dan menyebabkan proliferasi sel endotel.^{12,29}

Testosteron menyebabkan vasodilatasi dengan cara mengikat domain yang sama dengan nifedipine yaitu dengan cara menginaktivasi *Voltage-operated calcium channels* (VOCCs), inhibisi dari *Voltage-operated calcium channels* (VOCCs) dan/atau aktivasi dari Potassium channels (KCs) oleh testosteron pada sel-sel otot polos diketahui memiliki pengaruh dalam menyebabkan vasodilatasi dan reaktivitas vaskuler pada pembuluh darah.^{19,30} Testosteron juga berpengaruh dalam menurunkan kadar serum *Pro-thrombotic Factor Plasminogen Activator Inhibitor* (PAI)-1 dan fibrinogen, untuk mengurangi *Low Density Lipoprotein Cholesterol* (LDL-C), untuk meningkatkan sensitifitas insulin, dan untuk menurunkan Indeks Masa Tubuh serta *Visceral Fat Mass*.²⁹

Hal ini juga dapat menunjukkan beberapa keuntungan testosteron terhadap kardiovaskuler, salah satu contohnya ialah terapi testosteron dapat mengurangi infark miokardium pada laki-laki dengan *Coronary Artery Disease*.²⁹

Oleh sebab itu, semakin banyak bukti yang menunjukkan dengan sungguh bahwa proses aterosklerosis sangat dipengaruhi oleh testosteron.

1.5.2 Hipotesis Penelitian

Kadar serum testosteron menurun pada laki-laki lanjut usia dengan *Coronary Artery Disease* (CAD).

