

**THESIS**

**HUBUNGAN KADAR *HIGH SENSITIVITY C-REACTIVE PROTEIN*  
DENGAN ATEROSKLEROSIS PADA USIA LANJUT DI  
RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar  
Spesialis Penyakit Dalam**



**Fadel Fikri Suharto**

Pembimbing:

**DR. Dr. Taufik Indrajaaya, SpPD, K-KV, FINASIM**

**DR. Dr. Nur Riviati, SpPD, K-GER, FINASIM**

**Prof. DR. Dr. Mgs. Irsan Saleh, M. Biomed**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I  
ILMU PENYAKIT DALAM FK UNSRI/RSMH  
PALEMBANG**

**2024**

**HUBUNGAN KADAR *HIGH SENSITIVITY C-REACTIVE PROTEIN*  
DENGAN ATEROSKLEROSIS PADA USIA LANJUT DI  
RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

**FADEL FIKRI SUHARTO**

Telah disetujui oleh:

**PEMBIMBING I**



**Dr. dr. Taufik Indrajaya, SpPD, K-KV, FINASIM**  
**NIP. 196402021989031006**

**PEMBIMBING II**



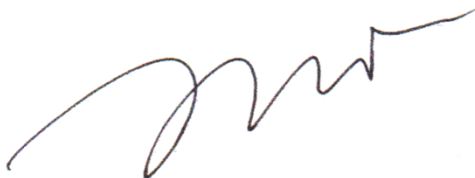
**Dr. dr. Nur Riviati, SpPD, K-Ger, FINASIM**  
**NIP. 196906272002122003**

**PEMBIMBING III**



**Prof. Dr. dr. Mgs. Irsan Saleh, M. Biomed**  
**NIP. 196609291996011001**

**KETUA BAGIAN  
ILMU PENYAKIT DALAM FK UNSRI**



**Dr. dr. Taufik Indrajaya, SpPD, K-KV, FINASIM**  
**NIP. 196402021989031006**

**KETUA PROGRAM STUDI Sp1  
ILMU PENYAKIT DALAM FK UNSRI**



**dr. Nova Kurniati, SpPD, K-AI, FINASIM**  
**NIP. 196407221989032003**

## ABSTRAK

### HUBUNGAN KADAR *HIGH SENSITIVITY C-REACTIVE PROTEIN* DENGAN ATEROSKLEROSIS PADA USIA LANJUT DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

**Fadel Fikri Suharto, Taufik Indrajaya, Nur Riviaty, Irsan Saleh**  
Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya  
Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Mohammad Hoesin Palembang

#### Latar Belakang

Aterosklerosis adalah penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada usia lanjut. Penanda inflamasi *high-sensitivity C-reactive protein* (hsCRP) diketahui berperan penting dalam proses inflamasi vaskular yang memengaruhi progresivitas aterosklerosis. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi hubungan kadar hsCRP dengan aterosklerosis pada pasien lanjut usia di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

#### Metode

Penelitian ini menggunakan desain *case-control* dengan jumlah 100 sampel. Kadar hsCRP diukur menggunakan metode laboratorium standar, sedangkan aterosklerosis dinilai berdasarkan ketebalan intima-media arteri karotis (CIMT) menggunakan *Doppler ultrasound*. Data dikumpulkan dari pasien usia  $\geq 60$  tahun yang memenuhi kriteria inklusi.

#### Hasil

Dari hasil analisis, terdapat perbedaan bermakna kadar hsCRP antara kelompok dengan aterosklerosis (CIMT  $\geq 1,5$  mm) dibandingkan kelompok tanpa aterosklerosis. Kadar hsCRP yang lebih tinggi bermakna positif dengan kejadian aterosklerosis, dengan nilai prediksi optimal pada kadar hsCRP  $> 2$  mg/L.

#### Simpulan

Adanya hubungan signifikan antara kadar hsCRP dengan aterosklerosis pada pasien lanjut usia. hsCRP dapat menjadi penanda prognostik dalam memprediksi risiko aterosklerosis serta membantu pengembangan strategi intervensi preventif pada kelompok usia lanjut.

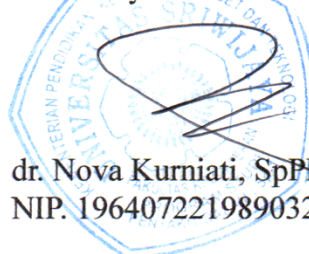
**Kata kunci:** Aterosklerosis, hsCRP, usia lanjut, tunika intima arteri karotis

Pembimbing



Dr. dr. Taufik Indrajaya, SpPD, K-KV  
NIP. 196402021989031006

Ketua Program Studi Sp1  
Ilmu Penyakit Dalam FK Unsri



dr. Nova Kurniati, SpPD, K-AI  
NIP. 196407221989032003

## ABSTRACT

### RELATIONSHIP BETWEEN HIGH-SENSITIVITY C-REACTIVE PROTEIN LEVELS AND ATHEROSCLEROSIS IN ELDERLY PATIENTS AT DR. MOHAMMAD HOESIN GENERAL HOSPITAL PALEMBANG

**Fadel Fikri Suharto, Taufik Indrajaya, Nur Riviati, Irsan Saleh**  
Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Sriwijaya University  
Dr. Mohammad Hoesin General Hospital, Palembang

#### Background

Atherosclerosis is the leading cause of morbidity and mortality in the elderly population. Inflammatory marker high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) plays a pivotal role in vascular inflammation, influencing the progression of atherosclerosis. This study aims to evaluate the relationship between hsCRP levels and atherosclerosis in elderly patients at Dr. Mohammad Hoesin General Hospital, Palembang.

#### Methods

This case-control study included 100 samples. hsCRP levels were measured using standard laboratory methods, while atherosclerosis was assessed based on carotid intima-media thickness (CIMT) via Doppler ultrasound. Data were collected from patients aged  $\geq 60$  years who met the inclusion criteria.

#### Results

Statistical analysis revealed a significant difference in hsCRP levels between groups with atherosclerosis (CIMT  $\geq 1.5$  mm) and those without. Higher hsCRP levels were positively associated with the incidence of atherosclerosis, with an optimal predictive value identified at hsCRP  $> 2$  mg/L.

#### Conclusion

A significant association exists between hsCRP levels and atherosclerosis in elderly patients. hsCRP may serve as a prognostic marker for predicting atherosclerosis risk and support the development of preventive intervention strategies in the elderly population.

**Keywords:** Atherosclerosis, hsCRP, elderly, carotid intima-media thickness

Pembimbing



Dr. dr. Taufik Indrajaya, SpPD, K-KV  
NIP. 196402021989031006

Ketua Program Studi Sp1  
Ilmu Penyakit Dalam FK Unsri



dr. Nova Kurniati, SpPD, K-AI  
NIP. 196407221989032003



## SURAT KETERANGAN PENGECEKAN *SIMILARITY*

Saya yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : dr. Fadel Fikri Suharto  
NIM : 04042722125006  
Prodi : Ilmu Penyakit Dalam

Menyatakan bahwa benar hasil pengecekan *similarity* tesis. Penelitian yang berjudul Hubungan Kadar hsCRP dengan Aterosklerosis pada Usia Lanjut di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Dicek oleh operator \*1. Dosen Pembimbing  
2. UPT Perpustakaan

Demikianlah surat keterangan ini saya buat dengan sebenarnya dan dapat saya pertanggung jawabkan.

Menyetujui  
Dosen pembimbing,



Dr. dr. Taufik Indrajaya, SpPD, K-KV  
NIP. 196402021989031006

Palembang, 15 Januari 2025  
Yang menyatakan,



dr. Fadel Fikri Suharto  
NIM. 04042722125006

**\*Lingkari salah satu jawaban, tempat anda melakukan pengecekan Similarity**

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadirat Allah SWT atas segala rahmat, karunia-Nya sehingga karya tulis akhir ini dapat diselesaikan. Karya tulis akhir merupakan salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang.

Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

Prof. Dr. **Ali Ghanie**, SpPD, K-KV, FINASIM; Guru Besar Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK Unsri/RSMH Palembang yang telah memberikan kesempatan, dukungan, motivasi, bimbingan, pengarahan, nasehat, wawasan, ilmu pengetahuan dan keterampilan klinis, kepada penulis selama menjalani pendidikan.

Prof. Dr. **Eddy Mart Salim**, SpPD, K-AI, FINASIM; Guru Besar Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK Unsri/RSMH Palembang yang selalu sabar mengajarkan dan memberikan bimbingan baik ilmu akademik, moral dan akhlak, maupun ilmu dalam bersosialisasi sehingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan ini dengan sabar dan ikhlas.

Prof. Dr. **Hermansyah**, SpPD, K-R, FINASIM; Guru Besar Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK Unsri/RSMH Palembang yang telah banyak memberikan ilmu pengetahuan, bimbingan, dan pengarahan selama penulis menjalani pendidikan.

Prof. DR. Dr. **Radiyah Umi Partan**, SpPD, K-R, M.Kes, FINASIM; Guru Besar Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK Unsri/RSMH Palembang yang telah banyak memberikan ilmu pengetahuan, bimbingan, dan pengarahan selama penulis menjalani pendidikan.

DR. Dr. **Zulhair Ali**, SpPD, K-GH, FINASIM; Ketua Kelompok Staf Medis Penyakit Dalam RSMH Palembang, sekaligus sebagai Ketua Divisi Ginjal Hipertensi Penyakit Dalam FK Unsri/RSMH Palembang, yang banyak memberikan ilmu pengetahuan, bimbingan, pengarahan dan nasihat selama pendidikan.

Dr. Hj. **Mediarty Syahrir**, SpPD, K-HOM, FINASIM, sebagai mantan Ketua Bagian Program Studi Ilmu Penyakit Dalam, Staf Divisi Hematologi onkologi medik. Terima kasih atas bimbingan ilmu, arahan, nasehat dan motivasi

yang diberikan selama penulis menjalani pendidikan.

DR. Dr. **Taufik Indrajaya**, SpPD, K-KV, FINASIM; Kepala Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK Unsri, Ketua Divisi Kardiovaskular FK Unsri/RSMH Palembang dan Pembimbing pada penelitian ini. Penulis mengucapkan terima kasih yang mendalam atas kesempatan, dukungan, nasehat, motivasi, bimbingan, pengarahan, ilmu pengetahuan dan keterampilan klinis, yang senantiasa diberikan kepada penulis selama menjalani pendidikan.

Dr. **Ratna Maila Dewi Anggraini**, SpPD, K-KV, FINASIM; Sekretaris Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK Unsri, Staf Divisi Endokrin, Metabolik, dan Diabetes FK Unsri/RSMH Palembang. Penulis mengucapkan terima kasih yang mendalam atas kesempatan, dukungan, nasehat, motivasi, bimbingan, pengarahan, ilmu pengetahuan dan keterampilan klinis, yang senantiasa diberikan kepada penulis selama menjalani pendidikan.

Dr. **Zen Ahmad**, SpPD, KPMK, FINASIM, Ketua PAPDI Cabang Sumsel dan Ketua Divisi Pulmonologi. Terima kasih telah banyak mendidik saya, memberikan ilmu, akhlak, nasehat, motivasi, dan arahan serta menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan.

DR. Dr. **Yulianto Kusnadi**, SpPD, K-EMD, FINASIM, Ketua Program Studi Sp II Ilmu Penyakit Dalam serta Ketua Divisi Endokrin Metabolik dan Diabetes. Terima kasih telah banyak mendidik saya, motivasi, dan arahan serta menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan.

Dr. **Nova Kurniati**, SpPD, K-AI, FINASIM sebagai Ketua Program Studi Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam yang telah banyak memberikan masukan, nasehat, dan dukungan kepada penulis selama menjalani pendidikan.

DR. Dr. **Nur Riviati**, SpPD, K-Ger, FINASIM sebagai Ketua Divisi Geriatri dan Pembimbing pada penelitian ini. Penulis mengucapkan terima kasih yang mendalam atas kesempatan, dukungan, nasehat, motivasi, bimbingan, pengarahan, ilmu pengetahuan dan keterampilan klinis, yang senantiasa diberikan kepada penulis selama menjalani pendidikan dan menyelesaikan karya tulis akhir ini.

Prof. DR. Dr. **Mgs. Irsan Saleh**, M. Biomed selaku Pembimbing Metodologi dan Statistik yang telah banyak memberikan bimbingan, masukan dan

koreksi selama proses penelitian dan penulisan karya tulis akhir ini.

Dr. **Imran**, SpPD, K-KV selaku Pembimbing Akademik saya. Terima kasih telah banyak mendidik saya, memberikan ilmu, akhlak, nasehat, motivasi, dan arahan serta menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan.

Dr. **Syamsu Indra**, SpPD, K-KV, FINASIM; FINASIM Dr. **Erwin Azmar**, SpPD, K-KV, FINASIM; Dr. **Rukiah Chodilawati**, SpPD, K-KV, FINASIM; Dr. **Ferry Usnizar**, SpPD, K-KV, FINASIM; Dr. **Erwin Sukandi**, SpPD, K-KV, FINASIM; dan Dr. **Yudhie Tanta**, SpPD, K-KV Staf Divisi Kardiovaskular FK Unsri/RSMH yang telah banyak memberikan bimbingan, pengarahan, ilmu pengetahuan dan keterampilan klinis selama menjalani pendidikan serta bantuan dalam proses pengumpulan penelitian ini.

Penghargaan dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada para guru di Bidang Ilmu Penyakit Dalam yang tidak pernah lelah dan tanpa pamrih membimbing, mendidik, dan mengarahkan penulis untuk menjadi seorang internis dan konsultan yang baik: Dr. H.A. **Fuad Bakry**, SpPD, K-GEH, FINASIM; Dr. H. **Ian Effendi**, SpPD, K-GH, FINASIM; Dr. H. **Syadra Bardiman**, SpPD, K-GEH, FINASIM; Dr. **Alwi Shahab**, SpPD, K-EMD, FINASIM; Dr. H. **Ahmad Rasyid**, SpPD, KPMK, FINASIM; Dr. **Mediarty**, SpPD, K-HOM, FINASIM; Dr. Dr. **Suyata**, SpPD, K-GEH, FINASIM; DR. Dr **Yenny Dian Andayani**, SpPD, K-HOM, FINASIM; Dr. **Norman Djamaludin**, SpPD, K-HOM, FINASIM, DR, Dr. **Yulianto Kusnadi**, SpPD, K-EMD, FINASIM; Dr. **Vidi Orba Busro**, SpPD, K-GEH, FINASIM; SpPD, K-KV, FINASIM; Dr. **Imam Supriyanto**, SpPD, K-GEH, FINASIM; Dr. H. **Djunaidi A.R.** (Alm.), SpPD, FINASIM; Dr. H. **Harun Hudari**, SpPD, K-PTI, FINASIM; Dr. H. **Novadian**, SpPD, K-GH, FINASIM; Dr. H. **Sudarto**, SpPD, K-P, FINASIM; Dr. Hj. **Ratna Maila Dewi Anggraini**, SpPD, K-EMD, FINASIM; Dr. **Yuniza**, SpPD, K-AI, FINASIM; Dr. **Suprapti**, SpPD, K-GH, FINASIM; Dr. **Surya Darma**, SpPD, K-R, FINASIM; DR. Dr. **Nur Riviati**, SpPD, K-Ger, FINASIM; Dr. **Muhammad Ali Apriyansyah**, (Alm.), SpPD, K- Psi, FINASIM; Dr. **Nelda Aprilia Salim**, SpPD, FINASIM; Dr. **R.A. Linda Andriani**, SpPD, KPMK, FINASIM; Dr. **Mega Permata**, SpPD, K-PTI, FINASIM; Dr. **Muhammad Reagan**, SpPD, FINASIM; Dr. **Rouully Pola Pasaribu**, SpPD, KPMK,



FINASIM; Dr. *Ayus Astoni*, SpPD, K-GEH, FINASIM; Dr. *Anjab Akmal S*, SpPD, K-GEH, FINASIM; Dr. *Putri Mutia*, SpPD; Dr. *Aisyah Wirdah*, SpPD, K-HOM; Dr. *Ertly Sundarita*, SpPD, K-HOM, FINASIM, Dr. *Ridzqie Dibyantari*, SpPD, K-Ger; Dr. *Mita Andriani*, SpPD, K-HOM yang telah banyak membantu selama penulis menjalani pendidikan.

*Dekan Fakultas Kedokteran* Universitas Sriwijaya, Dr. *Syarif Husin*, M.S. dan seluruh *Direksi* RS Mohammad Hoesin Palembang yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menjalani Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam di FK Unsri/ RSMH Palembang.

Para sesepuh Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI yang telah menyelesaikan pengabdianya: Dr. *Ardaya*, SpPD, K-GH; Dr. *Budi Mulyono*, SpPD, K-HOM; Dr. *Soerasmo*, SpPD, K-EMD; Dr. *F. Hadi Halim*, SpPD, K-P; Alm. Prof. Dr. *Akmal Sya'roni*, SpPD, K-PTI, DTM&H, FINASIM; dan Alm. Dr. *Edwar Oemar*, SpPD atas bimbingan dan semangat beliau dalam memberikan ilmu pengetahuan untuk Bagian Ilmu Penyakit Dalam.

Terimakasih kepada rekan seangkatan Januari 2021 (IPD JN.21), Dr. *Narisa Felinka Kusuma*, Dr. *Edi Susanto*, Dr. *Alrahman Joneri*, Dr. *Abdullah Fikri*, Dr. *Rahnowi Pradesta*, Dr. *Hadi Nugraha Mustofa*, Dr. *M. Addien Prima Nanda*, Dr. *Singgih Kusuma*, Dr. *Mia Indah Sari*. Terimakasih atas dukungan, kerjasama dan kebersamaan yang telah terjalin selama pendidikan, dan tidak lupa pula seluruh peserta PPDS I Ilmu Penyakit Dalam yang tidak dapat saya sebutkan satu-persatu. Terimakasih telah banyak membantu, memberikan motivasi dan kontribusi terhadap penelitian akhir saya, dukungan serta kerja sama selama penulis menjalani Pendidikan Spesialis Ilmu Penyakit Dalam di FK UNSRI.

Terimakasih kepada Dr. *Eddy Yuristo*, Dr. *Fadhyl Zuhri Lubis*, Dr. *Michael Jonathan*, Dr. *Owen Hu* atas bantuan dan dukungan morilnya dalam pengolahan data dan statistik. Terimakasih telah banyak membantu, memberikan motivasi dan kontribusi terhadap penelitian akhir saya, dukungan serta kerja sama selama penulis menjalani Pendidikan Spesialis Ilmu Penyakit Dalam di FK UNSRI.

Serta, terimakasih kepada Tim Penelitian Dr. *Tri Nisdian Wardiah* dan Dr. *Ali Zainal Abidin* yang banyak memberikan bantuan, nasihat, serta masukan

sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian akhir ini.

Segenap hormat dan rasa syukur yang dalam kepada kedua orang tua tercinta, ayahanda **Suharto, SE** dan ibunda **Dra. Esmarni**, yang dengan penuh kasih sayang dan keikhlasannya telah mengasuh, membesarkan, mendidik, memberi nasehat, motivasi dan doa yang tiada henti serta memberikan kesempatan yang luas kepada anak-anaknya untuk meraih pendidikan yang diinginkan, semoga Allah SWT selalu melimpahkan kasih sayang, keberkahan-Nya. Demikian juga saudaraku, **Firza Fahleffi Suharto, S.TP, Faizzal Fadly Suharto, S.Hut, Lydia Octivani, S.Hut, M.Si, Ria Sabrina, S.Hut** yang dengan penuh kasih sayang dan rasa persaudaraan telah banyak memberikan bantuan materi maupun spiritual selama saya menjalani pendidikan ini. Kepada kedua mertua, ayahanda **Ir. M. Fehmi, MM** dan ibunda **Parida Yuliantina** atas kasih sayang, pengertian dan keikhlasannya. Semoga Allah SWT selalu memberikan limpahan kasih sayang, keberkahan -Nya.

Teristimewa untuk istriku tercinta **Dr. Selvia Farahdina** terima kasih yang setulusnya atas segala pengertian, kasih sayang, keikhlasan, kesabaran, pengorbanan, dukungan, dan dorongan semangat serta doa tulus tiada henti yang senantiasa menemani penulis selama menempuh pendidikan ini. Anakku tersayang, **Muhammad Arfa Alfikri** yang menjadi sumber kekuatan, inspirasi, motivasi dan tempat curahan kasih sayang penulis, semoga Allah SWT selalu menguatkan ikatan kasih sayang, melimpahkan keberkahan -Nya kepada kita semua.

Akhirnya semoga Allah SWT memberikan balasan pahala yang lebih baik kepada semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, atas semua kebaikan dan bantuan selama penulis menjalani pendidikan. Semoga karya tulis ini bermanfaat bagi kita semua. Aamiin.

Palembang, November 2024  
Penulis

Dr. Fadel Fikri Suharto

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
DAFTAR ISI.....	ii
DAFTAR GAMBAR .....	v
DAFTAR TABEL.....	vi
DAFTAR SINGKATAN .....	vii
BAB I PENDAHULUAN .....	
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	3
1.3 Hipotesis Penelitian.....	3
1.4 Tujuan Penelitian.....	3
1.4.1 Tujuan Umum .....	3
1.4.2 Tujuan Khusus .....	3
1.5 Manfaat Penelitian.....	4
1.5.1 Manfaat Akademis .....	4
1.5.2 Manfaat Praktis .....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	
2.1 Penuaan Seluler Pada Kardiovaskuler .....	5
2.1.1 Mekanisme Molekuler Penuaan Seluler .....	5
2.1.2 Efek Penuaan Seluler Pada Kardiovaskuler .....	8
2.2 Aterosklerosis .....	12
2.2.1 Epidemiologi .....	13
2.2.2 Patofisiologi .....	13
2.2.2.1 Fase Awal <i>Fatty Streak</i> .....	14
2.2.2.2 Fase Awal Fibro Ateroma .....	16
2.2.2.3 Ruptur Plak .....	16
2.2.2.4 Perkembangan Inti Nekrotik .....	17
2.2.2.5 Erosi Plak .....	17
2.2.2.6 Progresivitas Aterosklerosis .....	18
2.2.3 Diagnosis .....	20
2.2.4 Pemeriksaan Ketebalan Intima-Media Arteri Karotis .....	21

2.2.4.1 Metode Pengukuran Ketebalan .....	23
2.2.4.2 Nilai Normal Ketebalan Karotis Intima-Media .....	25
2.3 <i>High-Sensitivity C-Reactive Protein</i> (hsCRP) .....	26
2.3.1 Sifat Analisis Pemeriksaan hsCRP .....	27
2.3.2 hsCRP dan Penuaan .....	28
2.3.3 CRP dalam Penyakit Kardiovaskuler .....	30
2.3.4 hsCRP dan Aterosklerosis .....	32
2.4 Kerangka Teori .....	37
2.5 Kerangka Konsep .....	38
<b>BAB III METODOLOGI PENELITIAN</b>	
3.1 Desain Penelitian .....	39
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian .....	39
3.3 Populasi, Sampel, Kriteria Inklusi dan Eksklusi, dan Besar Sampel .....	39
3.4 Variabel Penelitian .....	40
3.5 Batasan Operasional .....	41
3.6 Cara Kerja .....	46
3.7 Kerangka Operasional .....	49
3.8 Persyaratan Etik.....	49
<b>BAB IV HASIL PENELITIAN</b> .....	
4.1 Karakteristik Subjek Penelitian.....	51
4.2 Karakteristik Nilai Laboratorium Subjek Penelitian .....	53
4.3 Analisis Bivariat Variabel Independen terhadap Plak Aterosklerosis.....	54
4.4 Analisis Multivariat Variabel-Variabel Independen.....	56
<b>BAB V PEMBAHASAN</b> .....	
5.1 Karakteristik Subjek Penelitian.....	58
5.2 Karakteristik Nilai Laboratorium.....	61
5.3 Hubungan Plak Aterosklerosis Dengan hsCRP.....	64
5.4 Analisis Multivariat Variabel Independen.....	64
5.5 Keterbatasan Penelitian.....	65
<b>BAB VI SIMPULAN DAN SARAN</b> .....	66

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Penuaan sel memainkan peran sentral dalam inflamasi .....	5
Gambar 2. Peran penuaan selular yang berkaitan dengan inflamasi .....	6
Gambar 3. Perubahan yang terkait dengan usia dalam sistem imun .....	7
Gambar 4. Efek Penuaan Seluler Pada Kardiovaskuler .....	11
Gambar 5. Inisiasi dan progresivitas dari aterosklerosis .....	14
Gambar 6. Pembentukan <i>fatty streak</i> .....	15
Gambar 7. Progresivitas dari aterosklerosis penipisan dari <i>fibrous cap</i> .....	16
Gambar 8. Pembentukan plak aterosklerosis .....	17
Gambar 9. Modalitas pencitraan dalam penegakkan diagnosis .....	20
Gambar 10. Manifestasi klinis dari aterosklerosis .....	21
Gambar 11. Pembentukan plak karotis yang <i>echolucent</i> .....	22
Gambar 12. Ketebalan CIMT arteri carotis dengan pemeriksaan USG.....	24
Gambar 13. Teknik pengukuran ketebalan tunica intima-media .....	26
Gambar 14. Sintesis CRP di hati .....	27
Gambar 15. Mekanisme <i>C-reactive protein</i> terhadap perkembangan .....	28
Gambar 16. Mekanisme patogen CRP dalam penuaan .....	29
Gambar 17. Peran penuaan sel pada mekanisme rupturnya plak .....	31
Gambar 18. Kondisi klinis yang meningkatkan kadar CRP .....	32
Gambar 19. Peran CRP dalam proses aterosklerosis.....	33
Gambar 20. Peran CRP dalam aterosklerosis dan aterotrombosis.....	34
Gambar 21. Peran hsCRP pada aterosklerosis .....	35
Gambar 22. Patogenesis CRP dalam proses pembentukan plak.....	36

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Definisi Operasional .....	43
Tabel 2. Karakteristik Subjek Penelitian.....	51
Tabel 3. Karakteristik Nilai Laboratorium Subjek Penelitian.....	53
Tabel 4. Analisis Multivariat Peran hsCRP pada Plak Aterosklerosis.....	54
Tabel 5. Analisis Bivariat hsCRP terhadap CIMT dan Plak Aterosklerosis..	56
Tabel 6. Analisis Multivariat Variabel-Variabel Independen.....	56



## DAFTAR SINGKATAN

ABP	: <i>Arterial blood pressure</i>
ACS	: <i>Acute coronary syndrome</i>
CAM	: <i>Cell adhesion molecular</i>
CD-36	: <i>Cluster of differentiation 36</i>
CIMT	: <i>Carotid intima-media thickness</i>
CRP	: <i>C-reactive protein</i>
CT	: <i>Computed-tomography</i>
DAMP	: <i>Damage associated mollecular pattern</i>
HfpEF	: <i>Heart failure preserved ejection fraction</i>
hsCRP	: <i>High-sensitivity C-reactive protein</i>
IFN- $\gamma$	: <i>Interferon- <math>\gamma</math></i>
IGF	: <i>Insulin growth factor</i>
IL-1	: <i>Interleukin-1</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
KLF-2	: <i>Krupple-like factor</i>
LDL	: <i>Low-density lipoprotein</i>
MCP-I	: <i>Monocyte chemoattractant protein-I</i>
M-CSF	: <i>Macrophage-colony stimulation factor</i>
MMP	: <i>Matrix metaloprotein</i>
PAI-I	: <i>Plasminogen activatior inhibition-I</i>
PAMP	: <i>Pathogen associated molecular pattern</i>
SASP	: <i>Senescence associated secretory phenotype</i>
SR	: <i>Scavenger receptor</i>

TGF : *Tumor growth factoer*  
Th-1 : *T-Helper 1*  
TNF- $\alpha$  : *Tumor necrosis factor- $\alpha$*   
VCAM-1 : *Vascular cell adhesion molecule-1*

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Jantung adalah organ otot berongga yang terdiri dari sel-sel khusus yang berperan dalam memompa darah ke seluruh tubuh. Proses penuaan adalah hasil dari kerusakan molekuler dan seluler yang terakumulasi secara perlahan-lahan, yang dapat mengakibatkan kerusakan pada berbagai bagian tubuh, seperti sistem kardiovaskular, metabolik, muskuloskeletal, dan saraf. Selama penuaan, jantung juga mengalami perubahan struktural dan fungsional, termasuk pembesaran ventrikel kiri, peningkatan jaringan fibrosa, pengerasan, gangguan pada proses pengisian jantung diastolik, serta perubahan pada morfologi katup aorta dan mitral.<sup>1,2</sup>

Proses penuaan jantung, yang berlangsung secara perlahan, juga dapat menyebabkan kekakuan pada aorta dan perubahan dalam struktur miokardium, matriks ekstraseluler, dan sistem mikrovaskular. Hal ini dapat menghasilkan kondisi yang disebut gagal jantung dengan fraksi ejeksi yang *preserved* (HFpEF), yang lebih sering terjadi pada pasien lanjut usia, terutama pada wanita. Selain itu, perkembangan aterosklerosis selama proses penuaan juga dapat meningkatkan beban kerja ventrikel kiri.<sup>2-4</sup>

Aterosklerosis merujuk pada penumpukan materi berlemak dan/atau serat di lapisan terdalam pembuluh darah arteri, yaitu tunika intima dan selalu menjadi penyebab utama kematian di negara-negara maju. Penyakit ini bermanifestasi pada tunika intima vaskular, di mana seluruh sistem vaskular mulai dari aorta hingga arteri koroner dapat terlibat. Inflamasi memainkan peran penting dalam patogenesis aterosklerosis. Penyakit ini disertai dengan fibrosis berlebihan pada intima, pembentukan plak berlemak, proliferasi sel otot polos, dan migrasi sel seperti monosit, sel T, dan trombosit yang terbentuk sebagai respons terhadap inflamasi.<sup>5,6</sup>

Penuaan pembuluh darah, kerusakan yang terkait dengan penuaan pada pembuluh darah, telah dikaitkan dengan penyakit kardiovaskular (CVD) dan terkait

dengan penumpukan sel endotel pembuluh darah dan sel otot polos pembuluh darah yang sudah tua. *C-reactive protein* (CRP), suatu biopenanda inflamasi, telah terbukti terlibat dalam mempromosikan inflamasi pembuluh darah, memediasi fibrosis jaringan, dan berkontribusi pada kalsifikasi pembuluh darah, yang semuanya terkait dengan penyakit kardiovaskular yang terkait dengan penuaan. Selain itu, CRP dapat menstimulasi ekspresi *plasminogen activator inhibitor* (PAI1) melalui stres oksidatif, yang lebih lanjut berkontribusi pada disfungsi pembuluh darah.<sup>6</sup>

Interaksi antara penuaan pembuluh darah dan CRP menyoroti potensi dampak sel yang sudah tua dan inflamasi pada penyakit pembuluh darah terkait usia. Inflamasi yang disebabkan oleh sel yang sudah tua telah muncul sebagai pemain penting dan target terapeutik kunci dalam aterosklerosis. Penuaan seluler, yang diamati pada tahap awal aterosklerosis, memengaruhi berbagai jenis sel, termasuk sel endotel, sel otot polos pembuluh darah, makrofag, sel busa, monosit, fibroblas, dan sel T. Sel-sel yang sudah tua ini secara langsung memfasilitasi beberapa proses patofisiologis yang penting dalam proses aterosklerosis.<sup>6,7</sup>

*High-sensitivity C-reactive protein* (hsCRP) adalah penanda inflamasi yang berguna memprediksi kejadian infark miokardium, stroke, penyakit arteri perifer, dan kematian mendadak akibat penyakit jantung pada individu sehat tanpa riwayat penyakit kardiovaskular, serta kejadian berulang dan kematian pada pasien dengan sindrom koroner akut atau stabil. hsCRP memberikan nilai prognostik tambahan pada semua tingkatan kolesterol, skor risiko koroner Framingham, derajat keparahan sindrom metabolik, dan tekanan darah, baik pada individu dengan atau tanpa aterosklerosis subklinis. Kadar hsCRP  $\geq 2$  mg/L berkaitan dengan risiko kardiovaskular yang lebih tinggi.<sup>7</sup>

Berdasarkan studi-studi sebelumnya yang menunjukkan peran hsCRP dalam patofisiologi penyakit kardiovaskular, penting untuk mengetahui hubungan keduanya sebagai salah satu upaya untuk melakukan pencegahan dan intervensi dalam menurunkan kadar hsCRP serum. Namun, penelitian dasar mengenai tingkat inflamasi sistemik yang diukur dengan hsCRP dan kaitannya dengan aterosklerosis pada pasien usia lanjut di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang belum pernah

dilakukan, maka peneliti ingin melihat terdapatkah hubungan kadar hsCRP dengan aterosklerosis pada pasien usia lanjut di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Hubungan antara keduanya penting dilakukan untuk mengetahui apakah kadar hsCRP dapat menjadi prediktor aterosklerosis pada pasien usia lanjut.<sup>8</sup>

## **1.2 Rumusan Masalah**

Apakah terdapat hubungan kadar hsCRP dengan aterosklerosis pada pasien usia lanjut di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

## **1.3 Hipotesis Penelitian**

### **1.3.1 Hipotesis nol (H0)**

Tidak ada hubungan kadar hsCRP dengan aterosklerosis pada pasien usia lanjut di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

### **1.3.2 Hipotesis alternatif (H1)**

Terdapat hubungan kadar hsCRP dengan aterosklerosis pada pasien usia lanjut di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

## **1.4 Tujuan Penelitian**

### **1.4.1 Tujuan Umum**

Mengetahui hubungan kadar hsCRP sebagai penanda inflamasi terhadap aterosklerosis pada pasien usia lanjut di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

### **1.4.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui gambaran aterosklerosis pasien usia lanjut di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.
2. Mengetahui gambaran kadar hsCRP pasien usia lanjut di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.
3. Menganalisis hubungan kadar hsCRP dan aterosklerosis pada pasien usialanjut di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

## **1.5 Manfaat Penelitian**

### **1.5.1 Akademik**

1. Penelitian ini menjadi sumbangan ilmiah mengenai hubungan hsCRP terhadap aterosklerosis pada pasien usia lanjut di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.
2. Penelitian ini dapat menjadi tambahan informasi untuk penelitian lebih lanjut mengenai hsCRP dan aterosklerosis.

### **1.5.2 Manfaat terapan/klinis**

1. Kadar hsCRP dapat menjadi prediktor aterosklerosis pada pasien usia lanjut.



## DAFTAR PUSTAKA

1. Ageing and health. Accessed December 22, 2023. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
2. Niccoli T, Partridge L. Ageing as a risk factor for disease. *Curr Biol CB*. 2012;22(17):R741-752. doi:10.1016/j.cub.2012.07.024
3. Teissier T, Boulanger E, Cox LS. Interconnections between Inflammaging and Immunosenescence during Ageing. *Cells*. 2022;11(3):359. doi:10.3390/cells11030359
4. Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res*. 1961;25(3):585-621. doi:10.1016/0014-4827(61)90192-6
5. Campisi J, Kim S ho, Lim CS, Rubio M. Cellular senescence, cancer and aging: the telomere connection. *Exp Gerontol*. 2001;36(10):1619-1637. doi:10.1016/S0531-5565(01)00160-7
6. Stojanović SD, Fiedler J, Bauersachs J, Thum T, Sedding DG. Senescence-induced inflammation: an important player and key therapeutic target in atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2020;41(31):2983-2996. doi:10.1093/eurheartj/ehz919
7. Yang JH, Hayano M, Griffin PT, et al. Loss of epigenetic information as a cause of mammalian aging. *Cell*. 2023;186(2):305-326.e27. doi:10.1016/j.cell.2022.12.027
8. Kirkland JL, Tchkonja T. Cellular Senescence: A Translational Perspective. *eBioMedicine*. 2017;21:21-28. doi:10.1016/j.ebiom.2017.04.013
9. Zhu Y, Tchkonja T, Pirtskhalava T, et al. The Achilles' heel of senescent cells: from transcriptome to senolytic drugs. *Aging Cell*. 2015;14(4):644-658. doi:10.1111/acer.12344
10. Campisi J, d'Adda di Fagagna F. Cellular senescence: when bad things happen to good cells. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007;8(9):729-740. doi:10.1038/nrm2233
11. Bleve A, Motta F, Durante B, Pandolfo C, Selmi C, Sica A. Immunosenescence, Inflammaging, and Frailty: Role of Myeloid Cells in Age-

- Related Diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023;64(2):123-144. doi:10.1007/s12016-021-08909-7
12. Yousefzadeh MJ, Zhao J, Bukata C, et al. Tissue specificity of senescent cell accumulation during physiologic and accelerated aging of mice. *Aging Cell*. 2020;19(3):e13094. doi:10.1111/ace1.13094
  13. Grosse L, Wagner N, Emelyanov A, et al. Defined p16<sup>High</sup> Senescent Cell Types Are Indispensable for Mouse Healthspan. *Cell Metab*. 2020;32(1):87-99.e6. doi:10.1016/j.cmet.2020.05.002
  14. Warboys CM, de Luca A, Amini N, et al. Disturbed Flow Promotes Endothelial Senescence via a p53-Dependent Pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(5):985-995. doi:10.1161/ATVBAHA.114.303415
  15. Liu J, Chen S, Biswas S, et al. Glucose-induced oxidative stress and accelerated aging in endothelial cells are mediated by the depletion of mitochondrial SIRT6. *Physiol Rep*. 2020;8(3):e14331. doi:10.14814/phy2.14331
  16. Clayton ZS, Brunt VE, Hutton DA, et al. Tumor Necrosis Factor Alpha-Mediated Inflammation and Remodeling of the Extracellular Matrix Underlies Aortic Stiffening Induced by the Common Chemotherapeutic Agent Doxorubicin. *Hypertension*. 2021;77(5):1581-1590. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16759
  17. Minamino T, Miyauchi H, Yoshida T, Ishida Y, Yoshida H, Komuro I. Endothelial Cell Senescence in Human Atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105(13):1541-1544. doi:10.1161/01.CIR.0000013836.85741.17
  18. Shelton DN, Chang E, Whittier PS, Choi D, Funk WD. Microarray analysis of replicative senescence. *Curr Biol*. 1999;9(17):939-945. doi:10.1016/S0960-9822(99)80420-5
  19. Garfinkel S, Brown S, Wessendorf JH, Maciag T. Post-transcriptional regulation of interleukin 1 alpha in various strains of young and senescent human umbilical vein endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci*. 1994;91(4):1559-1563. doi:10.1073/pnas.91.4.1559
  20. Matakchione G, Gurău F, Silvestrini A, et al. Anti-SASP and anti-inflammatory activity of resveratrol, curcumin and  $\beta$ -caryophyllene association

- on human endothelial and monocytic cells. *Biogerontology*. 2021;22(3):297-313. doi:10.1007/s10522-021-09915-0
21. Xu M, Tchkonina T, Ding H, et al. JAK inhibition alleviates the cellular senescence-associated secretory phenotype and frailty in old age. *Proc Natl Acad Sci*. 2015;112(46):E6301-E6310. doi:10.1073/pnas.1515386112
  22. Otuki S, Izumi D, Suda M, et al. Effects of Direct Oral Anticoagulants at the Peak Phase, Trough Phase, and After Vascular Injury. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(1):102-104. doi:10.1016/j.jacc.2017.10.076
  23. Hayashi Y, Shimizu I, Yoshida Y, et al. Coagulation factors promote brown adipose tissue dysfunction and abnormal systemic metabolism in obesity. *iScience*. 2022;25(7). doi:10.1016/j.isci.2022.104547
  24. Sanada F, Muratsu J, Otsu R, et al. Local Production of Activated Factor X in Atherosclerotic Plaque Induced Vascular Smooth Muscle Cell Senescence. *Sci Rep*. 2017;7(1):17172. doi:10.1038/s41598-017-17508-6
  25. Goldstein JL, Brown MS. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell*. 2015;161:161-172.
  26. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA. ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: executive summary. *Rep Am Coll Cardiol Found Heart Assoc Task Force Pract Guidel Circ*. 2010;122(25):2748-2764.
  27. Pahwa R, Jialal I. Atherosclerosis. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2023. Accessed September 10, 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507799/>
  28. Rocha VZ, Libby P. Obesity, inflammation, and atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol*. 2009;6:399-409.
  29. Inflammation and Atherosclerosis | *Circulation*. Accessed September 10, 2023. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/hc0902.104353>
  30. Head T, Daunert S, Goldschmidt-Clermont PJ. The Aging Risk and Atherosclerosis: A Fresh Look at Arterial Homeostasis. *Front Genet*. 2017;8:216. doi:10.3389/fgene.2017.00216
  31. High-Sensitivity C-Reactive Protein Discordance With Atherogenic Lipid

- Measures and Incidence of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Primary Prevention: The ARIC Study | Journal of the American Heart Association. Accessed September 11, 2023. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.119.013600>
32. Alencar YMG, Carvalho Fo ET de, Paschoal SMP, Curiati JAE, Wong CP, Litvoc J. Risk factors for atherosclerosis in an elderly out patient population in the City of São Paulo. *Arq Bras Cardiol.* 2000;74:189-196. doi:10.1590/S0066-782X2000000300001
  33. Cachofeiro V, Miana M, Heras N, Martin-Fernandez B, Ballesteros S, Balfagon G. Inflammation: a link between hypertension and atherosclerosis *Curr. Hypertens Rev.* 2009;5:40-48.
  34. Herrington W, Lacey B, Sherliker P, Armitage J, Lewington S. Epidemiology of atherosclerosis and the potential to reduce the global burden of atherothrombotic disease. *Circ Res.* 2016;118:535-546.
  35. Tyrrell DJ, Goldstein DR. Ageing and atherosclerosis: vascular intrinsic and extrinsic factors and potential role of IL-6. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18(1):58-68. doi:10.1038/s41569-020-0431-7
  36. Wang JC, Bennett M. Aging and Atherosclerosis. *Circ Res.* 2012;111(2):245-259. doi:10.1161/CIRCRESAHA.111.261388
  37. W.H.O. Cardiovascular Disease: Global Hearts Initiative. World Health Organization; 2018.
  38. Swastini DA, Wiryanthini IAD, Ariastuti NLP, Muliantara A. Atherosclerosis Prediction with High Sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP) and Related Risk Factor in Patient with Dyslipidemia. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019;7(22):3887-3890. doi:10.3889/oamjms.2019.526
  39. Hochholzer W, Giugliano RP. Lipid lowering goals: back to nature? *Ther. Adv Cardiovasc Dis.* 2010;4:185-191.
  40. Hu C, Zhang X, Teng T, Ma ZG, Tang QZ. Cellular Senescence in Cardiovascular Diseases: A Systematic Review. *Aging Dis.* 2022;13(1):103-128. doi:10.14336/AD.2021.0927
  41. Bauer M, Caviezel S, Teynor A, Erbel R, Mahabadi AA, Schmidt-Trucksäss

- A. Carotid intima-media thickness as a biomarker of subclinical atherosclerosis. *Swiss Med Wkly.* 2012;142(4344):w13705-w13705. doi:10.4414/smw.2012.13705
42. W. Koenig High-sensitivity C-reactive protein and atherosclerotic disease: from improved risk prediction to risk-guided therapy *Int J Cardiol.* 2013;168(6):5126-5134.
43. Bacchiega BC, Bacchiega AB, Usnayo MJG, Bedirian R, Singh G, RC PG. Interleukin 6 inhibition and coronary artery disease in a high-risk population: A prospective community-based clinical study. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(3):1-9. doi:10.1161/JAHA.116.005038
44. Patel P, Dokainish H, Tsai P, N. Lakkis Update on the association of inflammation and atrial fibrillation *J. Cardiovasc Electrophysiol.* 2010;21:1064-1070.
45. Poredos P. Intima-media thickness: indicator of cardiovascular risk and measure of the extent of atherosclerosis. *Vasc Med.* 2004;9(1):46-54. doi:10.1191/1358863x04vm514ra
46. Hopstock LA. Longitudinal and secular trends in total cholesterol levels and impact of lipid-lowering drug use among Norwegian women and men born in 1905–1977 in the population-based Tromso study 1979–2016. *BMJ Open.* 2017;7:015001.
47. Libby P. The forgotten majority: unfinished business in cardiovascular risk reduction. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:1225-1228.
48. Kasliwal RR, Bansal M, Desai D, Sharma M. Carotid intima–media thickness: Current evidence, practices, and Indian experience. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014;18(1):13-22. doi:10.4103/2230-8210.126522
49. Simova' 'Iana. Intima-media thickness: appropriate evaluation and proper measurement. Accessed September 12, 2023. <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-13/Intima-media-thickness-Appropriate-evaluation-and-proper-measurement-described>, <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-13/Intima-media-thickness-Appropriate-evaluation-and->

proper-measurement-described

50. Nezu T, Hosomi N, Aoki S, Matsumoto M. Carotid Intima-Media Thickness for Atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb.* 2016;23(1):18-31. doi:10.5551/jat.31989
51. Montenegro A, Patiño Rodriguez H, Katherine Mantilla D, Balderrama J, Díaz C, Zenteno M. Update on diagnostic approach of carotid disease: From stenosis to atherosclerotic plaque morphology. *Interdiscip Neurosurg.* 2021;26:101363. doi:10.1016/j.inat.2021.101363
52. Llorente-Cortes V, Martinez-Gonzalez J, Badimon L. LDL receptor-related protein mediates uptake of aggregated LDL in human vascular smooth muscle cells. *Arter Thromb Vasc Biol.* 2000;20:1572-1579.
53. Czajkowski S. Associations of Circulating Second Messenger Glycerophosphatidylcholines with Cardiovascular Disease Risk Factors in Adolescents. 2015. doi:10.13140/RG.2.2.15202.27845
54. Adukausienė D, Čiginskienė A, Adukauskaitė A, Pentiokinienė D, Šlapikas R, Čeponienė I. Clinical relevance of high sensitivity C-reactive protein in cardiology. *Medicina (Mex).* 2016;52(1):1-10. doi:10.1016/j.medici.2015.12.001
55. Osman R, L'Allier PL, Elgharib N, J.C. Tardif Critical appraisal of C-reactive protein throughout the spectrum of cardiovascular disease *Vasc Health Risk Manag.* 2006;2(3):221-237.
56. Carrero JJ, Andersson Franko M, Obergfell A, Gabrielsen A, Jernberg T. hsCRP Level and the Risk of Death or Recurrent Cardiovascular Events in Patients With Myocardial Infarction: a Healthcare-Based Study. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(11):e012638. doi:10.1161/JAHA.119.012638
57. Araujo JP, Lourenc P, Zevedo A, Frioires F, Rocha-Goncalves F, Ferreira A. Prognostic value of high-sensitivity C-reactive protein in heart failure: a systematic review *J Cardiac Fail.* 2009;15(3):256-266.
58. Silva D, A. Pais de Lacerda High-sensitivity C-reactive protein as a biomarker of risk in coronary artery disease. *Rev Port Cardiol.* 2012;31(11):733-745.
59. Yousuf O, Bibhu D, Mohanty BD, Martin SS, Joshi PH, Blaha MJ. High-



- sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease. A resolute belief or an elusive link? *JACC*. 2013;62(5):397-408.
60. Pereira J, Ribeiro A, Ferreira-Coimbra J, et al. Is there a C-reactive protein value beyond which one should consider infection as the cause of acute heart failure? *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18(1):40. doi:10.1186/s12872-018-0778-4
  61. Salazar J, Martinez MS, Chavez MM, Toledo A, Anez R, Torres YY. C-reactive protein: clinical and epidemiological perspectives *Cardiol Res Pract*. Published online 2014:605810, 10 1155 2014 605810.
  62. Bassuk SS, Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein. *Curr Probl Cardiol*. 2004;29(8):439-493. doi:10.1016/j.cpcardiol.2004.03.004
  63. Giugliano RP. Long-term safety and efficacy of achieving very low levels of low-density lipoprotein cholesterol: a prespecified analysis of the IMPROVE-IT trial. *JAMA Cardiol*. 2017;2:547-555.
  64. Montecucco F, Mach F. New evidences for C-reactive protein (CRP) deposits in the arterial intima as a cardiovascular risk factor. *Clin Interv Aging*. 2008;3:341-349. doi:10.2147/CIA.S2706
  65. C. C - reactive protein: An inflammatory marker with specific role in physiology, pathology, and diagnosis. *Internet J Rheumatol Clin Immunol*. 2014;2(S1). doi:10.15305/ijrci/v2iS1/117
  66. de Groot E, van Leuven SI, Duivenvoorden R, et al. Measurement of carotid intima-media thickness to assess progression and regression of atherosclerosis. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008;5(5):280-288. doi:10.1038/ncpcardio1163
  67. Casella IB, Presti C, Porta RMP, Sabbag CRD, Bosch MA, Yamazaki Y. A practical protocol to measure common carotid artery intima-media thickness. *Clin Sao Paulo Braz*. 20
  68. Forman, D. E.; Berman, A. D.; McCabe, C. H.; Baim, D. S.; Wei, J. Y. (1992). "PTCA in the elderly: The "young-old" versus the "old-old"". *Journal of the American Geriatrics Society*. 40 (1): 19–22. doi:10.1111/j.1532-5415.1992.tb01823.x. PMID 1727842. S2CID 10617191

69. Ridker PM. From CRP to IL-6 to IL-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection. *Circ Res.* 2016;118(1):145-156. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306656
70. Marx N, Deanfield JE, Gerward S, et al. Prevalence of systemic inflammation in individuals with atherosclerotic cardiovascular disease: baseline characteristics from the SELECT, SOUL and FLOW phase 3 trials of semaglutide. *Eur Heart J.* 2023;44(Supplement\_2):ehad655.2751. doi:10.1093/eurheartj/ehad655.2751
71. Habib SS, Al-khlaiwi T, Alhowikan A, et al. Gender differences in plasma levels of cardiovascular risk markers and severity indices in Saudi patients with angiographic evidence of coronary artery disease. *KHYBER Med Univ J.* 2023;15(2):71-77. doi:10.35845/kmuj.2023.22728
72. Gaisenok OV. What is hidden behind the gender differences of carotid atherosclerosis. June 2022. Accessed November 11, 2024. <https://cyberleninka.ru/article/n/what-is-hidden-behind-the-gender-differences-of-carotid-atherosclerosis/viewer>
73. Fransén K, Pettersson C, Hurtig-Wennlöf A. CRP levels are significantly associated with CRP genotype and estrogen use in The Lifestyle, Biomarker and Atherosclerosis (LBA) study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2022;22(1):170. doi:10.1186/s12872-022-02610-z
74. Yerly A, van der Vorst EPC, Baumgartner I, Bernhard SM, Schindewolf M, Döring Y. Sex-specific and hormone-related differences in vascular remodelling in atherosclerosis. *Eur J Clin Invest.* 2023;53(1):e13885. doi:10.1111/eci.13885
75. Kerkhof PLM, Tona F. Sex differences in diagnostic modalities of atherosclerosis in the macrocirculation. *Atherosclerosis.* 2023;384:117275. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2023.117275
76. Li X, Guo D, Hu Y, Chen Y. Oxidative Stress and Inflammation Are Associated with Coexistent Severe Multivessel Coronary Artery Stenosis and Right Carotid Artery Severe Stenosis in Elderly Patients. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021(1):2976447. doi:10.1155/2021/2976447

77. Wu Q, Cui J, Xie Y, et al. Outcomes of Ischemic Stroke and Associated Factors Among Elderly Patients With Large-Artery Atherosclerosis: A Hospital-Based Follow-Up Study in China. *Front Neurol.* 2021;12. doi:10.3389/fneur.2021.642426
78. Handayani A, Nasution RW. Hubungan Tingkat Pendidikan Dan Status Sosial Ekonomi Terhadap Tingkat Pengetahuan Tentang Faktor Risiko Penyakit Jantung Koroner Pada Pasien Penyakit Jantung Koroner. *J PANDU HUSADA.* 2024;5(1):27-34. doi:10.30596/jph.v5i1.18619
79. Suratun S. PENGARUH PENDIDIKAN KESEHATAN TERHADAP PENGETAHUAN PASIEN PENYAKIT JANTUNG KORONER. *J Ilm Kesehat Pencerah.* 2022;11(2):151-160. doi:10.12345/jikp.v11i2.355
80. Ojima S, Kubozono T, Kawasoe S, et al. Association of risk factors for atherosclerosis, including high-sensitivity C-reactive protein, with carotid intima-media thickness, plaque score, and pulse wave velocity in a male population. *Hypertens Res.* 2020;43(5):422-430. doi:10.1038/s41440-019-0388-2
81. Scimeca M, Montanaro M, Cardellini M, et al. High Sensitivity C-Reactive Protein Increases the Risk of Carotid Plaque Instability in Male Dyslipidemic Patients. *Diagnostics.* 2021;11(11):2117. doi:10.3390/diagnostics11112117
82. Miao M, Zhou G, Bao A, et al. Triglyceride-glucose index and common carotid artery intima-media thickness in patients with ischemic stroke. *Cardiovasc Diabetol.* 2022;21:43. doi:10.1186/s12933-022-01472-1
83. Aghamohammadi V, Alipour M, Ashtary-Larky D, et al. Is HS-CRP useful in identifying a subset of normal-weight women with higher cardiovascular risk? *Romanian J Diabetes Nutr Metab Dis.* 2024;31(1):57-64.
84. Jun JE, Kang H, Hwang YC, Ahn KJ, Chung HY, Jeong IK. The association between lipoprotein (a) and carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes without pre-existing cardiovascular disease: A cross-sectional study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;171:108622. doi:10.1016/j.diabres.2020.108622
85. Bereda G. Pathophysiology and Management of Dyslipidaemia. *Biomed J Sci Tech Res.* 2022;43(2):34369-34375. doi:10.26717/BJSTR.2022.43.006869

86. Prasad K. Pathophysiology and Medical Treatment of Carotid Artery Stenosis. *Int J Angiol Off Publ Int Coll Angiol Inc.* 2015;24(3):158. doi:10.1055/s-0035-1554911
87. Borges MK, Canevelli M, Cesari M, Aprahamian I. Frailty as a Predictor of Cognitive Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med.* 2019;6. doi:10.3389/fmed.2019.00026
88. Panduan Pengelolaan Dislipidemia di Indonesia 2021 - PP Perkeni. March 3, 2023. Accessed November 13, 2024. <https://pbperkeni.or.id/catalog-buku/panduan-pengelolaan-dislipidemia-di-indonesia-2021>
89. Martinez E, Martorell J, Rimbau V. Review of serum biomarkers in carotid atherosclerosis. *J Vasc Surg.* 2020;71(1):329-341. doi:10.1016/j.jvs.2019.04.488
90. Paraskevas KI, Veith FJ, Eckstein HH, Ricco JB, Mikhailidis DP. Cholesterol, carotid artery disease and stroke: what the vascular specialist needs to know. *Ann Transl Med.* 2020;8(19):1265. doi:10.21037/atm.2020.02.176
91. Shi X, Cai H, Wang F, et al. Cholesterol Crystals are Associated with Carotid Plaque Vulnerability: An Optical Coherence Tomography Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(2):104579. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104579
92. Su Q, Chen H, Du S, et al. Association Between Serum Bilirubin, Lipid Levels, and Prevalence of Femoral and Carotid Atherosclerosis: A Population-Based Cross-Sectional Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2023;43(1):136-145. doi:10.1161/ATVBAHA.122.318086
93. Amarenco P, Hobeau C, Labreuche J, et al. Carotid Atherosclerosis Evolution When Targeting a Low-Density Lipoprotein Cholesterol Concentration <70 mg/dL After an Ischemic Stroke of Atherosclerotic Origin. *Circulation.* 2020;142(8):748-757. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046774
94. Bir SC, Kelley RE. Carotid atherosclerotic disease: A systematic review of pathogenesis and management. *Brain Circ.* 2022;8(3):127. doi:10.4103/bc.bc\_36\_22
95. Lou Y, Li X, Cao L, et al. LDL-cholesterol to HDL-cholesterol ratio

- discordance with lipid parameters and carotid intima-media thickness: a cohort study in China. *Lipids Health Dis.* 2020;19(1):141. doi:10.1186/s12944-020-01324-5
96. Kitagami M, Yasuda R, Toma N, et al. Impact of Hypertriglyceridemia on Carotid Stenosis Progression under Normal Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017;26(8):1793-1800. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.04.010
97. Miura Y, Kanamaru H, Yasuda R, Toma N, Suzuki H. Nonfasting Triglyceride as an Independent Predictor of Carotid Restenosis After Carotid Endarterectomy or Carotid Artery Stenting. *World Neurosurg.* 2021;156:e415-e425. doi:10.1016/j.wneu.2021.09.091
98. Sujayeva V, Kravchenko G. Dyslipidemia and the clinical manifestations of atherosclerosis in the elderly. *Atherosclerosis.* 2022;355:195. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2022.06.791
99. Lu SX, Wu TW, Chou CL, Cheng CF, Wang LY. Combined effects of hypertension, hyperlipidemia, and diabetes mellitus on the presence and severity of carotid atherosclerosis in community-dwelling elders: A community-based study. *J Chin Med Assoc.* 2023;86(2):220. doi:10.1097/JCMA.0000000000000839
100. Chen L, Bi Y, Su J, et al. Physical activity and carotid atherosclerosis risk reduction in population with high risk for cardiovascular diseases: a cross-sectional study. *BMC Public Health.* 2022;22(1):250. doi:10.1186/s12889-022-12582-6
101. Swastini DA, Wiryanthini IAD, Ariastuti NLP, Muliantara A. Atherosclerosis Prediction with High Sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP) and Related Risk Factor in Patient with Dyslipidemia. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019;7(22):3887-3890. doi:10.3889/oamjms.2019.526
102. Carrero JJ, Andersson Franko M, Oberfell A, Gabrielsen A, Jernberg T. hsCRP Level and the Risk of Death or Recurrent Cardiovascular Events in Patients With Myocardial Infarction: a Healthcare-Based Study. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(11):e012638. doi:10.1161/JAHA.119.012638

103. Ridker PM. From CRP to IL-6 to IL-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection. *Circ Res.* 2016;118(1):145-156. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306656
104. Hu X, Sui Y, Yang X, et al. Association of the High-Sensitivity C-Reactive Protein-to-Albumin Ratio with Carotid Atherosclerotic Plaque: A Community-Based Cohort Study. *J Inflamm Res.* 2024;17:4027-4036. doi:10.2147/JIR.S464491
105. Wolska A, Remaley AT. CRP and High-Sensitivity CRP: “What’s in a Name?” *J Appl Lab Med.* 2022;7(6):1255-1258. doi:10.1093/jalm/jfac076
106. Juonala M, Wu F, Sinaiko A, et al. Non-HDL Cholesterol Levels in Childhood and Carotid Intima-Media Thickness in Adulthood. *Pediatrics.* 2020;145(4):e20192114. doi:10.1542/peds.2019-2114
107. Untono RH, Nugraha J, Suryawan IGR, Andrianto A. Non-HDL Cholesterol and LDL Cholesterol as Main Risk Factors for Coronary Heart Disease: Meta-Analysis. *INDONESIAN JOURNAL OF CLINICAL PATHOLOGY AND MEDICAL LABORATORY.* 2022;28(3):231-237. doi:10.24293/ijcpml.v28i3.2006