

## Hubungan Beberapa Faktor Klinis dan Pengobatan Penyakit Arteri Koroner dengan Pembentukan dan Gradasi Kolateral Arteri Koroner

Januar Wibawa Martha, Augustine Purnomowati

Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskuler Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran  
Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung

### Abstrak

Penyakit arteri koroner (PAK) ditandai lesi aterosklerosis yang menyebabkan penurunan suplai oksigen ke miokardium. Sebagian pasien PAK membentuk pembuluh kolateral yang menambah suplai darah ke miokardium. Pembentukan kolateral didasari proses angiogenesis dan dipengaruhi oleh berbagai faktor. Aspirin telah digunakan sebagai pencegahan angiogenesis. Penelitian ini bertujuan mencari pengaruh faktor klinis dan pengobatan terhadap pembentukan kolateral koroner. Penelitian ini menggunakan metode potong lintang pada pasien PAK yang dilakukan angiografi koroner. Klasifikasi kolateral koroner dinilai menggunakan kriteria Rentrop. Subjek penelitian dibagi menjadi kolateral baik dan kolateral buruk, ditentukan berdasar atas penilaian intervensionis. Faktor yang dianalisis adalah keluhan angina, obat-obatan, lesi stenosis, dan faktor risiko kardiovaskular. Analisis statistik menggunakan korelasi Spearman dan regresi logistik. Sebanyak 382 pasien diikutsertakan dalam penelitian. Seluruh subjek penelitian memiliki stenosis koroner di atas 80% pada salah satu arteri koroner. Analisis kolateral koroner mendapatkan 164 pasien kolateral baik dan 158 orang kolateral buruk. Secara bivariat, faktor-faktor yang berpengaruh pada pembentukan kolateral koroner yang buruk adalah: penggunaan inhibitor ACE ( $p=0,048$ ), penggunaan aspirin ( $p=0,047$ ), oklusi pada pembuluh *left circumflex* ( $p=0,032$ ), tidak ada keluhan angina ( $p=0,036$ ), dan diabetes ( $p=0,047$ ). Regresi logistik tidak menunjukkan kemaknaan dari faktor-faktor diatas terhadap pembentukan kolateral koroner ( $p=0,088$ ). Penelitian ini menyimpulkan bahwa aspirin, inhibitor ACE, oklusi pembuluh *left circumflex*, tidak ada keluhan angina dan riwayat diabetes memiliki potensi untuk menghambat pembentukan kolateral koroner. [MKB. 2017;49(4):274–80]

**Kata kunci:** Faktor klinis, kolateral koroner, penyakit arteri koroner

## Relationship between Several Clinical and Treatment Factors in Cad Patients in Coronary Collateral Development and Gradation

### Abstract

Coronary artery disease (CAD) involves atherosclerotic plaques that caused reduction of myocardial oxygen supply. Some CAD patients develop collaterals which augment myocardial blood circulation. Angiogenesis is a precursor for collateral development and influenced by multiple factors. Aspirin has been used as an angiogenesis inhibitor. This study was intended to elucidate clinical and treatment factors that may affect collateral development. This study employed cross-sectional methodology. Subjects were CAD patients who underwent coronary angiography. Grading of coronary collaterals was classified using Rentrop criteria. Subjects were categorized into poor collaterals and good collaterals, determined by an interventionist. Factors analyzed were anginal symptoms, medications, stenotic lesions, and cardiovascular risk factors. Data were examined using Pearson or Spearman correlation and logistic regression. A total of 382 patients were selected. All subjects had 80% or more stenotic lesions in one or more coronary arteries. There were 164 patients assigned as good collaterals and 158 patients was assigned as poor collaterals. Factors that hampered collateral development were: ACE ( $p=0.048$ ) and aspirin ( $p=0.047$ ) use, occlusion of left circumflex artery ( $p=0.032$ ), no anginal symptoms ( $p=0.036$ ) and diabetics ( $p=0,047$ ). None of these factors was statistically significant in logistic regression ( $p=0.088$ ). The study concluded that aspirin has a potential to diminish coronary collateral development. [MKB. 2017;49(4):274–80]

**Key words:** Clinical factors, coronary artery disease, coronary collaterals

**Korespondensi:** Dr. Januar Wibawa Martha, dr., Sp.PD, Sp.JP, MHA, Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskuler Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin, Jl. Pasteur No. 38 Bandung, *E-mail:* jwmartha@gmail.com

## Pendahuluan

Penyakit arteri koroner (PAK) ditandai dengan lesi aterosklerosis yang menyebabkan stenosis lumen arteri koroner dan mengurangi suplai oksigen miokardium. Pada beberapa kasus PAK, hipoksia miokardium akibat dari stenosis tersebut mencetuskan respons kompensasi yang berupa pembentukan pembuluh kolateral.<sup>1</sup> Pembuluh kolateral pada arteri koroner dapat bersifat protektif terhadap kejadian iskemia miokardium, oleh karena memberikan tambahan suplai oksigen terhadap miokardium selain pembuluh koroner asalnya (*native vessel*) sehingga berperan sebagai *natural bypass*.<sup>2</sup>

Pembentukan arteri kolateral dimulai dengan hipoksia miokardium yang mencetuskan respons angiogenesis dan juga arteriogenesis. Respons angiogenesis sebagai dasar dari pembentukan pembuluh kolateral bersifat sangat kompleks yang melibatkan berbagai komponen seluler serta humoral.<sup>3</sup> Respons angiogenesis juga berhubungan dengan proses inflamasi. Pada proses inflamasi, aktivasi mediator inflamasi seperti Interleukin-1 juga akan merangsang pengeluaran *vascular endothelial growth factor-A* (VEGF-A) yang merupakan salah satu mediator terkuat reaksi angiogenesis.<sup>4</sup> Beberapa obat yang berperan dalam proses inflamasi juga dapat memodulasi respons angiogenesis.<sup>5</sup>

Aspirin (asam asetil salisilat) merupakan salah satu obat yang utama dalam penanganan PAK. Pada penderita PAK, aspirin digunakan untuk menghambat proses agregasi trombosit yang merupakan mekanisme patogenesis terjadinya sindroma koroner akut.<sup>3</sup> Pada awal penemuannya, aspirin merupakan obat golongan anti inflamasi nonsteroid, yang digunakan dalam penanganan berbagai kasus inflamasi seperti artritis. Aspirin juga digunakan pada bidang onkologi untuk mencegah pertumbuhan tumor, mengurangi progresivitas massa tumor, dan juga mencegah proses metastasis.<sup>4</sup> Penggunaan aspirin dalam penghambatan pertumbuhan tumor ganas didasari pada beberapa penelitian besar, baik yang bersifat preventif maupun klinis. Secara umum, aspirin telah diakui dapat mencegah pertumbuhan tumor ganas mammae, pankreas, dan kolon. Mekanisme pencegahan pertumbuhan tumor ganas oleh aspirin adalah kemampuan aspirin dalam menghambat respons inflamasi dan angiogenesis pada tumor ganas.<sup>4</sup>

Berdasarkan latar belakang tersebut di atas maka diperlukan penelitian yang dapat menggambarkan hubungan antara pembentukan kolateral serta pemakaian aspirin. Penelitian

ini bertujuan melihat faktor-faktor klinis dan juga pengobatan yang berpengaruh terhadap pembentukan dan gradasi pembuluh kolateral pada arteri koroner, terutama hubungannya dengan pemberian aspirin.

## Metode

Penelitian ini memakai metode potong lintang berupa deskriptif analitik dengan pembandingan. Klasifikasi serta gradasi pembuluh kolateral koroner dinilai dengan menggunakan kriteria Rentrop. Pada obstruksi arteri koroner yang berat (>80%), distal dari lokasi obstruksi tersebut sering kali mendapat aliran darah dari arteri koroner yang lainnya yang didefinisikan sebagai kolateral koroner. Kriteria Rentrop mengklasifikasikan kolateral berdasarkan atas gambaran angiografi.<sup>2</sup> Terdapat 4 gradasi:

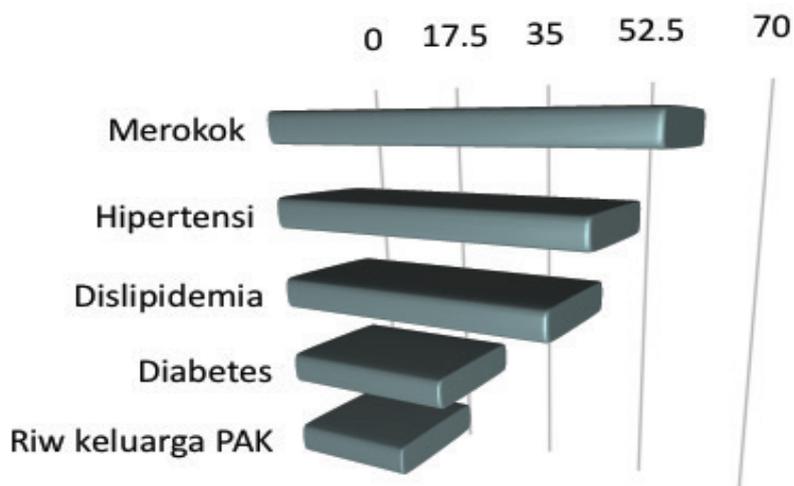
- 0= tidak terlihat kolateral
- 1= terlihat kolateral tipis pada arteri penerima (*recipient artery*)
- 2= terlihat jelas kolateral namun tidak secara penuh mengisi arteri penerima
- 3= terlihat kolateral dan secara penuh mengisi arteri penerima

Subjek penelitian dibagi menjadi 2 kelompok; kelompok kolateral baik (Rentrop 2 dan 3) dan kelompok kolateral buruk (Rentrop 0 dan 1). Data subjek penelitian dikumpulkan dari catatan medis dan hasil gambaran angiografi koroner. Penilaian gradasi kolateral koroner dilakukan oleh minimal seorang ahli kardiologi intervensi. Apabila analisis dilakukan oleh 2 orang ahli kardiologi intervensi, hasil yang mempunyai kesesuaian pendapat yang diikutsertakan dalam analisis. Subjek penelitian diambil dari pasien-pasien yang telah menjalani angiografi koroner di Laboratorium Kateterisasi Jantung RS Dr Hasan Sadikin selama tahun 2013–2014.

Analisis statistik bivariat untuk mencari asosiasi variabel menggunakan korelasi Pearson atau Spearman bergantung dari distribusi data. Faktor-faktor yang secara statistik bermakna terhadap pembentukan kolateral secara bivariat akan dihitung secara multivariat menggunakan analisis regresi logistik. Perhitungan analisis statistik memakai perangkat lunak SPSS for Mac versi 20.

## Hasil

Sebanyak 382 pasien yang menjalani angiografi koroner diikutsertakan dalam penelitian ini.

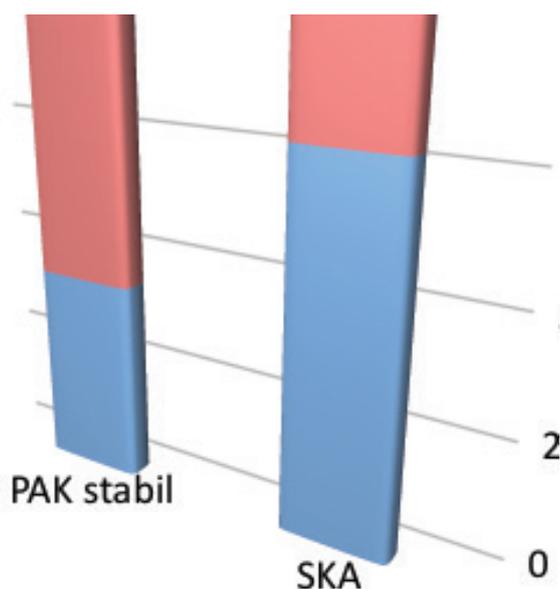


**Gambar 1** Gambaran Faktor Risiko Klasik Penyakit Arteri Koroner Pada Subyek Penelitian

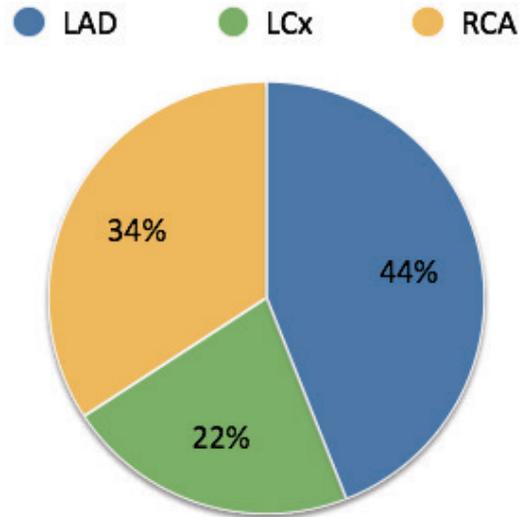
Seluruh subjek penelitian mempunyai stenosis koroner di atas 80% pada salah satu arteri koroner. Data klinis diperoleh dari catatan medis yang tersedia. Penentuan derajat stenosis koroner dan juga kolateral koroner dilakukan berdasar atas penilaian visual oleh minimal seorang konsultan kardiologi intervensionis. Pada beberapa subjek penelitian stenosis koroner yang dinilai meragukan, lalu dilakukan pengukuran derajat stenosis berdasar atas kuantitatif melalui perangkat lunak yang telah tersedia. Subjek penelitian dipilih berdasar atas

metode pengambilan sampel yang berurutan (*consecutive sampling*) selama bulan Januari 2014 hingga Agustus 2014. Pemilihan subjek penelitian tidak tergantung apakah subjek penelitian tersebut dilakukan intervensi koroner perkutan. Setelah dilakukan analisis kolateral koroner, didapatkan 164 pasien yang masuk kelompok kolateral baik dan 158 orang subjek penelitian dengan gambaran kolateral koroner yang buruk

Faktor risiko kardiovaskular pada subjek penelitian dapat dideskripsikan pada Gambar



**Gambar 2** Gambaran Kolateral Koroner Pada Penderita Penyakit Arteri Koroner Stabil dan Sindroma Koroner Akut



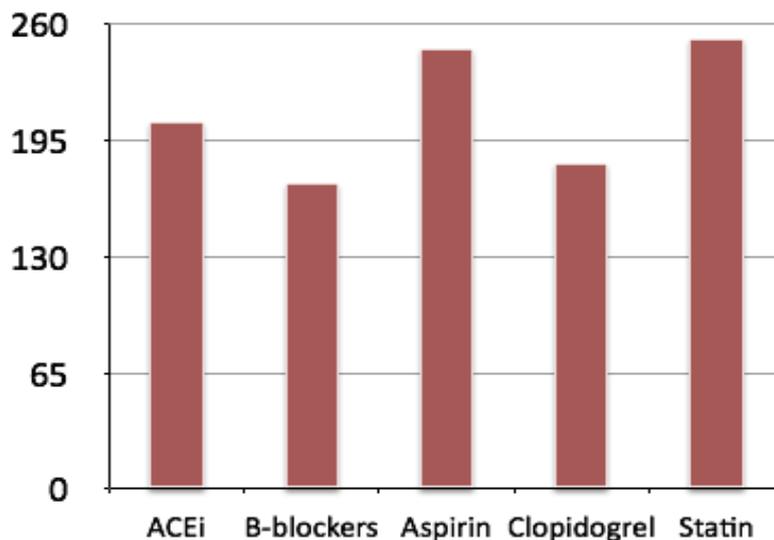
**Gambar 3 Distribusi Stenosis Arteri Koroner yang Signifikan ( $\geq 80\%$ ) pada Subjek Penelitian**  
(LAD=Left anterior descending artery, Lcx=Left circumflex artery, RCA=Right Coronary artery)

1. Perlu diperhatikan bahwa pada satu subjek penelitian dapat mengidap lebih dari satu faktor risiko kardiovaskular.

Pada Gambar 2 terlihat bahwa penderita PAK stabil memiliki lebih banyak kolateral baik dibanding dengan penderita SKA. Penderita PAK stabil cenderung lebih sering memiliki pembuluh kolateral koroner yang lebih baik bila dibandingkan dengan penderita yang datang dengan SKA.<sup>6</sup> Fenomena ini sesuai dengan temuan yang didapatkan oleh Berry dkk.<sup>7</sup> Pada PAK stabil, iskemia koroner yang bersifat

kronik memungkinkan tersedia cukup waktu untuk mencetuskan proses angiogenesis dan pembentukan pembuluh kolateral. Penderita SKA umumnya mempunyai manifestasi klinis iskemia yang berat serta bersifat akut yang tidak memberikan cukup waktu untuk proses kolateralisasi koroner.

Distribusi stenosis arteri koroner pada subjek penelitian dengan kolateral buruk diperlihatkan pada Gambar 3. Kolateral arteri koroner sering kali terlihat memberi aliran pada pembuluh arteri koroner dengan stenosis yang signifikan



**Gambar 4 Pola Pemakaian Obat-Obatan Pada Subjek Penelitian**

**Tabel 1 Hasil Analisis Bivariat Korelasi Faktor Medikasi Dan Lokasi Stenosis Koroner yang Signifikan Terhadap Pembentukan Kolateral Koroner**

Faktor	Kolateral buruk	Kolateral baik	p
ACE inhibitor (+)	121	84	<b>0,048**</b>
B-Blocker (+)	83	88	0,213
Aspirin (+)	154	92	<b>0,047**</b>
Clopidogrel (+)	95	87	0,445
Statin (+)	144	128	0,257
Oklusi LAD (+)	87	79	0,142
Oklusi LCx (+)	59	23	<b>0,032**</b>
Oklusi RCA (+)	61	68	0,355

\*\* korelasi Spearman bermakna

(stenosis >80% secara angiografi), atau bahkan pada pembuluh arteri koroner yang mengalami oklusi total (*chronic total occlusion*).

Hampir setengah populasi subjek penelitian memiliki stenosis yang signifikan pada arteri LAD, sedangkan stenosis pada pembuluh arteri LCx memiliki proporsi terkecil. Pembuluh arteri yang mempunyai stenosis bermakna umumnya merupakan arteri penerima (*recipient artery*), dan pembuluh kolateral berasal dari arteri koroner lainnya (*donor artery*). Sebagai contoh, stenosis signifikan pada arteri LAD dengan pembuluh kolateral yang berasal dari arteri RCA atau LCx. Pola penggunaan obat-obatan pada keseluruhan subjek penelitian dapat terlihat pada Gambar 4. Dari 382 subjek penelitian, sebagian besar telah menggunakan aspirin dan statin (65 % dan 68% masing-masing)

Data yang diperoleh memiliki distribusi tidak normal. Subjek penelitian dibagi menjadi 2 kategori berdasarkan hasil analisis kolateral koroner menggunakan kriteria Rentrop. Kedua kelompok tersebut lalu dikorelasikan dengan beberapa faktor klinis dan pengobatan serta

gambaran angiografi koroner. Distribusi data pada kedua kelompok kolateral bersifat tidak normal sehingga analisis statistik menggunakan metode nonparametrik. Tabel 1 dan Tabel 2 ialah hasil analisis bivariat mempergunakan analisis korelasi Spearman.

Tabel 1 memperlihatkan pasien yang memiliki kolateral yang buruk memiliki hubungan dengan pemberian penghambat ACE, pemberian aspirin, dan oklusi pada pembuluh koroner *left circumflex* (LCx). Faktor-faktor klinis lain yang dipilih untuk mencari hubungan dengan pembentukan kolateral koroner dapat dilihat pada Tabel 2 di bawah ini.

Tabel 2 menunjukkan tidak terdapat keluhan angina, dan riwayat diabetes melitus (DM) atau pengobatan terhadap DM juga memiliki korelasi dengan pembentukan kolateral koroner yang buruk.

Berdasar atas hasil analisis korelasi, faktor-faktor yang berpengaruh pada pembentukan kolateral koroner yang buruk adalah pada penggunaan inhibitor *angiotensin converting enzyme* (ACE), penggunaan aspirin, oklusi pada

**Tabel 2 Hasil Analisis Bivariat Korelasi Faktor Keluhan Angina dan Faktor Risiko Kardiovaskuler Klasik Terhadap Pembentukan Kolateral Koroner**

Faktor	Kolateral Buruk	Kolateral Baik	p
Jenis kelamin wanita	52	59	0,171
Usia tua (> 65th)	48	62	0,067
Keluhan angina (-)	137	85	<b>0,036**</b>
Merokok (+)	162	144	0,186
Hipertensi (+)	112	108	0,082
Dislipidemia (+)	89	73	0,351
Diabetes (+)	45	18	<b>0,047**</b>
Riw keluarga (+)	23	21	0,883

\*\* korelasi Spearman bermakna

pembuluh *left circumflex* (LCx), tidak terdapat keluhan angina, dan diabetes melitus.

Analisis multivariat dilakukan menggunakan regresi logistik (binomial) dengan referens kolateral buruk. Variabel yang dimasukkan ke dalam persamaan regresi tersebut adalah variabel-variabel yang secara statistik bivariat memperlihatkan hubungan bermakna dengan pembentukan kolateral yang buruk, yaitu diabetes, tidak terdapat keluhan angina, oklusi pembuluh LCx, pemakaian inhibitor ACE, dan pemakaian aspirin. Hasil analisis regresi logistik tidak menunjukkan kemaknaan antara variabel-variabel di atas dan kolateral koroner yang buruk ( $p=0,088$ ).

## Pembahasan

Pada beberapa penelitian sebelumnya sudah berupaya mencari hubungan antara inflamasi dan angiogenesis, serta menelaah efek anti-inflamasi terhadap respons angiogenesis. Bukti-bukti terlengkap pengaruh asam asetil salisilat (aspirin) terhadap proses angiogenesis bukan berasal dari bidang kardiovaskular, melainkan dalam bidang onkologi. Efek asam asetil salisilat terhadap penghambatan pertumbuhan tumor merupakan dasar pemberian asam asetil salisilat sebagai terapi adjuvan pada beberapa keganasan. Sebagai obat kemoprevensi, asam asetil salisilat telah lama digunakan pada penderita keganasan kolon dengan tujuan menghambat progresifitas dan juga metastasis tumor.<sup>4</sup> Pada penelitian keganasan mammae, Holmes dan kawan-kawan membuktikan bahwa penambahan aspirin pada pengobatan dengan *tamoxifen* secara bermakna dapat menurunkan konsentrasi VEGF dalam serum penderita.<sup>8</sup> Penelitian ini tidak dapat menentukan efek penambahan dosis aspirin (*dose-dependent effect*), namun diperkirakan dosis tinggi (325 mg) masih diperlukan untuk kemoprevensi secara maksimum.

Di bidang kardiovaskular, pengaruh asam asetil salisilat terhadap angiogenesis masih diperdebatkan. Ma dkk<sup>5</sup> melaporkan beberapa pengobatan pada penyakit kardiovaskular yang memiliki potensi memengaruhi angiogenesis, di antaranya aspirin, beberapa jenis penghambat ACE, dan juga beberapa jenis statin. Pada umumnya obat-obatan kardiovaskular mampu menghambat proses angiogenesis itu melalui berbagai mekanisme.<sup>10</sup> Namun, penelitian lain yang dilakukan Schinkel dkk.<sup>9</sup> menunjukkan sebaliknya, yaitu terdapat suatu peningkatan proliferasi sel otot polos pembuluh darah (suatu

penanda aktivitas angiogenesis) pada sediaan dinding aorta manusia yang mendapatkan aspirin. Mekanisme perangsangan angiogenesis pada penelitian tersebut diduga melalui aktivasi metabolisme asam arakidonat sehingga aspirin dianggap dapat merangsang proses angiogenesis.

Beberapa faktor dapat memengaruhi hasil perhitungan analisis statistik, baik dalam tahap bivariat maupun multivariat. Kelemahan inheren yang selalu terdapat dalam setiap penelitian observasional adalah ketidakmampuan dalam mengontrol faktor-faktor yang berpengaruh terhadap luaran sebagaimana pada penelitian eksperimental ataupun uji klinis. Bias seleksi dapat juga berperan oleh karena pasien-pasien yang baru mendapatkan aspirin (*aspirin-naive*) hanya terbatas pada pasien-pasien SKA yang sebelumnya tidak pernah didiagnosis mengidap PAK. Bias seleksi ini akan dapat mengurangi kemaknaan secara statistik (*null tendency*).

Simpulan, pembentukan kolateral koroner ini didasari respons angiogenesis yang dipengaruhi oleh berbagai faktor klinis serta pengobatan. Aspirin sebagai obat yang dapat mengurangi inflamasi, inhibitor ACE, oklusi pembuluh *left circumflex*, tidak terdapat keluhan angina dan riwayat diabetes memiliki potensi menghambat pembentukan kolateral koroner.

## Daftar Pustaka

1. Fujita M, Sasayama S. Reappraisal of functional importance of coronary collateral circulation. *Cardiology*. 2010;117(4):246–52.
2. Karrowni W, El Accaoui RN, Chatterjee K. Coronary collateral circulation: Its relevance. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013;82(6):915–28.
3. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, dkk. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the task force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949–3003
4. Lee CS, McNamara D, O'Morain CA. Aspirin as a chemoprevention agent for colorectal cancer. *Curr Drug Metab*. 2012;13(9):1313–22.
5. Ma C, Wang Q, Man Y, Kemmner W. Cardiovascular medications in angiogenesis--how to avoid the sting in the tail. *Int J Cancer*. 2012;15(6):1249–59

6. Meier P, Lansky AJ, Fahy M, Xu K, White HD, Bertrand ME, dkk. The impact of the coronary collateral circulation on outcomes in patients with acute coronary syndromes: results from the ACUITY trial. *Heart*. 2014;100(8):647-512.
7. Berry C, Balachandran K, L'Allier L, Lesperance J, Bonan R, Oldroyd KG. Importance of collateral circulation in coronary heart disease. *Eur Heart J*. 2007;28(3):278-91
8. Holmes CE, Jasielec J, Levis JE, Skelly J, Muss HB. Initiation of aspirin therapy modulates angiogenic protein levels in women with breast cancer receiving tamoxifen therapy. *Clin Translational Sci*. 2013;6(5):386-90.
9. Schinkel AF, Staub D, Ten Kate GL, van den Oord SC, Ten Cate FJ, Sijbrands EJ, dkk. More on advances in angiogenesis and inflammation in atherosclerosis. *Thromb Haemost*. 2011;105(5):920-1.
10. Etulain J, Fondevila C, Negrotto S, Schattner M. Platelet-mediated angiogenesis is independent of VEGF and fully inhibited by aspirin. *Brit J Pharmacol*. 2013;170(2):255-65.