

PERAN C-REACTIVE PROTEIN UNTUK MENIMBULKAN RISIKO PENYAKIT

Hoirun Nisa

Staf Pengajar Prodi Kesehatan Masyarakat FKIK Universitas Islam Negeri Jakarta

hoirun.nisa@uinjkt.ac.id

Abstract

In this paper, we review current knowledge regarding the relation of C-reactive protein (CRP) to risks of cardiovascular disease, diabetes mellitus type 2, and cancer. CRP is an acute-phase protein in inflammation. Data for high-sensitivity CRP (hs-CRP) with a low detection limit of approximately 0.04 mg/L have become available over the past decade and research has shown association between high concentrations of hs-CRP and obesity as well as smoking. Expanded adipose tissue is in fact known to secrete pro-inflammatory cytokines which enhance hepatic synthesis of CRP. Moderate alcohol consumption and high physical activity have been associated with low levels of hs-CRP, but the evidence in these cases is not conclusive. It has been suggested that hs-CRP is an independent marker of the risk of cardiovascular disease, but the predictive capacity remains controversial. However, many prospective studies have observed increased risk of type 2 diabetes mellitus associated with high concentrations of hs-CRP, independent of obesity and other cardiovascular risk factors. On the other hand, no measurable increase in the risk associated with high levels of hs-CRP was observed with multivariate adjustment in several studies. A number of authors have reported that high concentrations of hs-CRP are associated with increased risks of colorectal and other cancers, but the findings again are inconsistent.

Keywords: C-reactive protein, CRP, disease risk.

Abstrak

Dalam tulisan ini akan dijelaskan hubungan C-reactive protein (CRP) dan risiko penyakit kardiovaskular, diabetes mellitus tipe 2, dan kanker. CRP merupakan protein inflamasi fase akut. Data untuk sensitivitas tinggi CRP (hs-CRP) dengan batas deteksi terendah sekitar 0,04 mg/L telah tersedia selama dekade terakhir dan penelitian telah menunjukkan hubungan antara konsentrasi tinggi hs-CRP dengan obesitas dan merokok. Jaringan adiposa mensekresikan sitokin pro-inflamasi yang meningkatkan sintesis hepatic CRP. Konsumsi alkohol moderat dan aktivitas fisik yang tinggi telah dikaitkan dengan rendahnya tingkat hs-CRP, namun bukti hubungan ini belum dapat disimpulkan. Banyak penelitian telah menunjukkan bahwa hs-CRP merupakan marker independen untuk risiko penyakit kardiovaskular, tetapi kemampuan prediktifnya masih kontroversial. Beberapa penelitian prospektif telah mengamati peningkatan risiko diabetes melitus tipe 2 berhubungan dengan konsentrasi tinggi hs-CRP, independen obesitas dan faktor risiko kardiovaskular lainnya. Pada beberapa penelitian, tidak ada peningkatan yang dapat dilihat pada risiko terkait dengan tingginya level hs-CRP pada analisis multivariat. Sejumlah peneliti telah melaporkan bahwa konsentrasi tinggi hs-CRP berhubungan dengan meningkatnya risiko kolorektal dan kanker lainnya, tetapi temuan ini tidak konsisten.

Kata kunci: C-reaktif protein, CRP, risiko penyakit.

Pendahuluan

Inflamasi mempunyai peran dalam etiologi aterosklerosis, diabetes mellitus tipe 2 (DM), dan kanker. Inflamasi adalah respon normal terhadap infeksi dan cedera jaringan, tapi dapat bersifat patologis jika respon berlebihan atau terus-menerus [1]. C-reactive protein (CRP) adalah salah satu protein fase akut [2]. Sintesis CRP terjadi di hepatosit dan diatur terutama oleh interleukin-1, interleukin-6, dan tumor necrosis factor- α (TNF- α). Sitokin proinflamasi ini berhubungan erat dengan insulin metabolisme glukosa dan resistensi insulin. Konsentrasi CRP pada orang yang sehat sangat rendah, dan sulit terdeteksi oleh uji klinis standar dengan batas deteksi 3-8 mg/L. Penelitian terkini memberikan perhatian terhadap konsentrasi CRP normal yang hanya dapat diukur menggunakan test dengan sensitivitas tinggi (high-sensitivity). Batas deteksi terendah untuk high-sensitivity CRP (hs-CRP) sekitar 0,04 mg/L. Hasil pengukuran darah dari donor yang sehat, median dari konsentrasi hs-CRP adalah 0,8 mg/L dengan range 0,07-29 mg/L. Serum amyloid A protein dan fibrinogen adalah reaktan fase akut yang juga menunjukkan profil yang hampir sama dengan perubahan CRP pada inflamasi akut. Namun, penggunaan hs-CRP sebagai marker inflamasi semakin populer karena stabilitas dan robust pada metode otomatis untuk pengukurannya [3].

Koefisien korelasi intra-assay umumnya <10% dengan kisaran 0,3-10 mg/L. Konsentrasi CRP menunjukkan hampir tidak ada diurnal atau variasi musiman. Hasil penelitian menunjukkan bahwa sampel darah berpasangan yang diambil dari 379 subyek dengan selang waktu rata-rata 12 tahun menunjukkan koefisien korelasi 0,59 dalam. Nilai hs-CRP >10 mg/L merupakan indikasi infeksi subklinis atau peradangan [4]. Dalam tulisan akan dibahas mengenai hubungan gaya hidup dengan CRP, dan peran hs-CRP untuk terjadinya risiko penyakit jantung koroner, DM tipe 2, dan kanker.

Hubungan Gaya Hidup dan CRP

Banyak penelitian telah menunjukkan hubungan yang kuat dan positif antara obesitas dan hs-CRP dan penurunan berat badan hasil dapat menurunkan konsentrasi hs-CRP. Hubungan sebab akibat antara obesitas dan CRP juga didukung oleh bukti laboratorium. Adiposit dan monosit yang berasal dari makrofag di jaringan massa adiposa mensekresikan sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-6, dan dengan demikian meningkatkan sintesis hepatic CRP. Peningkatan hs-CRP juga dapat terjadi pada kondisi sindrom metabolik, suatu kelainan metabolik seperti intoleransi glukosa, hipertrigliseridemia, dan hipertensi yang meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular dan diabetes mellitus tipe 2, dengan obesitas sentral sebagai komponen inti. Level CRP dapat semakin meningkat dengan meningkatnya jumlah fitur metabolik abnormal pada populasi yang berbeda.

Merokok berhubungan dengan peningkatan kadar hs-CRP. Hubungan ini mungkin dapat dijelaskan oleh adanya lesi aterosklerotik atau karena peradangan lokal sistemik atau non-vaskular. Hasil penelitian menunjukkan bahwa konsentrasi hs-CRP lebih rendah pada laki-laki dan wanita dengan konsumsi alkohol moderat. Penelitian kros sektional menunjukkan bahwa konsentrasi CRP lebih rendah dengan meningkatnya tingkat konsumsi alkohol, dan tidak ada penurunan lebih lanjut di tingkat tertinggi asupan.

Konsentrasi hs-CRP yang lebih rendah telah dilaporkan pada individu dengan aktivitas fisik yang tinggi dan kebugaran fisik yang tinggi. Hal ini diperkirakan terjadi karena maksimal pengambilan oksigen pada saat melakukan aktifitas fisik. Namun temuan ini kurang konsisten. Hubungan terbalik antara aktivitas fisik dan hs-CRP benar-benar tergantung pada obesitas seperti yang ditunjukkan suatu penelitian. Meskipun obesitas dan merokok tidak diragukan lagi berhubungan dengan konsentrasi hs-CRP yang tinggi, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menjelaskan hubungan alkohol dan aktivitas fisik dengan hs-CRP. Dengan

demikian, sangat penting untuk memperhitungkan pengaruh faktor-faktor ini dalam menyelidiki hubungan risiko penyakit dengan hs-CRP [4].

CRP dan Penyakit Kardiovaskular

Pada Januari 2003, sebuah panel bersama ahli dari American Heart Association (AHA) dan Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit (CDC) mengeluarkan pernyataan yang mengakui test CRP berguna dalam menentukan risiko untuk penyakit kardiovaskular [5]. Bukti ilmiah yang menunjukkan hubungan CRP dengan kejadian kardiovaskular semakin banyak. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pasien dengan tingkat CRP tertinggi memiliki sekitar dua kali risiko kardiovaskuler dibandingkan pasien dengan tingkat CRP terendah [6]. Konsentrasi plasma CRP yang tinggi dikaitkan dengan 2 kali lipat peningkatan risiko stroke, peningkatan 3 kali lipat risiko miokard infark (MI), dan peningkatan 4 kali lipat risiko penyakit pembuluh darah. Hipertensi mengakibatkan kadar peningkatan beberapa penanda inflamasi, termasuk molekul adhesi leukosit larut. Konsentrasi CRP pada hipertensi dapat dijelaskan oleh beberapa kovariat pada pasien hipertensi antara lain usia, jenis kelamin perempuan, peningkatan indeks massa tubuh, dan konsentrasi lipid [4,5].

CRP dan Aterosklerosis

Peningkatan konsentrasi total dan low-density lipoprotein (LDL) kolesterol merupakan faktor risiko penting untuk penyakit aterosklerosis. Telah diketahui dengan baik bahwa inflamasi berhubungan dengan perkembangan dan progress aterosklerosis. Hal ini diawali dengan aktivasi sel endotel yang mungkin terjadi karena modifikasi LDL, merokok, hipertensi, hiperglikemia, dan mikroorganisme seperti *Chlamydia pneumoniae* dan virus herpes. Aktivasi endotel mempunyai ciri ekspresi molekul adhesi monosit dan faktor kemotaktik; molekul adhesi monosit memfasilitasi monosit untuk menempel ke endotelium, dan faktor kemotaktik mengakibatkan migrasi monosit ke intima dimana diferensiasi monosit makrofag terjadi. Penyerapan modifikasi LDL oleh makrofag mengakibatkan pembentukan

sel busa. Makrofag lipid mensekresikan sejumlah inflamasi sitokin dan memperkuat peradangan di dinding arteri.

CRP bisa menginduksi aterosklerosis melalui berbagai cara, antara lain : a) oksigen radikal, dan b) molekul adhesi [5].

a) Oksigen Radikal

CRP mengaktifkan komplemen trombosit dan menginduksi ekspresi sitokin. Komplemen trombosit yang diaktifkan dan sitokin merangsang leukosit untuk melepaskan oksigen radikal. CRP meningkatkan generasi radikal bebas oksigen melalui monosit dan neutrofil secara langsung. Oksigen radikal terlibat dalam patofisiologi aterosklerosis.

b) Molekul Adhesi

Sel molekul adhesi yang terlibat dalam atherogenesis. CRP menginduksi ekspresi molekul adhesi pada sel endotel dan MCP-1. Oksigen radikal yang dihasilkan oleh CRP juga dapat meningkatkan ekspresi molekul adhesi. Ekspresi molekul adhesi oleh arteri sel endotel dimodulasi oleh radikal bebas dan stres oksidatif dan ditekan oleh antioxidants.

CRP dan Diabetes Mellitus tipe II

Diabetes Mellitus (DM) tipe II memberikan risiko lebih tinggi untuk terjadinya semua penyakit pembuluh darah, antara lain penyakit jantung iskemik, penyakit serebrovaskular, dan penyakit pembuluh darah perifer. Komplikasi makrovaskuler biasanya sebagai akibat dari aterosklerosis. komplikasi kardiovaskular adalah penyebab utama mortalitas dan morbiditas secara global yang dipengaruhi oleh DM tipe 2 [5].

Hiperglikemia dikenal untuk merangsang pelepasan inflamasi sitokin TNF- α dan IL-6 dari berbagai jenis sel. Hiperglikemia dapat mengakibatkan induksi dan sekresi reaktan phase akut oleh adiposit. Paparan yang terlalu lama terhadap hiperglikemia saat ini diakui sebagai faktor penyebab utama dalam patogenesis komplikasi diabetes termasuk aterosklerosis di monosit. Kronik hiperglikemia dapat menyebabkan peningkatan pelepasan

sitokin. Hiperglikemia dapat menentukan hubungan antara CRP dan insulin puasa, glukosa puasa dan resistance insulin.

Diabetes juga terkait dengan cacat relaksasi endothelium-dependent, gangguan generasi nitrat oksida (NO), dan peningkatan penghancuran NO. Disfungsi endotel merupakan ciri yang umum pada pasien diabetes dan dapat menyebabkan penyakit kardiovaskular. Mekanisme diabetes- disfungsi endotel yang diinduksi antara lain disebabkan produksi vasokonstriktor prostanoid dan peningkatan degradasi oksidatif NO. Defisiensi NO meningkatkan resistensi pembuluh darah dan mempromosikan aterosklerosis. Selain karena peningkatan degradasi oksidatif, mekanisme yang mungkin untuk defisiensi NO dan penyakit kardiovaskular adalah pengurangan sintesis NO yang disebabkan oleh dimetilarginin asimetris (ADMA). ADMA merupakan inhibitor kompetitif endogen dari NO synthase (NOS). Modifikasi asam amino ini berasal dari protein yang telah dimetilasi dan kemudian dihidrolisis dengan enzim dimetilarginin dimethylaminohydrolase (DDAH) menyumbang sebagian besar clearance ADMA. DDAH memetabolisme ADMA menjadi L-citrulline dan dimetilamine. ADMA diangkat ke tingkat yang secara signifikan dapat menghambat aktivitas NOS pada individu dengan hiperkolesterolemia, hipertensi, hyperhomocystinemia, paparan tembakau, dan hyperglycemia.

Penderita diabetes memiliki konsentrasi CRP yang lebih tinggi dan berkaitan erat dengan adipositas. Peningkatan level serum CRP pada individu yang obese terjadi karena peningkatan sekresi interleukin-6 dan tumor nekrosis factor di adiposit, yang mengatur produksi CRP di hepatosit dan menginduksi keadaan peradangan kronis. Peningkatan kadar CRP dan plasminogen activator inhibitor (PAI) telah dibuktikan dapat memprediksi kejadian diabetes tipe 2. Obesitas abdominal dan sekresi proinflamasi sitokin dan reaktan fase akut dapat menyebabkan

hubungan antara inflamasi kronis dan diabetes tipe 2. Adiposit (sel lemak) sel yang mensekresikan IL-6 dan jumlah IL-6 diproduksi oleh adiposit secara proporsional terhadap jumlah massa sel lemak.

CRP dan Risiko Kanker

Inflamasi kronis karena infeksi tertentu dan penyebab lainnya mempunyai pengaruh terhadap peningkatan risiko kanker tertentu. Sel-sel ganas mensekresi sitokin pro inflamasi yang pada gilirannya meningkatkan progresi kanker. Nuklir faktor- κ B (NF- κ B) tampaknya memainkan peran penting pada inflamasi terkait kanker. Mikroba patogen dan nekrosis jaringan menyebabkan aktivasi NF- κ B dan faktor transkripsi lainnya, selanjutnya aktivasi ini mengatur ekspresi sitokin pro-inflamasi, enzim cyclooxygenase-2 dan molekul lain untuk meningkatkan pertumbuhan dan progresi tumor. Dengan demikian, penting dilakukan penelitian mengenai hubungan antara marker inflamasi dan risiko kanker. Marker inflamasi yang paling sering diteliti adalah hs-CRP dan kanker kolorektal [7,8, 9]. Pada pasien yang menjalani operasi, level CRP yang lebih tinggi berhubungan dengan risiko yang lebih tinggi terjadinya kekambuhan dan kematian akibat kanker kolorektal .

Daftar pustaka

1. Kushner I. The phenomenon of the acute phase response. *Ann N Y Acad Sci* 1982;389:39–48.
2. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *The Journal of Clinical Investigation* 2003; 111 (12): 1805–12.
3. Burtis C, Ashwood E, Bruns D. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*. 4th ed. St. Louis: Elsevier Saunders; 2006.
4. Nanri A, Moore MA, Kono S. Impact of C-Reactive Protein on Disease Risk and Its Relation to Dietary Factors: Literature Review. *Asian Pacific J Cancer Prev*, 2007; 8, 167-177.
5. Ingle PV, Patel DM. C- Reactive Protein in Various Disease Condition – An Overview. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 2011; 4:1.
6. Makita S, Nakamura M, Satoh K, Tanaka F, Onoda T, Kawamura K, et al. Serum C-reactive protein levels can be used to predict future ischemic stroke and mortality in Japanese men from the general population. *Atherosclerosis* 2009;204:234–8.
7. Nikiteas NI, Tzanakis N, Gazouli M, Rallis G, Daniilidis K, Theodoropoulos G, et al. Serum IL-6, TNF α and CRP levels in Greek colorectal cancer patients: prognostic implications. *World J Gastroenterol* 2005;11:1639–43.

8. Heikkila K, Ebrahim S, Rumley A, Lowe G, Lawlor DA. Associations of circulating C-reactive protein and interleukin-6 with survival in women with and without cancer: findings from the British Women's Heart and Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:1155–9.
9. Allin KH, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Baseline C-reactive protein is associated with incident cancer and survival in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:2217-24.

