

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit kardiovaskular adalah pemicu utama kematian di dunia. Data *World Health Organization* (WHO) tahun 2012 menunjukkan 17,5 juta orang di dunia meninggal akibat penyakit kardiovaskular atau 31% dari 56,5 juta kematian di seluruh dunia. Jenis penyakit kardiovaskular tersering yang menjadi penyebab kematian di dunia ialah penyakit jantung koroner (PJK). Kematian yang disebabkan oleh penyakit jantung koroner dari seluruh kematian akibat penyakit kardiovaskular adalah 7,4 juta (42,3%).¹ Penyakit jantung koroner merupakan penyakit pembuluh darah koroner jantung yang disebabkan karena penyempitan, penyumbatan, ataupun kelainan pembuluh darah lain. Kelainan pada pembuluh darah tersebut bisa disebabkan oleh spasme, aterosklerosis maupun kombinasi keduanya. Aliran darah yang terhambat dapat menyebabkan pasokan oksigen dan nutrisi untuk otot-otot jantung menurun hingga menimbulkan gejala nyeri dan menyebabkan gangguan fungsi kerja jantung.² Riset kesehatan dasar Indonesia tahun 2018 menunjukkan bahwa prevalensi penyakit jantung berdasarkan diagnosis dokter pada penduduk semua umur di Indonesia adalah 1,5%.³

Salah satu faktor risiko yang menjadi penyebab utama penyakit kardiovaskular adalah dislipidemia. Dislipidemia adalah abnormalitas lipid

di dalam darah, diantaranya terjadi peningkatan kadar kolesterol total, trigliserida, kolesterol LDL dan penurunan kadar kolesterol HDL.⁴ Dislipidemia adalah faktor risiko utama untuk morbiditas dan mortalitas pada penyakit jantung yang berhubungan dengan aterosklerosis. Meningkatnya serum trigliserida dan berkurangnya kadar kolesterol HDL umumnya ditemukan pada banyak pasien dengan PJK. Banyak studi yang menunjukkan bahwa penanganan terhadap dislipidemia dapat menurunkan angka morbiditas dan mortalitas pada penyakit kardiovaskular.⁵

Pemeriksaan serum profil lipid merupakan pemeriksaan yang menunjang ditegakkannya dislipidemia sebagai salah satu faktor risiko PJK. Pemeriksaan rutin serum profil lipid melingkupi pemeriksaan total kolesterol, kolesterol LDL, kolesterol HDL, dan trigliserida. Tingginya kadar lipid serum terutama tingginya kadar kolesterol LDL telah terbukti berkaitan erat dengan berkembangnya aterosklerosis. Penelitian-penelitian juga membuktikan bahwa peningkatan risiko penyakit jantung koroner berbanding lurus dengan peningkatan kadar kolesterol plasma.⁶

Aterosklerosis, sebagai salah satu penyebab penyakit jantung koroner, terjadi ketika adanya penyempitan pada pembuluh darah jantung karena terbentuknya plak pada dinding pembuluh darah. Retensi lipid merupakan langkah pertama dari patogenesis aterosklerosis yang kemudian diikuti oleh inflamasi kronis di situs yang rentan di dinding arteri besar yang menyebabkan terbentuknya *fatty streak*, dan kemudian berubah menjadi fibriatheroma.⁷

Aterosklerosis adalah penyakit inflamasi kronis. Peningkatan kadar marker inflamasi sistemik pada aterosklerosis dihubungkan dengan adanya penyakit kardiovaskular. Salah satu marker peradangan sistemik yang meningkat adalah rasio neutrophil limfosit (NLR). Nilai NLR ini didapatkan dari nilai hitung neutrofil dibagi dengan nilai hitung limfosit. Peningkatan NLR, meskipun dalam rentang hitungan sel darah putih yang normal, telah diasosiasikan dengan kejadian aterosklerosis. Penelitian dari Kalay *dkk* menyebutkan bahwa NLR yang tinggi merupakan prediktor dari progresivitas aterosklerosis. Tingginya NLR kemungkinan menggambarkan adanya inflamasi vaskular pada pasien.^{8,9} Nilai NLR juga memiliki kepentingan dalam menentukan prognosis penyakit kardiovaskular. Penelitian menyebutkan bahwa NLR secara signifikan berhubungan dengan penyakit jantung koroner dan dapat menjadi prediktor risiko dalam prognosis pasien dengan penyakit jantung koroner.¹⁰

Dislipidemia pada pasien memengaruhi progresivitas pada aterosklerosis. Meningkatnya kolesterol LDL dalam tubuh dapat memicu terjadinya inflamasi yang berpengaruh dalam progresivitas aterosklerosis.¹¹ Masuk dan retensi partikel LDL di dalam dinding arteri memicu beberapa sinyal peradangan, memuncak dalam ekspresi molekul adhesi oleh endotelium dan sekresi lokal sitokin dan kemokin, yang pada akhirnya berkontribusi pada akumulasi makrofag dan sel-sel inflamasi lainnya di ruang subendotelial.¹²

Kadar kolesterol HDL yang menurun pada dislipidemia juga merupakan sebuah faktor risiko dari progresivitas aterosklerosis karena seperti yang diketahui bahwa HDL adalah agen antiaterogenik.¹³ Penelitian juga menunjukkan bahwa penurunan kadar kolesterol HDL berhubungan dengan peningkatan risiko kardiovaskular.¹⁴ Hal ini berhubungan dengan fungsi kolesterol HDL itu sendiri yang mampu menghilangkan kelebihan kolesterol dalam jaringan melalui *reverse cholesterol transport* dan memiliki aktifitas anti inflamasi yang poten.¹⁵

Trigliserida kemungkinan dapat memicu aterogenesis melalui produksi sitokin proinflamasi, fibrinogen dan faktor koagulasi, dan gangguan pada fibrinolisis. Meningkatnya *trygliseride-rich lipoprotein* (TRL) secara umum juga diasosiasikan dengan penurunan kadar kolesterol HDL dan peningkatan kadar kolesterol LDL.¹⁶

Nilai NLR sebagai marker prediktor progresivitas aterosklerosis kemungkinan terpengaruh juga oleh profil lipid pada pasien dengan penyakit jantung koroner. Penelitian oleh Varol *dkk* menunjukkan bahwa NLR berkorelasi negative dengan kolesterol HDL. Nilai NRL meningkat secara signifikan pada pasien dengan kadar kolesterol HDL rendah dibandingkan dengan pasien kontrol.¹⁷ Disisi lain, kolesterol LDL yang sebagian besar strukturnya disusun oleh Apo B 100 yang sangat bersifat aterogenik, dapat memicu inflamasi yang dapat meningkatkan nilai hitung leukosit. Penelitian oleh Oda memaparkan bahwa jumlah limfosit dan LDL kolesterol secara longitudinal berkorelasi positif.¹⁸ Berdasarkan Lai

dkk yang meneliti hubungan dari lipid plasma dan nilai hitung sel darah putih, trigliserida yang berlebihan di dalam darah menyebabkan peningkatan nilai hitung limfosit.¹⁹ Penelitian lain juga menyebutkan bahwa hiperkolesterolemia sistemik berhubungan dengan neutrofilia dan monositosis yang parah. Peningkatan kadar monosit dan neutrofil dapat mendorong aterogenesis dan komplikasinya.²⁰

Alasan peneliti melakukan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan langsung antara profil lipid yang mencakup kadar trigliserida, kadar kolesterol HDL, kadar kolesterol LDL, dan kadar kolesterol total dengan nilai NLR pada pasien dengan penyakit jantung koroner stabil.

1.2 Permasalahan Penelitian

2.9.1 Permasalahan Umum Penelitian

Apakah terdapat hubungan antara profil lipid dengan NLR pada penyakit jantung koroner stabil?

2.9.2 Permasalahan Khusus Penelitian

- 1) Apakah ada hubungan antara kadar kolesterol total dengan NLR pada penyakit jantung koroner stabil?
- 2) Apakah ada hubungan antara kadar trigliserida dengan NLR pada penyakit jantung koroner stabil?
- 3) Apakah ada hubungan antara kadar kolesterol LDL dengan NLR pada penyakit jantung koroner stabil?

- 4) Apakah ada hubungan antara kadar kolesterol HDL dengan NLR pada penyakit jantung koroner stabil?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis hubungan antara profil lipid dengan NLR pada penyakit jantung koroner stabil.

1.3.2 Tujuan Khusus

- 1) Menganalisis hubungan kadar kolesterol total dengan NLR pada penyakit jantung koroner stabil.
- 2) Menganalisis hubungan kadar trigliserida dengan NLR pada penyakit jantung koroner stabil
- 3) Menganalisis hubungan kadar kolesterol LDL dengan NLR pada penyakit jantung koroner stabil
- 4) Menganalisis hubungan kadar kolesterol HDL dengan NLR pada penyakit jantung koroner stabil

1.4 Manfaat Penelitian

- 1) Untuk bidang pendidikan, penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai hubungan antara profil lipid dengan NLR pada penyakit jantung koroner stabil.

- 2) Di bidang klinis, penelitian ini diharapkan dapat dijadikan acuan dalam menyimpulkan hasil pemeriksaan penunjang yang menggunakan nilai NLR sebagai penanda kadar lipid untuk pertimbangan prognosis pada pasien dengan penyakit jantung koroner stabil.
- 3) Menjadi landasan bagi penelitian yang lebih lanjut

1.5 Keaslian Penelitian

Tabel 1. Keaslian Penelitian

No	Judul penelitian	Metode	Hasil Penelitian
1.	Kalay N, Dogdu O, Koc F, Yarlioglues M, Ardic I, Akpek M, Cicek D, et al. <i>Hematologic parameters and angiographic progression of coronary atherosclerosis.</i> <i>Angiology.</i> 2012;63(3):213-217. doi:10.1177/0003319711412763 ⁹	<i>Observational study.</i> Penelitian dilakukan di <i>Department of Cardiology, Erciyes University Medical Faculty,</i> Kayseri, Turki. Sebanyak 394 pasien yang membutuhkan angiografi koroner berulang dimasukkan menjadi subjek penelitian ini. Subjek penelitian kemudian dibagi menjadi 2 kelompok yaitu progresif (n=196) dan nonprogresif (n=198).	Hasil dari penelitian ini didapatkan kadar glukosa, kreatinin, dan kolesterol secara signifikan lebih tinggi dalam kelompok progresif. Rata-rata jumlah volume platelet serupa di kedua kelompok. NLR secara signifikan lebih tinggi dalam kelompok progresif ($5,0 \pm 5,1$ vs $3,2 \pm 3$; $P = .001$). Dalam analisis multivariat, NLR secara signifikan berhubungan dengan progresivitas atherosclerosis (risiko relatif [RR]: 2.267, 95% CI: 1.068-4.815, $P 1/4 .03$). Tingkat progresivitas aterosklerosis secara signifikan tinggi pada pasien dengan NLR tinggi (39% vs 56%).
2.	Varol E, Bas HA, Aksoy F, Ari H, Ozaydin M. <i>Relationship between neutrophil-lymphocyte ratio and isolated low</i>	<i>Cross sectional.</i> Penelitian dilakukan di <i>Department of Cardiology, Suleyman</i>	Hasil dari penelitian ini ditemukan bahwa NLR secara signifikan lebih tinggi di antara kelompok pasien dengan kolesterol HDL rendah

<p><i>high-density lipoprotein cholesterol.</i> Angiology. 2014;65(7):630-633. doi:10.1177/0003319713497992¹⁷</p>	<p><i>Demirel University,</i> Isparta, Turki. Penelitian ini dilakukan pada 69 subjek dengan kolesterol HDL rendah (≤ 35 mg/dL) dan 59 subjek kontrol (HDL-C > 35 mg/dL) dengan faktor risiko kardiovaskular yang sama.</p>	<p>daripada kelompok kontrol (2.6 ± 0.8 vs 1.6 ± 0.4, masing-masing; $P < .001$). NLR berkorelasi negatif dengan kolesterol HDL ($P < .001$, $r = .53$). NLR meningkat secara signifikan pada pasien dengan kolesterol HDL rendah jika dibandingkan dengan peserta kontrol.</p>
<p>3. Prajapati JH, Sahoo S, Nikam T, Shah KH, Maheriya B, Parmar M. <i>Association of High Density Lipoprotein with Platelet Lymphocyte and Neutrophil Lymphocyte Ratios in Coronary Artery Disease Patients.</i> Journal of Lipids. 2014;2014:1-8. doi:10.1155/2014/686791²¹</p>	<p><i>Observational study</i> Penelitian dilakukan di <i>U. N. Mehta Institute of Cardiology and Research Center, Civil Hospital Campus,</i> Gujarat, India. Sebanyak 354 pasien dengan penyumbatan koroner yang dikonfirmasi secara angiografis terdaftar dalam penelitian ini.</p>	<p>Ditemukan hubungan yang signifikan antara HDL dan PLR ($P = 0,008$) dan NLR ($P = 0,009$); namun tidak ada hubungan signifikan yang diperoleh dari jumlah HDL dan trombosit yang diisolasi ($P = 0,488$), neutrofil ($P = 0,407$), dan jumlah limfosit ($P = 0,952$) pada pasien PJK. Asosiasi terpengaruh oleh variasi spesifik gender seperti pada laki-laki PLR ($P = 0,024$) dan NLR ($P = 0,03$) sangat tinggi pada pasien HDL rendah, sedangkan pada perempuan peningkatan tidak bisa mencapai tingkat yang signifikan</p>

secara statistik. PLR (217,47 versus 190,3; $P = 0,01$) dan NLR (6,33 versus 5,10; $P = 0,01$) secara signifikan lebih tinggi di antara pasien dengan sindrom koroner akut. Pada pasien muda, PLR ($P = 0,007$) dan NLR ($P = 0,001$) berbanding terbalik dengan HDL, sedangkan pada populasi yang lebih tua hanya NLR ($P = 0,05$) yang menunjukkan hubungan yang signifikan.

-
4. Oda E. *Longitudinal Retrospective associations between observational lymphocyte count and LDL cholesterol in a health screening population.* Journal of Clinical & Translational Endocrinology. 2014;1(2):49-53. doi:10.1016/j.jcte.2014.05.001¹⁸
- Penelitian dilakukan di Medical Check-up Center, Tachikawa Medical Center, Niigata, Jepang. Subjek penelitian ini adalah 1735 orang yang tidak mengkonsumsi obat anti-hiperlipidemik dan mengunjungi pusat *medical check up* peneliti
- Jumlah limfosit dan kolesterol LDL berkorelasi positif secara longitudinal dan jumlah limfosit dikaitkan dengan kejadian hiper-LDL kolesterolemia terlepas dari hs-CRP. Spearman koefisien korelasi (nilai p) antara perubahan jumlah neutrofil, limfosit, monosit, basofil dan eosinofil serta perubahan kadar kolesterol LDL selama 4 tahun adalah 0,02 (0,494), 0,12 (<0,001), 0,06 (0,016), 0,02 (0,524) dan 0,03 (0,257). Diantara 1992 subjek studi lanjutan, ditemukan sebanyak 481
-

	setelah 4 tahun di antara bulan April 2012 dan Maret 2013. Subjek ini kemudian dimasukkan ke dalam kelompok studi korelasi longitudinal. Subjek selanjutnya adalah 1992 orang yang masuk dalam kelompok studi lanjutan.	orang yang mengembangkan hiper- LDL kolesterolemia selama 4 tahun (60.4 per 1000 orang pertahun). <i>Hazard ratios</i> (HRs) (95% <i>confidence intervals</i> ; nilai p) dari hiper-LDL kolesterolemia untuk setiap peningkatan SD dalam jumlah neutrofil, limfosit, monosit, basofil dan eosinofil adalah 1.08 (0.99-1.19; 0.085), 1.14 (1.04-1.25); 0,005), 1,05 (0,95-1,15; 0,339), 1,01 (0,92-1,11; 0,858) dan 1,04 (0,95-1,14; 0,397).	
5.	Ylmaz S, Canpolat U, Baer K, Unal S, Kuyumcu MS, Aydodu S. <i>Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts functionally significant coronary artery stenosis in patients with stable coronary artery disease.</i> Turk Kardiyol Dern Ars. 2018;46(2):129-135. doi:10.5543/tkda.2017.16709 ²²	<i>Retrospective study.</i> Penelitian dilakukan di <i>Department of Cardiology, Türkiye Yüksek İhtisas Training and Research Hospital,</i> Ankara, Turki. Subjek penelitian ini adalah 420 pasien yang menjalani indeks angiografi koroner untuk	Sebanyak 137 (32,6%) pasien memiliki stenosis arteri koroner yang signifikan secara fungsional. Nilai median NLR secara signifikan lebih besar di kelompok 2 dibandingkan dengan kelompok 1 [3,13 (0,93-9,75) vs 2,22 (0,75-6,02); p <0,001]. Dalam analisis regresi logistik multivariabel, skor Gensini [odds ratio (OR): 1.04; 95% <i>confidence interval</i> (CI): 1.02–1.06; p<0.001], diabetes mellitus (OR: 2.56; 95% CI: 1.38–

angina pectoris stabil. Subjek kemudian dibagi menjadi 2 kelompok berdasarkan nilai <i>fractional flow reserve</i> (FFR) kelompok 1 atau kelompok non signifikan apabila nilai FFR pasien >0.80. kelompok 2 atau kelompok signifikan apabila nilai FFR pasien ≤0.80.	4.75; p=0.003), merokok (OR: 2,09; 95% CI: 1,12–3,94; p = 0,021), dan NLR (OR: 1,62 ; 95% CI: 1.26–2.09; p <0,001) ditemukan sebagai prediktor independen dari adanya stenosis koroner yang signifikan secara fungsional menggunakan nilai FFR ≤0.80. Nilai cut-off NLR yang optimal untuk memprediksi stenosis koroner yang signifikan secara fungsional adalah 2,3. Nilai NLR yang lebih besar dari 2,3 memiliki sensitivitas 72% dan spesifisitas 61% untuk memprediksi stenosis dengan nilai FFR ≤0,80.
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Penelitian ini berbeda dengan penelitian sebelumnya dimana Prajapati *dkk* meneliti tentang hubungan antara HDL dengan *Platelet to Lymphocyte Ratio* (PLR) dan *Neutrophil to Lymphocyte Ratio* (NLR) pada pasien dengan penyakit jantung koroner, dan Varol *dkk* yang meneliti tentang hubungan antara NLR dengan kolesterol HDL yang terisolasi, penelitian ini meneliti tentang hubungan antara profil lipid dengan NLR pada pasien dengan penyakit jantung koroner stabil.