

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar belakang**

Penyakit jantung koroner (PJK) adalah penyumbang utama kematian di dunia, dengan lebih dari 9 juta orang meninggal akibat penyakit ini berdasarkan data Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) tahun 2018.<sup>1</sup> *American Heart Association* (AHA) menyatakan bahwa PJK adalah penyebab utama kematian baik pada negara berpenghasilan tinggi seperti Amerika (366.801 kematian dalam satu tahun) ataupun negara berpenghasilan rendah seperti Suriah (14.241 kematian dalam satu tahun).<sup>2</sup> Penyakit jantung koroner (PJK) juga menempati penyebab kematian nomor 1 di Indonesia berdasarkan data WHO.<sup>3</sup> Prevalensi PJK di Indonesia yang didiagnosis dokter menurut hasil Riset Kesehatan Dasar Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan (Riskesdas) tahun 2018 adalah 1,5%, dan Jawa Tengah diketahui sebagai salah satu dari 10 provinsi dengan prevalensi PJK di atas prevalensi nasional, yaitu 1,6%.<sup>3,4</sup> Penyakit ini dinilai sebagai masalah kesehatan masyarakat yang tidak hanya menimbulkan angka kesakitan dan kematian yang tinggi, tetapi juga menimbulkan angka kecacatan dan beban pembiayaan kesehatan yang besar.<sup>5</sup>

Beban pembiayaan kesehatan PJK terus meningkat seiring pertumbuhan penduduk dan peningkatan angka harapan hidup.<sup>5</sup> Biaya global penyakit kardiovaskular pada tahun 2010 berdasarkan Federasi Jantung Dunia adalah sekitar 863 miliar US\$ dan diperkirakan meningkat menjadi lebih dari 1 triliun US\$ pada tahun 2030.<sup>6</sup> Total biaya rata-rata perawatan PJK di negara-negara berpenghasilan

rendah dan menengah mencapai 10% dari total pengeluaran perawatan kesehatan, dengan rata-rata tiap episode PJK memberikan beban biaya sebesar US\$ 5000.<sup>7</sup> Badan Penyelenggara Jaminan Sosial (BPJS) bidang kesehatan tahun 2016 menyatakan bahwa PJK di Indonesia menduduki peringkat ketiga penyakit dengan beban biaya terbesar setelah hipertensi dan diabetes melitus dan menghabiskan biaya sekitar 7,9 triliun rupiah untuk perawatan dan pengobatan PJK.<sup>8</sup> Upaya pencegahan dan pengendalian PJK melalui pengelolaan faktor risiko dan deteksi dinilai penting untuk menekan angka kesakitan, kematian, dan beban biaya kesehatan yang tinggi.<sup>5,9</sup>

Upaya pencegahan PJK berdasarkan rekomendasi AHA adalah deteksi dini dan stratifikasi risiko PJK untuk dapat memprediksi kejadian PJK secara cepat dan akurat.<sup>9</sup> Usia, jenis kelamin, diet, berat badan berlebih dan obesitas, merokok, profil lipid, dan diabetes adalah faktor risiko tradisional yang saat ini umum digunakan untuk deteksi dini dan stratifikasi faktor risiko PJK.<sup>9,10</sup> Hasil penelitian yang dilakukan oleh Wang, *et al* menemukan sekitar 20-40% pasien PJK tidak memiliki faktor risiko tradisional ini, sehingga perlu dilakukan identifikasi faktor risiko lainnya yang berkorelasi dengan kejadian PJK.<sup>10</sup> Balagopal, *et al* dalam penelitiannya mengusulkan beberapa faktor risiko terbaru yang berkorelasi dengan kejadian PJK. Balagopal, *et al* lebih lanjut, mengklasifikasikan faktor risiko terbaru tersebut berdasarkan hubungannya dengan patogenesis aterosklerosis, yang sampai saat ini masih menjadi penyebab utama PJK.<sup>11</sup> Aterosklerosis merupakan kelainan penyempitan dan pengerasan pembuluh darah arteri, dimana derajat sumbatan aterosklerosis lebih dari 50% dari diameter arteri koroner akan menyebabkan

manifestasi klinis PJK. Kecepatan dan keparahan pembentukan sumbatan aterosklerosis sangat dipengaruhi oleh inflamasi, stress oksidatif dan disfungsi endotel.<sup>9,11</sup>

Mekanisme yang umum dan sering dikorelasikan dengan pembentukan aterosklerosis adalah disfungsi endotel dan stress oksidatif.<sup>9,11</sup> Hiperhomosisteinemia (HHcy) adalah salah satu faktor risiko terbaru yang sering dikorelasikan dengan stress oksidatif dan disfungsi endotel pada PJK. *Homocysteine* (Hcy) merupakan suatu asam amino pada manusia, yang proses metabolismenya dipengaruhi oleh faktor nutrisi dan genetik. Kadar Hcy serum yang berlebihan akan memicu stress oksidatif dan menekan aktivitas *nitric oxide*, sehingga menyebabkan disfungsi endotel pembuluh darah pada PJK.<sup>12</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Hyung, et al menemukan bahwa reduksi molekul oksigen oleh oksidasi Hcy akan menghasilkan radikal bebas dan hidrogen peroksida serta menyebabkan kerusakan sel endotel tikus percobaan.<sup>13</sup> Ma, et al dalam penelitiannya menemukan bahwa peningkatan kadar Hcy berhubungan dengan kejadian PJK.<sup>14</sup> Penelitian lainnya oleh Li, et al mengungkapkan terdapat hubungan positif antara peningkatan kadar Hcy dengan derajat sumbatan plak aterosklerosis pada pasien PJK, dan merekomendasikan Hcy sebagai indikator risiko yang dapat memprediksi terjadinya PJK.<sup>15</sup>

Penelitian Patel, et al menemukan bahwa 78% pasien PJK memiliki kondisi HHcy.<sup>16</sup> Penelitian Foscolou, et al menyimpulkan bahwa peningkatan kadar Hcy akan meningkatkan kemungkinan terjadinya PJK sebesar 3% dan merekomendasikan pengaturan pola makan sebagai upaya menurunkan kadar Hcy

sekaligus upaya pencegahan PJK yang baik.<sup>17</sup> Penelitian lainnya oleh Ramesh, *et al* menyimpulkan bahwa pasien dengan HHcy memiliki risiko terjadinya PJK 7 kali lebih besar dibandingkan kontrol.<sup>18</sup> Hasil yang berbeda ditemukan dalam penelitian Verdoia, *et al* dimana tidak ditemukannya perbedaan bermakna kadar Hcy plasma pada pasien PJK dibandingkan kontrol.<sup>19</sup> Penelitian Chen, *et al* juga tidak menemukan peningkatan bermakna kadar Hcy dengan derajat sumbatan aterosklerosis pada pasien STEMI. Chen, *et al* menyimpulkan bahwa kondisi HHcy tidak mempengaruhi patogenesis aterosklerosis pada pasien STEMI dan mempertimbangkan mekanisme lainnya seperti inflamasi mungkin lebih berperan pada patogenesis aterosklerosis.<sup>20</sup>

Inflamasi merupakan mekanisme penting dalam patogenesis aterosklerosis pada PJK. Mediator peradangan, karena itu, diteliti secara khusus sebagai petanda potensial untuk indikator risiko PJK.<sup>9,11</sup> Ridker, *et al* dalam penelitiannya merekomendasikan pengukuran kadar CRP serum sebagai indikator risiko yang hemat biaya dan dapat digunakan secara cepat dilapangan untuk memprediksi kejadian PJK.<sup>21</sup> *C-reactive protein* adalah protein yang diproduksi oleh hati, sebagai respon nonspesifik terhadap inflamasi. Penelitian Tayefi, *et al* menyimpulkan adanya hubungan positif antara kejadian PJK dan kadar CRP. Penelitian tersebut menjelaskan bahwa CRP berkontribusi terhadap pembentukan dan perkembangan aterosklerosis dengan mengaktifkan sistem komplemen, meningkatkan pembentukan *foam cell*, dan memicu kerusakan endotel.<sup>22</sup> Peningkatan kadar CRP serum diatas 2 mg/L ditemukan berkorelasi terhadap kejadian infark miokard dalam penelitian yang dilakukan oleh Zhuang, *et al*.<sup>23</sup>

Penelitian oleh Peiker, et al juga menunjukkan bahwa CRP memiliki asosiasi yang kuat terhadap kejadian PJK.<sup>24</sup> Penelitian Eltoft, et al dan Noviyanti, et al sebaliknya, tidak menemukan adanya korelasi bermakna antara kadar peningkatan CRP terhadap risiko terjadinya PJK.<sup>25,26</sup>

Penemuan yang tidak konsisten antara pemeriksaan Hcy dan CRP terhadap PJK mendasari penelitian ini untuk mengetahui perannya sebagai faktor risiko PJK pada pasien yang menjalani pemeriksaan angiografi koroner. Pemeriksaan angiografi koroner sampai saat ini masih menjadi pemeriksaan baku emas untuk mengukur derajat sumbatan aterosklerosis dan menegakkan diagnosis penyakit jantung koroner.<sup>23</sup> Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis *homocysteine* dan *C-reactive protein* sebagai faktor risiko terjadinya penyakit jantung koroner.

## **1.2 Rumusan masalah**

### **1.2.1 Masalah umum**

Apakah *homocysteine* dan *C-reactive protein* merupakan faktor risiko penyakit jantung koroner?

### **1.2.2 Masalah khusus**

1. Apakah *homocysteine* merupakan faktor risiko penyakit jantung koroner ?
2. Apakah *C-reactive protein* merupakan faktor risiko penyakit jantung koroner?

## **1.3 Tujuan penelitian**

### **1.3.1 Tujuan umum**

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan *homocysteine* dan *C-reactive protein serum* sebagai faktor risiko penyakit jantung koroner

### **1.3.2 Tujuan khusus**

1. Membuktikan *homocysteine* serum sebagai faktor risiko penyakit jantung koroner
2. Membuktikan *C-reactive protein serum* sebagai faktor risiko penyakit jantung koroner

### **1.4 Manfaat penelitian**

#### **1.4.1 Bagi ilmu pengetahuan**

Memberikan informasi ilmiah mengenai pemeriksaan kadar *homocysteine* dan *C-reactive protein* sebagai faktor risiko terjadinya penyakit jantung koroner.

#### **1.4.2 Bagi praktisi klinis**

Memberikan informasi dan saran berbukti ilmiah kepada klinisi mengenai manfaat pemeriksaan kadar *homocysteine* dan *C-reactive protein* sebagai faktor risiko terjadinya penyakit jantung koroner.

#### **1.4.3 Bagi penelitian selanjutnya**

Memberikan informasi untuk dasar penelitian selanjutnya mengenai kadar *homocysteine* dan *C-reactive protein* serum sebagai faktor risiko terjadinya penyakit jantung koroner.

## 1.5 Orisinalitas penelitian

**Tabel 1.** Orisinalitas penelitian

No.	Peneliti dan Judul	Tahun	Desain Penelitian dan Jumlah Sampel	Hasil Penelitian
1	Yayehd K, <i>et al.</i> <i>Correlation between Homocysteinemia and Coronary Heart Disease.</i> (Res J Cardiol. 2012;10:1-1.) <sup>27</sup>	2012	<i>Case control study</i> pada 69 pasien PJK dan 138 kontrol sehat	Hasil Tidak terdapat perbedaan bermakna kadar Hcy serum pada pasien PJK dengan kontrol ( $r : 0,47$ ; $p > 0,05$ )
2	Gadepalli Ramesh, <i>et al.</i> <i>Association of Metabolic Syndrome and Level of Hs-CRP, Lipoprotein(a) (Lp(a)), and Serum Ferritin in Young Asian Patients (<math>\leq 45</math> Years) with Acute Myocardial Infarction.</i> Interv Med Appl Sci. 2018;10(2):65-69 <sup>18</sup>	2018	<i>Case control study</i> pada 51 pasien <i>Acute Myocardial Infarction</i> (AMI) dan 51 kontrol sehat	Hasil: • Terdapat perbedaan bermakna kadar hs-CRP dan Lp(a) serum pada pasien AMI dengan kontrol ( $p < 0,001$ )
3	Katarina Noviyanti dan Edward K.S.L.  Hubungan profil lipid dan <i>C-reactive protein</i> dengan derajat stenosis koroner pada penyakit jantung koroner stabil.  Intisari Sains Medis. 2019;10(1):165-8. <sup>26</sup>  (Penelitian di Jawa Tengah)	2019	<i>Cross sectional study</i> pada 31 pasien PJK stabil	Hasil: • Tidak terdapat korelasi bermakna antara kadar CRP dengan derajat stenosis pasien PJK stabil ( $r = 0,026$ ; $p = 0,891$ ) • Tidak terdapat korelasi bermakna antara profil lipid (kolesterol total, HDL, LDL, dan trigliserida) dengan derajat stenosis pasien PJK stabil. ( $p > 0,05$ )
4	Minju Cheng, <i>et al</i>  <i>Association of myeloperoxidase (MPO), homocysteine, and high-sensitivity C-reactive protein with the severity of coronary artery disease and their diagnostic and prognostic value</i>  <i>Exp Ther Med.</i> 2020;20(2):1532-1540 <sup>28</sup>	2020	<i>Case control study</i> pada 112 pasien PJK dan 112 kontrol sehat	Hasil: • Terdapat perbedaan bermakna kadar MPO, Hcy, dan hs-CRP serum pasien PJK dengan kontrol ( $p < 0,05$ ) • Terdapat korelasi bermakna antara skor Gensini dengan kadar MPO ( $r=0,814$ ; $p < 0,05$ ), skor Gensini dengan Hcy ( $r=0,774$ ; $p < 0,05$ ) dan skor Gensini dengan hs-CRP ( $r=0,765$ ; $p < 0,05$ )

5	Xiaoxia Li, et al.  <i>The Predictive Values of Gamma-glutamyl Transferase (GGT) and Homocysteine In the Risk Stratifications and Prognoses of Non-ST elevation-acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS) Patients</i>  <i>Am J Transl Res.</i> 2021;13(8):9269-9277 <sup>15</sup>	2021	<i>Cohort prospective study</i> pada 272 subyek manusia	Hasil: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terdapat perbedaan bermakna kadar GGT dan Hcy serum pasien NSTEMI-ACS dengan kontrol (<math>p &lt; 0,05</math>)</li> <li>• Terdapat perbedaan bermakna kadar GGT dan Hcy serum pasien NSTEMI-ACS dengan komplikasi dan tanpa komplikasi (<math>p &lt; 0,05</math>).</li> <li>• Terdapat korelasi bermakna antara skor SYNTAX dengan kadar GGT (<math>r = 0,678</math>; <math>p &lt; 0,001</math>) dan skor SYNTAX dengan Hcy (<math>r = 0,628</math>; <math>p &lt; 0,001</math>) pada pasien NSTEMI-ACS</li> </ul>
6.	Rehab H Werida, et al.  <i>Sortilin and Homocysteine as Potential Biomarkers for Coronary Artery Diseases</i>  <i>Int J Gen Med.</i> 2021;14:6167-6176  Intisari Sains Medis 2021;12(2):437-443 <sup>29</sup>	2021	<i>Case Control Study</i> pada 45 pasien PJK dan 42 kontrol sehat	Hasil: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terdapat perbedaan bermakna kadar sortilin serum pasien PJK dengan kontrol (<math>p = 0,02</math>)</li> <li>• Terdapat perbedaan bermakna kadar Hcy serum pasien PJK dengan kontrol (<math>p = 0,0</math>)</li> </ul>
7.	Monica Verdoia, et al.  <i>Association between vitamin D deficiency and serum Homocysteine levels and its relationship with coronary artery disease</i>  <i>Journal of Thrombosis and Thrombolysis</i> 2021;52:523–531 <sup>19</sup>	2021	<i>Cohort prospective study</i> pada 3150 subyek yang menjalani angiografi, berdasarkan status vitamin D pasien	Hasil: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tidak terdapat perbedaan bermakna kadar Hcy serum pasien PJK dan bukan PJK baik pada kelompok pasien dengan vitamin D diatas median (<math>p = 0,97</math>) ataupun di bawah median (<math>p = 0,29</math>)</li> <li>• Tidak terdapat korelasi bermakna antara kadar Hcy dan vitamin D pada pasien PJK (<math>p = 0.73</math>)</li> </ul>

Penelitian ini berbeda dari penelitian sebelumnya dimana

1. Penelitian ini menilai faktor risiko dengan menghitung rasio prevalensi kadar *homocysteine* dan *C-reactive protein* terhadap penyakit jantung koroner

2. Perbedaan waktu, tempat, dan populasi pasien penyakit jantung koroner dalam penelitian ini, dimana populasi pasien adalah pasien suspek penyakit jantung koroner di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang.