

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Penyakit jantung koroner (PJK) atau *coronary artery disease* (CAD) merupakan penyakit jantung yang terjadi akibat stenosis arteri koroner sehingga oksigenasi ke jantung tidak adekuat. Gangguan oksigenasi ini dapat menyebabkan iskemia maupun infark pada otot jantung.^{1,2} Data *World Health Organization* (WHO) menunjukkan bahwa PJK menduduki urutan nomor satu sebagai penyebab kematian terbesar di dunia.^{3,4} Terdapat 154 juta kasus PJK di seluruh dunia pada tahun 2016 dan menjadi penyebab kematian utama akibat penyakit tidak menular (PTM).⁵ PJK menyebabkan 17,5 juta kematian atau 46% dari seluruh kematian PTM dan angka ini diperkirakan akan meningkat menjadi 23,6 juta pada tahun 2030.^{6,7}

Kementerian kesehatan Indonesia memasukkan penyakit jantung koroner sebagai penyebab utama kematian di Indonesia. Data Riset kesehatan dasar (RISKESDAS) Kementerian Kesehatan tahun 2018 menunjukkan peningkatan angka kejadian kardiovaskular setiap tahunnya di Indonesia.^{3,4} PJK adalah masalah signifikan bagi sistem kesehatan di seluruh dunia dan beban ekonomi yang besar.⁸ Diagnosis pasti PJK ditegakkan dengan pemeriksaan angiografi koroner. Pemeriksaan ini bersifat invasif, mahal, dan tidak dapat dilakukan di semua pusat

pelayanan kesehatan. Berbagai modalitas pemeriksaan dikembangkan untuk penegakan diagnosis dan prediktor kejadian PJK.⁹

Patogenesis PJK ditandai dengan aterosklerosis atau akumulasi lipid dan sel-sel inflamasi di ruang subendotel arteri koroner.¹⁰ Aterosklerosis diawali dengan disfungsi sel endotel yang dipicu oleh akumulasi lipoprotein yang mengandung apolipoprotein (apo)-B di dinding arteri besar dan sedang. Apo-B adalah protein monomer besar yang disintesis di hepar. Semua lipoprotein yang bersifat aterogenik, termasuk LDL, IDL, lp(a), dan VLDL mengandung apo-B.^{11,12} Lipid yang terakumulasi akan teroksidasi dan memicu respon inflamasi di sel endotel di dekatnya. Sitokin dan kemokin proinflamasi yang disekresi oleh sel endotel akan merekrut monosit menjadi makrofag dan memfagosit lipid tersebut menjadi sel busa. Sel busa semakin lama akan semakin menumpuk dan membentuk lesi aterosklerosis.¹⁰ Penelitian Cao, *et al* pada tahun 2020 menunjukkan kadar apo-B yang lebih tinggi berhubungan dengan prevalensi, insiden, dan perkembangan kalsifikasi arteri koroner.¹³ Penelitian kohort yang dilakukan oleh Wilkins, *et al.*, pada tahun 2016 menunjukkan hubungan kadar apo-B dengan perkembangan kalsifikasi arteri koroner lebih baik dibandingkan dengan kadar LDL.¹⁴

Interleukin (IL)-6 adalah sitokin proinflamasi yang diproduksi oleh makrofag yang teraktivasi, sel endotel dan sel otot polos. IL-6 berperan penting dalam patogenesis beberapa penyakit inflamasi dan

meningkat seiring dengan progresivitas atau derajat keparahan penyakit. Disfungsi sel endotel pada PJK akan menyebabkan pelepasan berbagai sitokin, termasuk interleukin (IL)-6 ke dalam aliran darah. Peningkatan kadar IL-6 dapat menyebabkan penurunan regulasi produksi *nitrit oxide* (NO) dengan menghambat *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS), menginduksi *plasma fibrinogen activator inhibitor* (PAI), produksi fibrinogen di hepatosit, dan mengaktivasi trombosit yang akan memfasilitasi pembentukan trombus dan meningkatkan risiko PJK.^{15,16} Peningkatan IL-6 menggambarkan proses inflamasi dan cedera vaskular sebagai sinyal inflamasi tahap awal, bahkan sebelum kenaikan nilai CRP.¹⁶ Penelitian Gager *et al.*, tahun 2020 menunjukkan peningkatan IL-6 merupakan prediktor independen dan paling kuat untuk mortalitas kardiovaskular.¹⁷

Respon inflamasi pada PJK berhubungan dengan akumulasi lipid aterogenik di tunika intima arteri koroner, merangsang aktivasi dan agregasi trombosit. Trombosit memiliki peranan patogen memicu terjadinya sindrom koroner akut, yang menyebabkan kematian pada banyak pasien PJK. Aktivasi trombosit menyebabkan terjadinya perubahan morfologi, pembentukan pseudopodia dan pelepasan isi granular yang akan mempengaruhi jumlah dan ukuran trombosit. Aktivasi trombosit dapat menyebabkan ketidakstabilan plak aterosklerosis. Plak yang tidak stabil dapat ruptur dan menyebabkan trombosis atau emboli, memicu terjadinya sindrom koroner akut. Pemeriksaan fungsi trombosit

membutuhkan biaya dan waktu yang lama sehingga membatasi penggunaannya dalam praktik klinis.¹⁸

Rasio MPV/trombosit adalah rasio antara nilai *mean platelet volume* (MPV) dengan jumlah trombosit yang didapatkan dari hasil pemeriksaan hematologi rutin. Terdapat hubungan terbalik antara MPV dan jumlah trombosit pada pasien PJK. Rasio MPV/ trombosit lebih tinggi berarti MPV lebih tinggi dan jumlah trombosit lebih rendah. MPV lebih tinggi mencerminkan trombosit lebih trombogenik, aktif, dan reaksi inflamasi yang lebih berat. Jumlah trombosit yang lebih rendah terkait dengan ekspresi glikoprotein VI dan petanda inflamasi lebih tinggi pada pasien PJK.^{18,19,20}

Rasio MPV/trombosit adalah petanda baru dan telah dilaporkan merupakan prediktor yang lebih baik untuk mortalitas jangka panjang pada pasien PJK dibandingkan pemeriksaan tunggal MPV atau trombosit saja. Pemeriksaan MPV dan jumlah trombosit mudah, murah, dan secara rutin didapatkan bersamaan dengan pemeriksaan hematologi lengkap lain. Oleh karena itu, integrasi MPV dan jumlah trombosit sebagai rasio sangat diperlukan dan dimungkinkan. Berbagai penelitian menemukan hubungan antara rasio tersebut dengan PJK atau infark miokard. Penelitian Tian, *et al.*, 2018 menunjukkan rasio MPV/ trombosit merupakan prediktor independen dari kejadian infark miokard.²¹ Penelitian Osken, *et al.*, 2021 menunjukkan bahwa rasio MPV/ trombosit yang lebih tinggi dikaitkan dengan trombosis stent dan mortalitas jangka panjang.²²

Penelitian ini dilakukan untuk mencari hubungan antara apo-B dan IL-6 dengan rasio MPV/trombosit pada pasien penyakit jantung koroner. Sejauh pustaka yang telah dilakukan oleh peneliti, penelitian ini belum pernah dilakukan sehingga mendorong penulis untuk meneliti hubungan tersebut. Pemeriksaan apo-B, IL-6 dan rasio MPV/trombosit diharapkan dapat menjadi indikator aktivitas penyakit dan berguna sebagai prediktor kejadian kardiovaskular pada pasien PJK.

1.2 Rumusan masalah

1.2.1 Rumusan masalah umum

Berdasarkan latar belakang yang diuraikan diatas, peneliti merumuskan masalah penelitian sebagai berikut: Apakah terdapat hubungan antara apo-B dan IL-6 dengan rasio MPV/ trombosit pada pasien penyakit jantung koroner?

1.2.2 Rumusan masalah khusus

1. Apakah terdapat hubungan positif antara apo-B dengan rasio MPV/ trombosit pada pasien penyakit jantung koroner?
2. Apakah terdapat hubungan positif antara IL-6 dengan rasio MPV/ trombosit pada pasien penyakit jantung koroner?

1.3 Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk membuktikan hubungan antara apo-B dan IL-6 dengan rasio MPV/ trombosit pada pasien penyakit jantung koroner.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Membuktikan hubungan positif antara kadar apo-B dengan rasio MPV/trombosit pada pasien penyakit jantung koroner.
2. Membuktikan hubungan positif antara kadar IL-6 dengan rasio MPV/trombosit pada pasien penyakit jantung koroner.

1.4 Manfaat penelitian

1.4.1 Manfaat untuk ilmu pengetahuan

Memberikan informasi dan bukti ilmiah mengenai hubungan kadar apo-B dan IL-6 dengan rasio MPV/trombosit pada pasien penyakit jantung koroner

1.4.2 Manfaat untuk praktisi klinis

Memberikan informasi kepada para klinisi tentang pemeriksaan apo-B, IL-6, dan rasio MPV/trombosit untuk pertimbangan dalam tatalaksana pada pasien penyakit jantung koroner.

1.4.3 Manfaat untuk penelitian selanjutnya

Memberikan informasi yang dapat digunakan sebagai landasan untuk penelitian selanjutnya, khususnya kadar apo-B, IL-6 dengan rasio MPV/ trombosit pada pasien penyakit jantung koroner.

1.5 Keaslian penelitian

Berdasarkan penelusuran pustaka, penelitian hubungan antara apo-B dan IL-6 dengan rasio MPV/trombosit dengan PJK belum pernah dilaporkan. Beberapa penelitian yang berkaitan dengan penelitian ini adalah sebagai berikut:

Tabel 1. Keaslian penelitian

No.	Peneliti dan Judul Penelitian	Tahun	Metode Penelitian	Hasil
1.	Wilkins, <i>et al. Discordance between apolipoprotein B and LDL-Cholesterol in young adults predicts coronary artery calcification: the CARDIA study. J Am Coll Cardiol.</i> 2016.19;67(2): 193-201. ¹⁴	2016	Desain: kohort Jumlah sampel: 2.794 Lokasi penelitian: Chicago, Amerika Serikat	Kadar apo-B berhubungan dengan perkembangan kalsifikasi arteri koroner pada dewasa muda dibandingkan kadar LDL (OR: 1,55)
2.	Tian, <i>et al. Predictive value of mean platelet volume/platelet count for prognosis in acute myocardial infarction. Int Heart J.</i> 2018; 59 (2): 286-292. ²¹	2018	Desain: observasional retrospektif Jumlah sampel: 1.080 Lokasi penelitian: Shenyang, Cina	Nilai MPV/trombosit merupakan prediktor independen dari kejadian infark miokard dengan nilai HR: 1,121; 95% CI: 1,056-1.190, $p < 0,01$
3.	Groot, <i>et al. Plasma interleukin 6 levels are associated with cardiac function after ST-elevation myocardial infarction. Clin Res Cardiol.</i> 2019;108 (6): 612-21. ²³	2019	Desain: belah lintang Jumlah sampel: 369 Lokasi penelitian: Groningen, Belanda	Kadar IL-6 yang lebih tinggi dan rasio sIL-6R/ IL-6 yang lebih rendah awal setelah pada pasien STEMI merupakan indikasi untuk ukuran infark yang lebih besar dan penurunan fungsi jantung. 95% CI 3.3–7.5); $p < 0.001$.

Tabel 1. Keaslian penelitian (lanjutan)

4.	Gager, <i>et al.</i> <i>Interleukin-6 level is a powerful predictor of long-term cardiovascular mortality in patients with acute coronary syndrome.</i> <i>Vascul Pharmacol.</i> 2020 Dec;135:106806. doi: 10.1016/j.vph.2020.106806. ¹⁷	2020	Desain: observasional prospektif Jumlah sampel: 322 Lokasi penelitian: Vienna, Austria	Peningkatan kadar IL-6 ($\geq 3,3$ pg/mL) merupakan prediktor independen dan paling kuat untuk mortalitas kardiovaskular dengan nilai AUC = 0,72; 95% CI: 0,62-0,81; $p = 0,009$.
5.	Cao, <i>et al.</i> <i>Apolipoprotein B discordance with low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol in relation to coronary artery calcification in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA).</i> <i>J Clin Lipidol.</i> 2020 ; 14(1): 109–121. ¹³	2020	Desain: kohort Jumlah sampel: 6.814 Lokasi penelitian: New York, Amerika Serikat	Kadar apo-B yang lebih tinggi berhubungan dengan prevalensi, insiden, dan perkembangan kalsifikasi arteri koroner. $p < 0,001$
6.	Oskan, <i>et al.</i> <i>Mean platelet volume/platelet count ratio as a predictor of stent thrombosis in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction.</i> <i>Ir J Med Sci.</i> 2021; 190(3):1095-1102. ²²	2021	Desain: kohort Jumlah sampel: 3.667 Lokasi penelitian: Istanbul, Turki	Rasio MPV/trombosit yang lebih tinggi dikaitkan dengan trombosis stent dan mortalitas jangka panjang. $p < 0,001$

Perbedaan penelitian ini dengan penelitian sebelumnya yaitu penelitian sebelumnya sebagian besar adalah studi perbandingan parameter apo-B, IL-6, maupun rasio MPV/trombosit pada pasien PJK

dan kontrol, sedangkan penelitian ini berupa studi korelasi. Penelitian ini menilai hubungan antara apo-B, IL-6 dengan rasio MPV/trombosit dengan penyakit jantung koroner, sedangkan penelitian sebelumnya belum ada yang menghubungkan parameter tersebut sebagai indikator aktivitas penyakit dan prediktor kejadian kardiovaskular pada pasien PJK. Selain itu, terdapat perbedaan populasi, tempat, dan waktu penelitian.