



INTISARI SAINS MEDIS

Published by Intisari Sains Medis



CrossMark

# Hubungan homosistein dan Mean Platelet Volume (MPV) terhadap skor modifikasi Gensini pada pasien *Coronary Artery Disease* (CAD) stabil

Made Kris Budiman<sup>1</sup>, Bagus Ari Pradnyana Dwi Sutanegara<sup>1</sup>, Anak Agung Wiradewi Lestari<sup>2\*</sup>

## ABSTRACT

**Background:** Stable Coronary Artery Disease (CAD) is one of Indonesia's most common cardiovascular diseases. One of the most influential risk factors of CAD is homocysteine and Mean Platelet Volume (MPV) levels. Research in Acute Coronary Syndrome (ACS) showed that the increase of homocysteine and MPV positively correlates with coronary artery stenosis showed by angiography. This study evaluates the relationship between MPV and homocysteine to the modified Gensini score in stable CAD.

**Methods:** This is a cross-sectional observational study conducted in Integrated Heart Service (IHS) Sanglah General Hospital, Bali, Indonesia. Homocysteine and MPV levels were measured and correlated with the Gensini score using the Pearson correlation test. Data were analyzed using SPSS version 20 for Windows and considered statistically significant if the p-value less than 0.05.

**Results:** The results showed that most of the patients were male (88.2%), non-obese (94.2%), comorbid hypertension (61.1%), taking statins (98.0%), Ejection Fraction (EF) >40% (84.3%), Glomerular Filtration Rate (GFR) > 60 ml/min/1.7 m<sup>2</sup> (86.27%), MPV value < 9.4 (86.3%), and homocysteine levels < 15 (64.7%). There was no significant correlation between homocysteine ( $r = 0.071$ ;  $p > 0.05$ ) and MVP ( $r = 0.088$ ;  $p > 0.05$ ) on the Gensini score. Meanwhile, Pearson correlation analysis showed a significant negative correlation between serum creatinine levels and Gensini score ( $r = -0.383$ ;  $p = 0.006$ ) and also statistically significant in logistic regression analysis ( $p = 0.022$ ).

**Conclusion:** The results of this study indicate that there is no significant correlation between the examination of homocysteine levels and MPV on the Gensini score in patients with stable CHD.

**Keywords:** Homocysteine, Mean Platelet Volume, Gensini Score, Stable CAD.

**Cite This Article:** Budiman, M.K., Sutanegara, B.A.P.D., Lestari, A.A.W. 2021. Hubungan homosistein dan Mean Platelet Volume (MPV) terhadap skor modifikasi Gensini pada pasien *Coronary Artery Disease* (CAD) stabil. *Intisari Sains Medis* 12(2): 437-443. DOI: [10.15562/ism.v12i2.1044](https://doi.org/10.15562/ism.v12i2.1044)

## ABSTRAK

**Latar Belakang:** Penyakit Arteri Koroner (PJK) stabil merupakan salah satu penyakit kardiovaskular yang paling umum di Indonesia. Salah satu faktor risiko PJK yang paling berpengaruh adalah kadar homosistein dan Mean Platelet Volume (MPV). Penelitian pada Sindrom Koroner Akut (SKA) menunjukkan bahwa peningkatan kadar homosistein dan MPV berkorelasi positif dengan stenosis arteri koroner yang ditunjukkan oleh angiografi. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi hubungan antara MPV dan homosistein terhadap skor Gensini termodifikasi pada pasien dengan PJK stabil.

**Metode:** Studi observasional potong lintang dilakukan pada Pelayanan Jantung Terpadu (IHS) RSUP Sanglah, Bali, Indonesia. Kadar homosistein dan MPV diukur dan dikorelasikan dengan skor Gensini menggunakan uji

korelasi Pearson. Data dianalisis menggunakan SPSS versi 20 untuk Windows dan dianggap bermakna secara statistik jika nilai p kurang dari 0,05.

**Hasil:** Hasil penelitian menunjukkan bahwa sebagian besar pasien berjenis kelamin laki-laki (88,2%), non-obese (94,2%), komorbid hipertensi (61,1%), mengonsumsi statin (98,0%), *Ejection Fraction* (EF) >40% (84,3%), *Glomerular Filtration Rate* (GFR) > 60 ml/min/1,7 m<sup>2</sup> (86,27%), nilai MPV < 9,4 (86,3%), dan kadar homosistein < 15 (64,7%). Tidak ditemukan korelasi yang bermakna antara homosistein ( $r = 0,071$ ;  $p > 0,05$ ) dan MVP ( $r = 0,088$ ;  $p > 0,05$ ) terhadap skor Gensini. Sedangkan analisis korelasi Pearson menunjukkan korelasi negatif lemah bermakna antara kadar serum kreatinin dengan skor Gensini ( $r = -0,383$ ;  $p = 0,006$ ) dan juga bermakna secara statistik pada

<sup>1</sup>Departemen Ilmu Kardiologi dan Kedokteran Vaskular, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, RSUP Sanglah, Bali, Indonesia;

<sup>2</sup>Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, RSUP Sanglah, Bali, Indonesia.

\*Korespondensi:

Anak Agung Wiradewi Lestari;  
Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran,  
Universitas Udayana, RSUP Sanglah, Bali, Indonesia;  
[aa\\_wiradewi@yahoo.com](mailto:aa_wiradewi@yahoo.com)

Diterima: 01-05-2021  
Disetujui: 06-07-2021  
Diterbitkan: 12-07-2021

analisis regresi logistik ( $p=0,022$ ).

**Simpulan:** Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa bahwa tidak terdapat korelasi yang bermakna terhadap

pemeriksaan kadar homosistein dan MPV terhadap skor Gensini pada pasien dengan PJK stabil.

**Kata kunci:** Homosistein, Mean Platelet Volume, Skor Gensini, PJK Stabil.

**Sitasi Artikel ini:** Budiman, M.K., Sutanegara, B.A.P.D., Lestari, A.A.W. 2021. Hubungan homosistein dan Mean Platelet Volume (MPV) terhadap skor modifikasi Gensini pada pasien *Coronary Artery Disease* (CAD) stabil. *Intisari Sains Medis* 12(2): 437-443. DOI: [10.15562/ism.v12i2.1044](https://doi.org/10.15562/ism.v12i2.1044)

## PENDAHULUAN

Meskipun angka kematian penyakit jantung koroner telah menurun dalam empat dekade terakhir di Amerika Serikat dan di tempat lain, penyakit jantung koroner masih menjadi penyebab pada sepertiga kematian dari individu dengan umur lebih dari 35 tahun.<sup>1</sup> *The World Health Organization* (WHO) memperkirakan pada tahun 2020 angka kejadian penyakit jantung koroner akan meningkat dari 7,1 juta ke 11,1 juta. Pada tahun 2017 penyakit kardiovaskular menyebabkan estimasi 17,8 juta kematian dengan 35.6 juta tahun hidup dalam disabilitas.<sup>1,2</sup> Aterosklerosis adalah salah satu penyebab terjadinya Sindrom Koroner Akut (SKA).<sup>3</sup> Pada studi yang dilakukan sebelumnya menunjukkan bahwa peningkatan homosistein berhubungan dengan terjadinya aterosklerosis dini.<sup>4</sup> Untuk itu peran biomarker dinilai penting dalam deteksi dini disfungsi endotel.

Homosistein adalah asam amino sulfhidril, merupakan senyawa yang terbentuk dalam metabolisme asam amino esensial metionin, banyak berasal dari protein hewani.<sup>5</sup> Homosistein menyebabkan stres oksidatif, disfungsi endotel dan memacu trombosis. Studi epidemiologi memperlihatkan peningkatan homosistein plasma berhubungan dengan kejadian penyakit jantung koroner, stroke dan penyakit pembuluh darah perifer.<sup>5</sup>

Trombosit mempunyai peranan sentral dalam terjadinya SKA berhubungan adanya ruptur plak pada aterosklerosis yang menyebabkan terbentuknya trombus intrakoroner yang mencetuskan SKA.<sup>6</sup> *Mean platelet volume* (MPV) merupakan rerata ukuran trombosit pada darah dimana nilainya mencerminkan aktivasi trombosit. Penelitian oleh Chu SG et

al., menunjukkan bahwa peningkatan MPV pada pasien sindroma koroner akut meningkatkan risiko kematian.<sup>6</sup> Sedangkan studi yang dilakukan oleh Tekbas E et al., menyimpulkan bahwa peningkatan MPV meningkatkan risiko kematian pasien STEMI 3,1 kali dibandingkan pasien non-STEMI.<sup>7</sup>

Angiografi saat ini diketahui merupakan baku emas untuk mendeteksi adanya Penyakit Jantung Koroner (PJK). Untuk menilai derajat severitas lesi pembuluh darah koroner, berbagai sistem skoring telah dikembangkan. Studi telah menunjukkan bahwa skor modifikasi Gensini dari Jenkins memiliki hubungan yang lebih kuat dengan beban plak dan area plak dibandingkan sistem skoring lainnya.<sup>8,9</sup> Skor dari Jenkins adalah sebuah penyederhanaan dari sistem skoring gensini yang merupakan sistem skoring yang paling sering digunakan, skor tersebut membagi arteri koronaria menjadi 8 segmen, derajat stenosis dinilai dengan memberikan skor sesuai dengan diameter stenosis, kemudian total skor dinilai dengan menjumlahkan skor yang paling tinggi dari 8 segmen dengan total skor 32.<sup>9</sup>

Beberapa penelitian menunjukkan peningkatan kadar homosistein merupakan faktor independen yang berkaitan erat dengan derajat keparahan lesi. Studi sebelumnya oleh Bokhari SW et al., melaporkan beberapa studi menunjukkan adanya hubungan hiperhomosisteinemia dengan risiko terjadi sindroma koroner akut dan peningkatan mortalitas kardiovaskular.<sup>10</sup> Sedangkan Ekici B et al., melaporkan adanya korelasi positif antara mean platelet volume dengan derajat keparahan stenosis koroner.<sup>11</sup> Murat SN et al., juga melaporkan MPV yang tinggi berhubungan dengan jumlah arteri

koroner yang mengalami stenosis, jumlah stenosis yang kritikal dan stenosis yang tidak kritikal, sehingga disimpulkan MPV adalah faktor independen terhadap derajat keparahan stenosis koroner.<sup>12</sup>

Berdasarkan pada pemaparan di atas, maka tujuan penelitian ini adalah untuk mengevaluasi hubungan antara kadar homosistein dan mean platelet volume terhadap derajat keparahan stenosis koroner pada pasien PJK stabil melalui penilaian skor Gensini.

## METODE

Penelitian ini adalah studi observasional dengan desain potong lintang yang dilaksanakan di unit Pelayanan Jantung Terpadu (PJT) RSUP Sanglah. Pasien PJK stabil yang bersedia menjadi sampel penelitian harus menandatangani *informed consent*. Seluruh pasien dilakukan pemeriksaan darah vena perifer seperti darah lengkap dan homosistein plasma. Peneliti juga mencatat informasi terkait riwayat penyakit pasien, pemeriksaan profil lipid, pemeriksaan asam urat dan gula darah melalui rekam medis pasien. Dicari pula data angiogram pasien dengan PJK stabil yang dilakukan angiografi koroner di ruang laboratorium kateterisasi.

Pasien yang dijadikan sampel ditentukan secara consecutive, yaitu semua penderita PJK stabil yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, dengan total sampel minimal sebanyak 51 sampel. Kriteria inklusi adalah individu dengan PJK stabil yang berusia 30 sampai 75 tahun, dan pasien penderita PJK stabil yang bersedia diikutkan dalam penelitian setelah mendapat informasi dan menandatangani *informed consent*. Sedangkan kriteria eksklusi adalah pasien stroke, gagal ginjal kronis (CKD-EPI <60

**Tabel 1. Karakteristik dasar responden penelitian**

Karakteristik	N (%)	Median (Min-Maks)
Jenis Kelamin		
Laki-Laki	45 (88,20)	
Perempuan	6 (11,80)	
Rerata Usia (Tahun)		
Indeks Massa Tubuh (IMT) (kg/m <sup>2</sup> )		
Non-Obese (< 30)	48 (94,20)	
Obese (> 30)	5 (5,80)	
Komorbid		
Riwayat <i>Acute Coronary Syndrome</i>	27 (52,90)	
Hipertensi	33 (61,10)	
Kadar Asam Urat	4 (7,40)	
Cerebrovascular Disease	1 (1,90)	
Congestive Heart Failure	9 (16,70)	
CKD	18 (33,30)	
Dislipidemia	6 (11,80)	
Riwayat Konsumsi Obat		
<i>Beta Blocker</i>	46 (95,80)	
Statin	50 (98,00)	
Nitrat	15 (29,40)	
<i>ACE-Inhibitor</i>	24 (44,40)	
ARB	22 (40,70)	
Clopidogrel	29 (53,70)	
<i>Angiotensin Receptor Blocker</i>	22 (40,70)	56 (38-80)
<i>Dual Antiplatelet Therapy</i>	29 (53,70)	
<i>Furosemide</i>	2 (5,60)	
<i>Ejection Fraction (EF) (%)</i>		
< 40	8 (15,70)	
> 40	43 (84,30)	
<i>Glomerular Filtration Rate (GFR) (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</i>		
< 60	7 (13,72)	
> 60	44 (86,27)	
Trombosit		
< 150.000	1 (1,96)	
> 150.000	50 (98,04)	
<i>Blood Urea Nitrogen (BUN) (mg/dl)</i>		
< 23	41 (75,90)	
> 23	13 (24,10)	
Serum Kreatinin (mg/dl)		
< 1,5	42 (77,80)	
> 1,5	9 (16,70)	
Gula Darah Sewaktu (GDS) (mg/dl)		
<200	49 (96,10)	
>200	2 (3,90)	
Elektrokardiogram (EKG)		
Normal	14 (27,45)	
<i>Old Myocard Infarct (OMI)</i>	18 (35,20)	

Karakteristik	N (%)	Median (Min-Maks)
Iskemik	12 (23,52)	
Lainnya	7 (13,72)	
Kolesterol Total (mg/dl)		
< 200	7 (13,00)	
> 200	44 (81,50)	
Low Density Lipoprotein (LDL) (mg/dl)		
< 100	7 (13,00)	
> 100	44 (81,50)	
High Density Lipoprotein (HDL) (mg/dl)		
< 40	20 (39,20)	
> 40	31 (60,80)	
Skor Gensini		
< 13	11 (21,60)	
> 13	40 (78,40)	
Mean Platelet Volume (MPV) (fl)		
< 9,4	44 (86,30)	
> 9,4	7 (13,70)	
Homosistein ( $\mu\text{mol/L}$ )		
< 15	33 (64,70)	
> 15	18 (35,30)	

ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), sirosis hepatitis, riwayat keganasan.

Dilakukan pengambilan sampel darah vena perifer untuk pemeriksaan homosistein yang diambil saat awal kedatangan pasien, darah lengkap, profil lipid, kadar asam urat dan gula darah. Kemudian dilakukan pemeriksaan di laboratorium patologi klinik RSUP Sanglah. Penilaian derajat stenosis arteri koroner dengan skor Gensini dilakukan melalui perhitungan nilai stenosis berdasarkan segmen arteri. Perhitungan skor Gensini dilakukan dengan melakukan penilaian terhadap *severity score* dikurangi dengan *collateral factor*, dimana selanjutnya dilakukan perkalian antara *lesion score* terhadap *segment weighting factor*, dan diakhiri dengan penjumlahan seluruh *lesion severity score*. Pengukuran direview oleh 2 *reviewer* dokter kardiologi intervensi.

Karakteristik subjek penelitian digambarkan dalam bentuk tabel. Analisis univariat untuk menggambarkan karakteristik subjek penelitian dalam bentuk tabel, yang dibagi menjadi dua kelompok yaitu subjek penelitian dengan modifikasi skor gensini ringan-sedang,

dan subjek penelitian dengan modifikasi skor gensini berat. Data yang bersifat numerik akan disajikan dalam bentuk median dengan nilai minimum maupun maksimum.

Analisis bivariat antara mean platelet volume dan keparahan stenosis arteri koroner dianalisis dengan menggunakan uji korelasi. Uji korelasi *Pearson* dilakukan pada penelitian ini. Selanjutnya dilakukan analisis multivariat untuk mengontrol variabel lain yang diduga sebagai *confounder* terhadap variabel dependen. Efek kadar homosistein dan mean platelet volume setelah pengaruh masing-masing dikontrol satu sama lain, terhadap derajat keparahan stenosis arteri koroner pada populasi PJK stabil akan dianalisis dengan uji regresi logistik menggunakan metode *stepwise*. Semua nilai-p menggunakan uji statistik 2 arah dan nilai-p kurang dari 0,05 dianggap bermakna secara statistik. Data penelitian ini dianalisis dengan piranti lunak SPSS versi 20 untuk Windows.

## HASIL

Sebagian besar pasien diketahui berjenis kelamin laki-laki (88,2%). Rata-rata usia pasien adalah 56 tahun dengan rentang

usia termuda adalah 38 tahun dan usia tertua 80 tahun (Tabel 1). Hanya sebagian kecil sampel yang masuk dalam kategori obese (5,8%), sedangkan sebagian besar pasien mengalami komorbiditas hipertensi (61,1%), mengkonsumsi statin (98%), dan memiliki nilai *Ejection Fraction* (EF) > 40% (84,3%) (Tabel 1).

Nilai rata-rata *Glomerular Filtration Rate* (GFR) pada pasien adalah 75±26 mg/dl, diikuti dengan sebagian besar sampel memiliki nilai trombosit yang normal (98,04%), nilai *Blood Urea Nitrogen* (BUN) < 23 mg/dL (75,9%), serum kreatinin < 1,5 mg/dl (77,8%), gula darah < 200 mg/dl (96,1%), kadar kolesterol < 200 mg/dl (81,5%), skor Gensini > 13 (78,4%), nilai MPV < 9,4 fl (86,35%), dan kadar homosistein < 15  $\mu\text{mol/L}$  (64,7%) (Tabel 1). Sedangkan tidak ditemukan korelasi yang bermakna antara kadar homosistein ( $r = 0,071$ ;  $p > 0,05$ ) dan MVP ( $r = 0,088$ ;  $p > 0,05$ ) terhadap skor Gensini. Akan tetapi hasil analisis korelasi *Pearson* menunjukkan terdapat korelasi negatif lemah bermakna antara kadar serum kreatinin dengan skor Gensini ( $r = -0,383$ ;  $p = 0,006$ ) (Tabel 2). Analisis multivariat dari skor Gensini dengan

**Tabel 2. Hasil analisis korelasi Pearson terhadap skor Gensini**

Variabel	r	p
Homosistein ( $\mu\text{mol/L}$ )	0,071	> 0,05
Mean Platelet Volume (MPV) (fl)	0,088	> 0,05
Serum Kreatinin (mg/dl)	-0,383	0,006*

\*Secara bermakna statistik apabila nilai-p kurang dari 0,05

**Tabel 3. Analisis Multivariat dari Skor Gensini dengan MPV dan skor Homosistein**

Skor Gensini	r	p
Konstanta	1.852	0.005
Usia	0.126	0.367
Kreatinin	-0,356	0,022*
Kolesterol	-0.281	0.095
LDL	0,283	0.102
Konsumsi DAPT	-0,077	-0.515
MPV	-0,18	-0.913
Homosistein	0,035	0.774

\*Secara bermakna statistik apabila nilai-p kurang dari 0,05; DAPT: *Dual Antiplatelet Therapy*; LDL: Low Density Lipoprotein; MPV: Mean Platelet Volume

MPV dan homosistein mendapatkan bahwa homosistein memiliki koefisien korelasi sebesar 0,035 dengan nilai-p sebesar 0,774 sedangkan MPV memiliki koefisien korelasi sebesar -0,180 yang tidak bermakna secara statistik ( $> 0,05$ ) (Tabel 3).

## PEMBAHASAN

Didapatkan bahwa karakteristik sampel pada penelitian ini lebih berusia muda dibandingkan dengan penelitian-penelitian sejenis. Sampel penelitian ini juga lebih banyak laki-laki dibandingkan dengan penelitian-penelitian lain yang memang merupakan rata-rata gambaran dari penelitian terdahulu dimana laki-laki lebih dominan terkena penyakit jantung koroner dibandingkan dengan perempuan yang belum menopause.<sup>13</sup> Variabel lainnya yang coba dilihat pada tabel 3 menunjukkan hasil yang cukup setara antara penelitian ini dengan penelitian yang pernah dilakukan sebelumnya.<sup>14</sup> Pada penelitian ini didapatkan hanya 1 sampel dengan penyakit serebrovaskular. Hal ini mungkin dipengaruhi oleh usia pasien yang masih muda yang ditemukan pada sampel penelitian ini. Penyakit gagal ginjal kronis juga merupakan masalah yang dijumpai dengan cukup sering pada penelitian ini, dimana didapatkan bahwa 33,3% dari sampel penelitian ini mengalami *Chronic*

*Kidney Diseases* (CKD).<sup>15</sup> Peningkatan risiko penyakit jantung koroner pada usia yang lebih muda ini seringkali disebabkan oleh proses kalsifikasi. Proses kalsifikasi ini disebabkan oleh diet yang kaya akan lemak dan kolesterol, kurangnya aktivitas fisik yang dilakukan secara rutin. Studi CARDIA yang diselenggarakan pada tahun 2017 ini menunjukkan bahwa pada pasien yang berusia muda, dibawah 50 tahun, faktor aktivitas fisik merupakan faktor yang sangat penting.<sup>15</sup> Pasien yang terlibat pada penelitian ini telah mendapatkan terapi standar, yaitu nitrat, beta blocker, calcium channel antagonist, ivabradine, aspirin dan statin. Hal ini menunjukkan bahwa pasien-pasien yang berpartisipasi dalam penelitian ini sudah secara umum berada pada keadaan stabil.<sup>16</sup> MPV pasien berada dibawah 9,4 dimana 86,3% adalah anemia mikrositer. Pada pasien dengan penyakit jantung koroner terjadi peningkatan aktivasi jalur *Renin Angiotensin System* (RAS), peningkatan tonus simpatetik pada ginjal, dan dimulainya terapi dengan ACE inhibitor akan menurunkan penurunan produksi *Eritropoietin* (EPO) pada ginjal dan akan menimbulkan resistensi terhadap EPO pada sumsum tulang belakang yang dapat menyebabkan anemia.<sup>17</sup> Penelitian terdahulu menyatakan terdapat korelasi yang positif antara MPV dengan derajat

keparahan stenosis arteri koroner pada pasien Infark Miokardium Akut (IMA).<sup>18</sup> MPV yang tinggi juga dihubungkan dengan resiko terjadinya IMA dibandingkan MPV yang rendah.<sup>19</sup>

Homosistein telah diketahui dapat meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular. Peningkatan risiko PJK yang dialami oleh mereka yang mengalami hiperhomosisteinemia adalah sekitar 2,84 kali.<sup>20</sup> Peningkatan homosistein ini juga diketahui berkaitan erat dengan peningkatan faktor-faktor risiko penyakit jantung koroner lainnya. Homosistein diduga kuat berperan penting dalam proses inisiasi proses aterosklerosis.<sup>20</sup> Skor Gensini adalah salah satu *surrogate marker* dari stenosis arteri koroner yang lazim digunakan untuk memprediksi prognosis kardiovaskular dalam follow up 8 tahun paska penyakit jantung koroner. Gensini juga merupakan salah satu *scoring system* yang memiliki aplikabilitas yang baik, berhubungan jelas dengan insiden kejadian kardiovaskular dan memiliki *long term* MACE yang tinggi pada skor Gensini yang tinggi. Didapatkan 78.4% dari sampel memiliki skor Gensini diatas 13. Hal ini mungkin disebabkan oleh karakteristik utama pasien yang mengalami CAD yang stabil.<sup>21</sup>

Penelitian ini didapatkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara homosisteinemia dengan severitas stenosis arteri koroner. Hubungan pada penelitian ini tidak signifikan secara statistik dan memiliki korelasi yang rendah. Hasil dari penelitian ini berbeda dengan penelitian sebelumnya berupa penelitian epidemiologis yang dilakukan pada 4000 subjek menunjukkan hubungan signifikan antara peningkatan kadar homosistein dengan stenosis arteri koroner. Perbedaan hasil ini diduga berhubungan dengan perbedaan metode sampling yang dilakukan, pada penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Shenoy V et al., pengukuran homosistein ini dilakukan pada mereka yang menjalankan intervensi koroner perkutan primer.<sup>22</sup> Homosistein pada sampel yang mengalami penyakit jantung koroner lebih tinggi secara signifikan dibandingkan dengan mereka yang tidak memiliki penyakit jantung koroner. Selain itu, semakin tinggi homosistein maka kecenderungan

skor Gensini yang menunjukkan severitas penyakit juga akan semakin tinggi.<sup>23</sup> Selain itu karakteristik penelitian kami juga berbeda dimana dilakukan pada pasien dengan PJK yang stabil. Pasien dengan PJK stabil cenderung memiliki kadar homosistein yang lebih homogen satu sama lain sehingga mendapatkan perbedaan yang bermakna antara sampel penelitian menjadi lebih sulit.

Dua mekanisme yang mengaitkan keadaan homosistein dan juga penyakit jantung koroner adalah mekanisme trombotik dan juga aterosklerosis.<sup>24</sup> Melalui mekanisme trombotik, homosistein akan menstimulasi agregasi platelet dan juga *thromboxane A2*. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa homosistein secara langsung akan meningkatkan faktor jaringan endotelium dan juga aktivitas yang akan menginisiasi proses koagulasi.<sup>22,24</sup> Pada studi ini didapatkan bahwa 53,7% dari sampel ini mengkonsumsi dual antiplatelet terapi yang akan menghambat agregasi platelet. Hal ini mungkin menjadi salah satu faktor perancu yang meminimalisir efek dari homosistein pada penelitian ini dan membuat hasil dari penelitian ini menjadi tidak signifikan.<sup>24</sup>

Kadar homosistein diketahui cukup dipengaruhi oleh diet subjek. Pada studi-studi sebelumnya dilakukan pengontrolan terhadap diet pasien. Diduga hal-hal ini berpengaruh terhadap hasil penelitian pasien dan mungkin menjadi salah satu faktor perancu yang penting kadar homosistein tinggi pada populasi vegan dan menurun secara bermakna pada mereka yang mengkonsumsi daging dalam jumlah yang besar. Menariknya, hubungan antara plasma homosistein dengan vitamin B12 memiliki hubungan yang berkebalikan. Semakin tinggi kadar homosistein seseorang di dalam darah, maka semakin rendah kadar B12nya.<sup>24</sup>

Hubungan dari MPV dengan penyakit jantung ini berhubungan dengan patofisiologi aterosklerosis dimana MPV diduga berperan dalam meningkatkan proses agregasi platelet yang terjadi pada pembuluh darah. Agregasi trombosit akan bergabung dan bersatu dengan kolagen yang mengandung granula yang lebih besar dan memproduksi zat *thromboxane 2* yang aktif secara hemostatis. MPV

menjadi nilai yang menggambarkan proses trombogenesis. Hasil yang sama juga dilihat dari hubungan MPV dalam memprediksi keparahan infark miokard akut. Hubungan ini juga memperlihatkan hubungan dose-dependent relationship dimana semakin tinggi MPV maka semakin parah sumbatan yang dialami.<sup>24</sup>

Dari penelitian ini didapatkan bahwa MPV ini dapat secara independen memprediksi penyakit jantung koroner subklinis setelah mempertimbangkan faktor-faktor risiko lainnya seperti usia, jenis kelamin, hipertensi, diabetes, merokok dan kolesterol. Hal ini mungkin dijelaskan dengan karakteristik penelitian ini dimana pasien pada penelitian ini adalah pasien PJK stabil. Dalam jangka panjang, PJK akan mempengaruhi produksi EPO dan menyebabkan penurunan MPV secara umum. Perbedaan sampling dari kedua penelitian ini mungkin menjadi salah satu faktor yang mempengaruhi perbedaan hasil antara dua penelitian ini.<sup>25</sup> Subjek dengan kadar MPV yang tinggi akan mengalami respons yang kurang pada pemberian aspirin dan clopidogrel sebagai terapi antiplatelet. Pada penelitian dengan subjek ACS, hasil penelitian cenderung lebih signifikan mengingat DAPT adalah pengobatan utama. Subjek pada studi ini adalah mereka dengan penyakit sindroma koroner kronis dimana kejadian ACS mungkin terjadi lebih dari 1 tahun setelah serangan akut dimana pengobatan dengan clopidogrel mungkin telah dihentikan. Hal ini berpotensi menyebabkan hasil penelitian menjadi tidak signifikan.<sup>23</sup>

Dari analisis multivariat didapatkan bahwa LDL merupakan faktor risiko paling penting terhadap severitas stenosis arteri koroner yang direpresentasikan oleh Skor Modifikasi Gensini. LDL berperan penting dalam proses aterosklerosis dengan peningkatan proses oksidasi, peningkatan permeabilitas dari endotel, penurunan afinitas reseptor LDL dan juga peningkatan interaksi dengan komponen komponen matriks.<sup>23</sup> Peningkatan kreatinin juga ditemukan menjadi salah satu faktor risiko penting dari stenosis pembuluh darah koroner. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa penurunan fungsi ginjal akan meningkatkan keparahan dan kecepatan terjadinya kalsifikasi pada

pembuluh darah pasien. Kalsifikasi terjadi pada tunika intima dan juga tunika media pada pembuluh darah koroner.<sup>23</sup>

Adapun keterbatasan studi ini adalah ada baiknya menambahkan SYNTAX score sebagai pembanding. Gensini score digabung dengan skor SYNTAX ditengarai memiliki kemampuan diferensiasi yang lebih baik dalam membedakan pasien-pasien dengan stenosis koroner derajat tinggi dengan stenosis koroner derajat rendah. Pemeriksaan skor Gensini juga memiliki kekurangan seperti tidak mengevaluasi lesi distal dan di Pelayanan Jantung Terpadu (PJT) sendiri tidak terdapat tambahan pemeriksaan diagnostik untuk mengevaluasi keparahan stenosisnya apakah *concentric* atau *eccentric* yaitu IVUS atau OCT yang mungkin berperan dalam sistem scoring dari penelitian ini. Studi ini juga belum mengontrol beberapa variabel yang berpengaruh terhadap kadar homosistein dan MPV pasien. Salah satu yang paling penting adalah konsumsi obat-obatan DAPT yang dikonsumsi oleh sekitar 50% dari subjek. Diet juga diduga berperan penting pada kasus ini. Kontrol terhadap diet terutama kadar metionin, jenis diet pasien apakah pasien menganut diet vegan, *low-meat consumption* atau *high-meat consumption* cukup berperan penting dalam kadar homosistein pasien

## SIMPULAN

Pada penelitian ini Kadar homosistein plasma dan mean platelet volume tidak berhubungan dengan skor modifikasi gensini pada penyakit sindroma koroner kronis. Perlu adanya penelitian dilakukan dengan studi kohort dengan jumlah sampel yang lebih besar menggunakan parameter Gensini dan SYNTAX score sebagai diferensiasi dalam membedakan pasien dengan stenosis yang berat dan ringan. Penelitian dilakukan dengan melibatkan berbagai faktor kovariat atau kendali lainnya yang lebih banyak mengingat kejadian PJK itu sendiri merupakan multifaktorial dan progresif

## KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak terdapat konflik kepentingan dalam penulisan laporan penelitian ini.

## ETIKA PENELITIAN

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, RSUP Sanglah, Bali, Indonesia disertai dengan persetujuan tertulis (*informed consent*) sebelum penelitian berjalan.

## PENDANAAN

Penulis bertanggung jawab terhadap pendanaan penelitian ini tanpa melibatkan pihak sponsor, beasiswa, ataupun sumber pendanaan lainnya.

## KONTRIBUSI PENULIS

Seluruh penulis memiliki kontribusi yang sama dalam penulisan laporan penelitian ini baik dari tahap penyusunan kerangka konsep, pengumpulan data, analisis data penelitian, hingga interpretasi hasil penelitian dalam bentuk publikasi ilmiah.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terimakasih kepada dr. Bagus Ari Pradnyana DS, SpJP(K), FIHA, FICA, FasCC dan Prof. Dr. dr. Anak Agung Wiradewi Lestari, SpPK(K) selaku pembimbing penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

- Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med.* 2016;4(13):256.
- Handoyo V, Pertiwi GAR, Prabawa IPY, Manuaba IBAP, Bhargah A, Budiana IPG. Management of ST-elevation myocardial infarction in the setting of anterior epistaxis: focused on antiplatelet and antithrombotic therapies. *Int Med Case Rep J.* 2019;12:33-38.
- Prabawa IPY, Lestari AAW, Muliarta IM, Mardhika PE, Pertiwi GAR, Bhargah A, et al. The Stromal Cell-derived Factor-1/CXCL12 3'A-gene Polymorphism is Related to the Increased Risk of Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences.* 2020;8(F):197-202.
- McCully KS. Homocysteine Metabolism, Atherosclerosis, and Diseases of Aging. *Compr Physiol.* 2015;6(1):471-505.
- Kang SS, Wong PW, Malinow MR. Hyperhomocyst(e)inemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Annu Rev Nutr.* 1992;12:279-298.
- Chu SG, Becker RC, Berger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW, Konkle B, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2010;8(1):148-56.
- Tekbas E, Kara AF, Ariturk Z, Cil H, Islamoglu Y, Elbey MA, et al. Mean platelet volume in predicting short- and long-term morbidity and mortality in patients with or without ST-segment elevation myocardial infarction. *Scand J Clin Lab Invest.* 2011;71(7):613-9.
- Kalra PR, Greenlaw N, Ferrari R, Ford I, Tardif JC, Tendera M, et al. Hemoglobin and Change in Hemoglobin Status Predict Mortality, Cardiovascular Events, and Bleeding in Stable Coronary Artery Disease. *Am J Med.* 2017;130(6):720-730.
- Jenkins PJ, Harper RW, Nestel PJ. Severity of coronary atherosclerosis related to lipoprotein concentration. *Br Med J.* 1978;2(6134):388-391.
- Bokhari SW, Bokhari ZW, Zell JA, Lee DW, Faxon DP. Plasma homocysteine levels and the left ventricular systolic function in coronary artery disease patients. *Coron Artery Dis.* 2005;16(3):153-161.
- Ekici B, Erkan AF, Alhan A, Sayin I, Aylı M, Töre HF. Is mean platelet volume associated with the angiographic severity of coronary artery disease?. *Kardiol Pol.* 2013;71(8):832-838.
- Murat SN, Duran M, Kalay N, Gunbakmaz O, Akpek M, Doger C, et al. Relation between mean platelet volume and severity of atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes. *Angiology.* 2013;64(2):131-6.
- Khamis RY, Ammari T, Mikhail GW. Gender differences in coronary heart disease. *Heart.* 2016;102(14):1142-1149.
- Kalra PR, Greenlaw N, Ferrari R, Ford I, Tardif JC, Tendera M, et al. Hemoglobin and Change in Hemoglobin Status Predict Mortality, Cardiovascular Events, and Bleeding in Stable Coronary Artery Disease. *Am J Med.* 2017;130(6):720-730.
- Chen J, Budoff MJ, Reilly MP, Yang W, Rosas SE, Rahman M, et al. Coronary Artery Calcification and Risk of Cardiovascular Disease and Death Among Patients With Chronic Kidney Disease. *JAMA Cardiol.* 2017;2(6):635-643.
- Laddu DR, Rana JS, Murillo R, Sorel ME, Quesenberry CP Jr, Allen NB, et al. 25-Year Physical Activity Trajectories and Development of Subclinical Coronary Artery Disease as Measured by Coronary Artery Calcium: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(11):1660-1670.
- Anand IS. Pathophysiology of anemia in heart failure. *Heart Fail Clin.* 2010;6(3):279-288.
- Dogan A, Aksoy F, Icli A, Arslan A, Varol E, Uysal BA, et al. Mean platelet volume is associated with culprit lesion severity and cardiac events in acute coronary syndromes without ST elevation. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2012;23(4):324-330.
- Rechciński T, Jasińska A, Foryś J, Krzemińska-Pakuła M, Wierzbowska-Drabik K, Plewka M, et al. Prognostic value of platelet indices after acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Cardiol J.* 2013;20(5):491-498.
- Humphrey LL, Fu R, Rogers K, Freeman M, Helfand M. Homocysteine level and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(11):1203-1212.
- Mann NJ, Li D, Sinclair AJ, Dudman NP, Guo XW, Elsworth GR, et al. The effect of diet on plasma homocysteine concentrations in healthy male subjects. *Eur J Clin Nutr.* 1999;53(11):895-9.
- Shenoy V, Mehendale V, Prabhu K, Shetty R, Rao P. Correlation of serum homocysteine levels with the severity of coronary artery disease. *Indian J Clin Biochem.* 2014;29(3):339-344.
- Sansanayudh N, Anothaisintawee T, Muntham D, McEvoy M, Attia J, Thakkinstian A. Mean platelet volume and coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2014;175(3):433-440.
- Nakamura S, Ishibashi-Ueda H, Niizuma S, Yoshihara F, Horio T, Kawano Y. Coronary calcification in patients with chronic kidney disease and coronary artery disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(12):1892-1900.
- Chang HA, Hwang HS, Park HK, Chun MY. The role of mean platelet volume as a predicting factor of asymptomatic coronary artery disease. *Korean J Fam Med.* 2010; 31(8):600-606



This work is licensed under a Creative Commons Attribution