

KARYA AKHIR

**RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT DAN KADAR ENDOTELIN-1 SEBAGAI
PENANDA PROGNOSTIK PADA *NON ST-ELEVATION MYOCARDIAL
INFARCTION***

***NEUTROPHIL LYMPHOCYTE RATIO AND ENDOTHELIN-1 LEVEL AS
PROGNOSTIC MARKERS IN NON ST-ELEVATION MYOCARDIAL
INFARCTION***

DESSY IRIANA



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2020**

**RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT DAN KADAR ENDOTELIN-1 SEBAGAI
PENANDA PROGNOSTIK PADA *NON ST-ELEVATION MYOCARDIAL
INFARCTION***

KARYA AKHIR

Sebagai Salah Satu Syarat Mencapai Gelar Spesialis-1

Program Studi Ilmu Patologi Klinik

Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu

Disusun dan Diajukan oleh

DESSY IRIANA

C108216104

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP-1)

PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2 0 2 0

KARYA AKHIR

**RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT DAN KADAR ENDOTHELIN-1 SEBAGAI
PENANDA PROGNOSTIK PADA *NON ST-ELEVATION MYOCARDIAL
INFARCTION***

Disusun dan diajukan oleh :

DESSY IRIANA

Nomor Pokok : C108216104

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis
pada tanggal 19 Oktober 2020
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

**Menyetujui
Komisi Penasehat,**

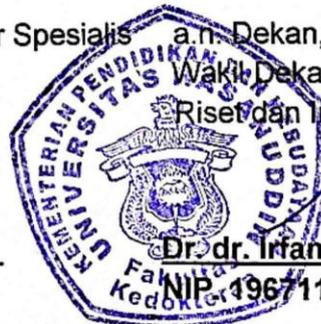
dr. Darmawaty ER, Sp.PK (K)
Pembimbing Utama

Dr.dr.Yuyun Widaningsih, M.Kes, Sp.PK
Pembimbing Anggota

Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis
Fakultas Kedokteran Unhas

a.n. Dekan,
Wakil Dekan Bid. Akademik,
Riset dan Inovasi

dr. Uleng Bahrin, Sp.PK(K), Ph.D
NIP. 19680518 199802 2 001



Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
NIP. 19671103 199802 1 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Dessy Iriana
Nomor Pokok : C108216104
Program Studi : Ilmu Patologi Klinik

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini, benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Oktober 2020

Yang menyatakan,

A green revenue stamp (Meterai Tempel) with a value of 6000 Rupiah. The stamp features the Garuda Pancasila emblem and the text 'METERAI TEMPEL', '6000', and 'ENAM RIBU RUPIAH'. A handwritten signature in black ink is written over the stamp.

Dessy Iriana

PRAKATA

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa yang senantiasa melimpahkan rahmat, dan berkah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan hasil penelitian ini.

Karya akhir berjudul "**Rasio Neutrofil Limfosit dan Kadar Endotelin-1 sebagai Penanda Prognostik pada *Non ST-Elevation Myocardial Infarction***" ini merupakan salah satu persyaratan dalam rangka penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis di Departemen Ilmu Patologi Klinik Universitas Hasanuddin Makassar.

Penulis menyadari bahwa karya akhir ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan saran dan koreksi dari semua pihak. Penulis juga menyadari bahwa karya akhir ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis menyampaikan rasa hormat dan terimakasih kepada :

1. Prof. dr. Budu, Sp.M (K), M.Med, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.
2. dr. Uleng Bahrun Sp.PK (K), Ph.D, selaku Manager Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.
3. Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes, Sp.PK, selaku Kepala Bagian Departemen Ilmu Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar dan selaku Anggota Penasihat/Sekretaris

Pembimbing yang selalu membimbing, memberikan motivasi, dan memberikan banyak nasihat kepada penulis dalam penyusunan karya akhir ini.

4. Dr. dr. Tenri Esa, Sp.PK, Msi, selaku Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang banyak memberikan ide dan gagasan, serta memberikan masukan selama penulis menyusun karya akhir ini.
5. dr. Rachmawati A. Muhiddin, Sp.PK (K), selaku Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat selama proses pendidikan penulis.
6. dr.Darmawaty ER, Sp.PK (K) selaku Ketua Komisi Penasihat/Pembimbing Utama, dengan penuh perhatian dan senantiasa membimbing dan memberikan motivasi kepada penulis sejak awal penelitian hingga penyelesaian penulisan karya akhir ini.
7. Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS, sebagai pembimbing statistik dan metodologi penelitian yang telah meluangkan waktu dan pikiran beliau untuk membantu penulis dalam menyelesaikan karya akhir ini.
8. Dr. dr. Muzakkir Amir, Sp.JP (K), selaku Anggota Tim Penilai, yang telah memberi kesediaan waktu dan saran sejak penyusunan hingga seminar hasil karya akhir ini.

9. dr. Mutmainnah, Sp.PK (K) selaku Anggota Tim Penilai, yang telah memberi kesediaan waktu, dan pikiran beliau untuk membantu penulis dalam menyelesaikan karya akhir ini.
10. Guru Besar di Bagian Patologi Klinik dan Guru Besar Emeritus FK-UNHAS, Alm. Prof. dr. Hardjoeno, SpPK(K), yang sampai akhir hayatnya beliau senantiasa mendukung pendidikan PPDS sejak awal, memberi bimbingan, petunjuk dan arahan kepada semua PPDS.
11. Guru sekaligus orang tua kami, dr. H.Ibrahim Abd. Samad, SpPK (K) dan dr.Hj. Adriani Badji, SpPK yang senantiasa mendukung pendidikan penulis yang sejak awal mendidik, membimbing dengan penuh ketulusan hati dan memberi nasehat kepada penulis.
12. Prof. dr. Mansyur Arif, PhD, SpPK (K), M.Kes, selaku Guru besar Departemen Ilmu Patologi Klinik, yang telah membimbing, mengajar dan memberikan ilmu yang tidak ternilai dengan penuh ketulusan hati.
13. dr. Darwati Muhadi, Sp.PK (K), selaku Penasehat Akademik penulis yang senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan selama masa pendidikan penulis. Terima kasih untuk semua ajaran, bimbingan, nasehat dan dukungan yang diberikan sehingga mendorong penulis untuk lebih maju.
14. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk meneliti, menimba ilmu dan menjalani pendidikan di rumah sakit tersebut.

15. Direktur Rumah Sakit Pendidikan Universitas Hasanuddin dan Direktur Rumah Sakit Jejaring : RS Ibnu Sina Makassar, RSUD Labuang Baji Makassar, RS Stella Maris Makassar, RSUD Pasar Wajo, RSUD Anuntaloko Parigi, Kepala UTD PMI Makassar, Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam beserta staf yang telah menerima dan membantu penulis dalam menjalani masa pendidikan.
16. dr. Asvin Nurulita, M.Kes, Sp.PK (K), selaku Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.
17. Kepala Unit Penelitian Fakultas Kedokteran UNHAS beserta staf yang telah memberi izin dan membantu dalam proses pemeriksaan sampel untuk penelitian ini.
18. Guru-guru kami di Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS : dr.Ruland DN Pakasi, Sp.PK(K), dr. H.Ibrahim Abd. Samad, SpPK (K), dr.Agus Alim Abdullah, Sp.PK(K), dr.Suci Aprianti, Sp.PK, dr.Fitriani Mangarengi, Sp.PK.(K), dr.Sulina Yanti Wibawa, Sp.PK, dr.Irda Handayani, M.Kes, Sp.PK, Dr.dr.Nurahmi, M.Kes, Sp.PK, dr.Amaliyah T Lopa, M.Kes, Sp.PK, Dr.dr.Nursin Abd. Kadir, M.Kes, Sp.PK, dr.Aripa Amril, Sp.PK, dr.Rima Yuliati Muin, M.Kes, Sp.PK, dr.Ani Kartini, M.Kes, Sp.PK, Dr.dr.Liong Boy Kurniawan, M.Kes, Sp.PK(K), dr.Raehana Samad, M.Kes, Sp.PK, Dr.dr.Sri Juliyani, M.Kes, Sp.PK, dan dr.Kartika Paramita, Sp.PK yang senantiasa memberikan

bimbingan dan saran selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan karya akhir ini.

19. Teman-teman seperjuangan penulis selama pendidikan : dr. Erika Rosaria Simbolon, dr. Zahra Inayah Kasim, dr. Lisdiana Amin Asri, dan dr. Evi Andriyani, yang telah berbagi suka dan duka selama masa pendidikan penulis, serta banyak memberikan bantuan, motivasi, dukungan dan semangat selama masa pendidikan dan penyelesaian tesis ini. Kebersamaan dan persaudaraan merupakan hal yang tak terlupakan dan semoga persaudaraan ini tetap terjaga.
20. Teman sejawat PPDS Ilmu Patologi Klinik, para senior-senior khususnya dr.Fatmawati Ahmad, Sp.PK, dr.Febrina Rovani, Sp.PK, dr.Nelly, Sp.PK, dr.Steven Tiro, Sp.PK, dr.Nunung M. Umar, Sp.PK, dr.Andi Munawirah, SpPK, dr.Rahmawati, Sp.PK, dr.Hermawan, dan teman-teman Junior : Troponin Januari 2017, Bilobed Juli 2017, Fun-sitopenia Januari 2018, Glukosa Juli 2018, D-Dimer Januari 2019, NS1 Juli 2019, Kreatinin Januari 2020, dan PCR Juli 2020 yang telah banyak memberikan kontribusi selama proses pendidikan ini. Terimakasih atas bantuan, kebersamaan, dan kerjasama yang baik selama penulis menjalani pendidikan.
21. Teman-teman analis laboratorium patologi klinik khususnya di laboratorium Pusat Jantung Terpadu, RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo yang turut membantu dalam proses pengumpulan sampel untuk penyelesaian karya akhir ini.

22. Para Staf Departemen Ilmu Patologi Klinik, Khususnya Kak Nurilawati, SKM atas semua bantuan dan dukungannya selama masa pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.
23. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis tulis satu persatu yang telah memberikan dukungan yang sangat berarti kepada penulis.

Akhirnya ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada kedua orang tua saya tercinta, Bapak H.Iskandar dan Ibu dr.Hj.Pahimah Mante atas doa tulus, kasih sayang, kesabaran, dan dukungan semangat maupun material selama ini. Serta terimakasih kepada kedua mertua saya Bapak dr.H.Hasmi As'ad dan Ibu Hj.Yuniarni Arifin untuk doa tulus, dan dukungan semangat selama ini. Terima kasih kepada kedua saudara kandung tercinta dr. Muslim Iskandar dengan istri drg. Velaya Qasthalani Achmar, dr.Irma Noviana Iskandar dengan suami Muh. Rachmat Putra Utama,SE.,Ak.,CA.,M.SA yang telah memberikan dukungan doa dan semangat, drg. Fadel Reza Rafsan Hasmi dengan Istri Nur Khadijah Samsul S.KG, serta kepada seluruh keluarga besar atas kasih sayang dan dukungan serta doa tulus sehingga penulis dapat menyelesaikan setiap tahap proses pendidikan ini dengan baik.

Tak terhingga ungkapan terimakasih kepada suami tercinta dr. Muhammad Haekal Hasmi, Sp.OG bersama putra-putri kami, Hana Khalilah Khaerunnisa Haekal dan Muhammad Hanan Diyari Haekal yang telah menjadi penyemangat. Terima kasih kasih untuk dukungan

semangat, pengorbanan, pengertian, doa yang tulus dan kesabaran dalam mengiringi penulis menjalani pendidikan ini.

Penulis menyampaikan permohonan maaf sebesar-besarnya kepada semua pihak terutama kepada semua guru-guru kami dan teman-teman residen selama penulis menjalani masa pendidikan. Penulis berharap karya akhir ini dapat memberi sumbangan bagi perkembangan ilmu pengetahuan terutama di bidang Ilmu Patologi Klinik di masa yang akan datang. Semoga Tuhan Yang Maha Esa senantiasa menyertai setiap langkah pengabdian kita. Aamiin.

Makassar, Oktober 2020

Dessy Iriana

ABSTRAK

Dessy. Rasio Neutrofil Limfosit Dan Kadar Endotelin-1 Sebagai Penanda Prognostik Pada *Non ST-Elevation Myocardial Infarction* (dibimbing oleh Darmawaty ER dan Yuyun Widaningsih)

Risiko kerapuhan plak aterosklerosis menentukan progresivitas dari SKA. Proses inflamasi merupakan keadaan yang menyebabkan terjadinya disfungsi endotel dan trombus. Progresivitas aterosklerosis pada SKA belum diketahui dengan pasti, tetapi dapat diduga bahwa terdapat keterlibatan endotelin-1 (ET-1) yang memicu disfungsi endotel. Hitung leukosit dan berbagai subtipenya dapat digunakan sebagai penanda inflamasi pada penyakit kardiovaskuler. Studi ini bertujuan untuk menganalisis nilai RNL dan kadar ET-1 sebagai penanda prognostik pada NSTEMI. Penelitian ini merupakan penelitian kohort prospektif di Laboratorium Patologi Klinik Pusat Jantung Terpadu (PJT) RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar selama bulan April – September 2020. Tampilan klinis yang dinilai adalah komplikasi SKA dan mortalitas. Studi ini melibatkan 45 sampel pasien NSTEMI. Rata-rata nilai RNL sebesar 4,92 dengan rentang nilai 0,60-22,85. Rata - rata kadar ET-1 sebesar 2,38 pg/ml dengan rentang nilai 0,48-6,95 pg/ml. Komplikasi terbanyak adalah aritmia (22.2%). Terdapat perbedaan bermakna nilai RNL dan kadar ET-1 dengan dan tanpa komplikasi pada NSTEMI ($p < 0,05$). Nilai RNL ditemukan paling tinggi pada pasien dengan tiga komplikasi (10,78) dibandingkan dengan nilai RNL pada pasien tanpa komplikasi (3,663). Kadar ET-1 ditemukan lebih tinggi pada pasien dengan dua komplikasi (3,94) dibandingkan dengan kadar ET-1 pada pasien tanpa komplikasi (1,51). Subyek penelitian dibagi dalam dua kelompok berdasarkan tampilan klinis yaitu kelompok pasien yang meninggal ($n=2$) dan yang survive ($n=43$). Nilai RNL dan ET-1 yang signifikan lebih tinggi pada pasien yang meninggal dibanding dengan pasien yang survive ($p < 0,05$). Disimpulkan nilai RNL dan ET-1 dapat digunakan sebagai penanda prognostik komplikasi dan mortalitas pada pasien SKA.

Kata Kunci : Rasio Neutrofil Limfosit, Endotelin-1, SKA, NSTEMI

ABSTRACT

Dessy. Neutrophil Lymphocyte Ratio And Endothelin-1 Level As Prognostic Markers In Non ST-Elevation Myocardial Infarction (Supervised by Darmawaty ER and Yuyun Widaningsih)

Atherosclerotic plaque fragility determines ACS progression. Inflammatory process causes endothelial dysfunction and thrombus. Atherosclerosis progression determinant is not certain. Study showed endothelin-1 (ET-1) involvement which triggers endothelial dysfunction. The leukocyte count and its various subtypes can be used as a marker of inflammation in cardiovascular disease. This study aimed to analyze the levels of NLR and ET-1 as a prognostic markers of NSTEMI. This study is a prospective cohort study at the Heart Care Center Clinical Pathology Laboratory (PJT) Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar during April - September 2020. The clinical outcomes assessed were complications of ACS and mortality. This study involved 45 samples of NSTEMI patients. The average NLR value is 4.92 with a value range of 0.60-22.85. The average ET-1 level was 2.38 pg / ml with a value range of 0.48-6.95 pg / ml. Most complications were arrhythmias (22.2%). There was significant differences in NLR values and ET-1 levels with and without complications in NSTEMI ($p < 0.05$). The NLR value was found to be the highest in patients with three complications (10.78) compared to the NLR value in patients without complications (3.663). ET-1 levels were found to be higher in patients with two complications (3.94) compared with ET-1 levels in patients without complications (1.51). The study subjects were divided into two groups based on clinical outcomes, namely the group of patients who died ($n = 2$) and those who survived ($n = 43$). NLR and ET-1 values were significantly higher in patients who died than in patients who survived ($p < 0.05$). Conclusion, NLR and ET-1 values can be used as a prognostic markers of complications and mortality in ACS patients

Key Word : Neutrophil Lymphocyte Ratio, Endothelin-1, ACS, NSTEMI.

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	iii
PRAKATA	iv
ABSTRAK	x
<i>ABSTRACT</i>	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
BAB I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	5
C. Tujuan Penelitian	6
1. Tujuan Umum	6
2. Tujuan Khusus	6
D. Hipotesis Penelitian	6
E. Manfaat Penelitian	6
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	7
A. Sindrom Koroner Akut	7
1. Definisi	7
2. Epidemiologi	7
3. Faktor Risiko dan Etiologi	8
4. Patogenesis	10
5. Diagnosis	12
6. Komplikasi	14
B. <i>Non ST-Elevation Myocardial Infarction</i>	16
C. Endotelin-1	16

D. Endotelin-1 pada NSTEMI	20
E. Rasio Neutrofil Limfosit	23
F. Endotelin-1 dan Rasio Neutrofil Limfosit pada NSTEMI	28
BAB III. KERANGKA PENELITIAN	31
A. Kerangka Teori	31
B. Kerangka Konsep	32
BAB IV. METODE PENELITIAN	33
A. Desain Penelitian	33
B. Tempat dan Waktu Penelitian	33
C. Populasi Penelitian	33
D. Sampel dan Cara Pemilihan Sampel	33
E. Perkiraan Besar Sampel	34
F. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	34
G. Izin Penelitian dan Kelayakan Etik	35
H. Cara Kerja	35
I. Prosedur Pemeriksaan <i>Complete Blood Count</i>	41
J. Skema Alur Penelitian	45
K. Defenisi Operasional dan Kriteria Objektif	46
L. Metode Analisis	46
BAB V. HASIL DAN PEMBAHASAN	48
A. Hasil Penelitian	48
B. Pembahasan	57
C. Ringkasan Hasil Penelitian	67
BAB VI. SIMPULAN DAN SARAN	68
A. Simpulan	68
B. Saran	68
DAFTAR PUSTAKA	69
LAMPIRAN	82

DAFTAR TABEL

Nomor		Halaman
BAB IV		
1.	Komposisi & Konsentrasi larutan standar	38
BAB V		
1.	Karakteristik Subyek Penelitian	49
2.	Nilai RNL dan Kadar ET-1 Dengan dan Tanpa Komplikasi	50
3.	Korelasi Nilai RNL dan Kadar ET-1 terhadap Komplikasi	51
4.	Nilai RNL berdasarkan masing-masing komplikasi	52
5.	Kadar ET-1 berdasarkan masing-masing komplikasi	54
6.	Nilai RNL dan ET-1 berdasarkan <i>Outcome</i>	55
7.	Korelasi Nilai RNL dan ET-1 terhadap <i>Outcome</i>	56

DAFTAR GAMBAR

Nomor		Halaman
1	Proses pembentukan lesi aterosklerosis	10
2	Komponen sistem endotelin	17
3	Efek endotelin pada pembuluh darah	19
4	Peran potensial dari Endotelin-1 (ET-1) dan LDL teroksidasi (oxLDL) pada pengembangan dan perkembangan aterosklerosis	22
5	Disfungsi endotel dapat menyebabkan peningkatan RNL	27
6	Larutan Standar dan Pengenceran	37
7	Prinsip Tes ELISA	39

DAFTAR SINGKATAN

AHA	: <i>American Heart Association</i>
AV	: Atrioventrikel
ANC	: <i>Absolute Neutrophil Count</i>
CRP	: <i>C-Reactive Protein</i>
EKG	: Elektrokardiogram
ELISA	: <i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
ET-1	: <i>Endothelin-1</i>
ESRD	: <i>End Stage Renal Disease (ESRD)</i>
EDCF	: <i>Endothelium-derived constricting factor</i>
EDHF	: <i>Endothelium derived hiperpolarizing factor</i>
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
ICAM-1	: <i>Intracellular adhesion molecule-1</i>
IVUS	: <i>Intra Vascular Ultrasound</i>
IL-6	: Interleukin-6
IL-17	: Interleukin-17
IMA	: Infark Miokard Akut
LPS	: Lipopolisakarida
Manula	: Manusia Lanjut Usia
MHC	: <i>Major histocompatibility complex</i>
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
NSTEMI	: <i>Non ST Segmen Elevation Miocardial Infarction</i>
NO	: <i>Nitric oxide</i>
NK	: <i>Natural Killer</i>
PGI ₂	: <i>Prostacyclin</i>
PCI	: <i>Percutaneous Coronary Intervention</i>
Riskesdas	: Riset Kesehatan Dasar
RNL	: Rasio Neutrofil Limfosit
SKA	: Sindrom Koroner Akut

STEMI	: <i>Segmen ST Elevation Miocard Infark</i>
Th17	: <i>Limfosit T helper 17</i>
Th1	: <i>Limfosit T helper 1</i>
TNF- α	: <i>Tumor necrosing factor α</i>
TReg	: <i>T Regulator</i>
7-TM	: <i>Transmembran 7</i>
UA	: <i>Unstable Angina</i>
UAP	: <i>Unstable Angina Pectoris</i>
VSMC	: <i>Vascular smooth muscle cell</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Sindrom Koroner Akut (SKA) merupakan kegawatdaruratan kardiovaskuler yang membutuhkan penanganan segera yang menggambarkan spektrum penyakit arteri koroner yang sesuai dengan iskemia dan atau infark miokard akut (IMA) yang bersifat trombotik dengan manifestasi klinis berupa nyeri dada akibat ketidakseimbangan suplai dan kebutuhan oksigen yang dibutuhkan oleh miokardium. SKA dibedakan atas angina pectoris tidak stabil (*unstable angina pectoris (UAP)*), infark miokard dengan elevasi segmen ST / *ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI)* dan infark miokard dengan non elevasi segmen ST / *non ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI)* (Crea, 2013; Makki, 2015; PERKI, 2018).

American Heart Association (AHA) tahun 2016 melaporkan bahwa 15,5 juta orang dengan usia diatas ≥ 20 tahun di Amerika Serikat menderita penyakit jantung koroner, sementara prevalensi yang dilaporkan meningkat dengan bertambahnya usia baik untuk perempuan maupun laki-laki dan diperkirakan bahwa setiap 42 detik, seorang Amerika akan mengalami infark miokard (Mozaffarian *et al.*, 2016; Sanchis-Gomar *et al.*, 2016). Di Amerika Serikat, setiap tahunnya lebih dari 780.000 pasien datang dengan SKA dan lebih dari 70 % pasien tersebut merupakan NSTEMI dengan usia rata-rata adalah 68 tahun (kisaran interkuartil 56

hingga 79), dan dengan rasio laki-laki-perempuan sekitar 3:2 (Paxinos, 2012; Amsterdam *et al.*, 2014). Dibandingkan dengan STEMI, prevalensi NSTEMI dan UAP lebih tinggi, dan pasien-pasien biasanya berusia lebih lanjut serta memiliki lebih banyak komorbiditas. Mortalitas awal NSTEMI lebih rendah dibandingkan STEMI namun setelah enam bulan, mortalitas keduanya berimbang dan secara jangka panjang, mortalitas NSTEMI lebih tinggi dua kali lipat dibanding STEMI (Kurtul *et al.*, 2014; Aydin, 2019).

Data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018, mencatat angka kejadian penyakit jantung semakin meningkat dari tahun ke tahun. Setidaknya, 15 per 1000 orang atau sekitar 2.784.064 individu di Indonesia menderita penyakit jantung (Depkes RI., 2018). Insiden SKA di Makassar, berdasarkan penelitian Latif dkk tahun 2015 di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. Wahidin Sudirohusodo yaitu sebanyak 171 kasus dengan jumlah UAP sebanyak 59 kasus (34.4%), NSTEMI 48 kasus (27.9%) dan STEMI sebanyak 65 kasus (37.8%), dengan jumlah penderita lebih banyak pada laki-laki (74%) dibanding pada perempuan, dengan usia rata-rata diatas 60 tahun, sedangkan data rekam medis tahun 2019 jumlah kasus untuk pasien NSTEMI sendiri mengalami peningkatan yaitu sebesar 255 kasus dengan jumlah laki-laki (64%) masih lebih banyak dibanding perempuan (Latif *et al.*, 2018, Rekam Medik RSWS, 2019).

Etiologi SKA didasari oleh mekanisme terjadinya aterosklerosis dan berkembangnya plak aterosklerosis sampai timbul komplikasi dan kematian. Progresifitas aterosklerosis pada SKA belum diketahui dengan

pasti, tetapi dapat diduga bahwa terdapat keterlibatan endotelin-1 (ET-1) yang memicu disfungsi endotel. ET-1 merupakan vasokonstriktor endogen yang sangat kuat dalam menstimulasi kontraksi otot polos vaskuler dan otot jantung melalui interaksinya dengan reseptor endotelin pada permukaan sel otot polos (Amsterdam *et al.*, 2014).

Proses inflamasi merupakan keadaan yang menyebabkan terjadinya disfungsi endotel dan trombus. Rupturnya plak aterosklerosis dapat menyebabkan sumbatan total (STEMI) atau parsial (NSTEMI) hingga seseorang berisiko mengalami serangan jantung meskipun tidak ada keluhan sebelumnya (Ambrose, 2015). Risiko kerapuhan plak aterosklerosis menentukan progresivitas dari SKA. Berbagai upaya untuk menentukan kerapuhan plak aterosklerotik terus dikembangkan mulai dari angiografi koroner, *Intra Vascular Ultrasound* (IVUS) hingga *Magnetic Resonance Imaging* (MRI). Namun pemeriksaan tersebut memerlukan biaya yang tinggi dan bersifat invasif serta belum direkomendasikan sebagai upaya skrining rutin kejadian SKA mulai dari perkembangan plak sampai terjadinya ruptur plak yang dapat menyebabkan trombosis (He *et al.*, 2014)

Gagal jantung merupakan komplikasi IMA yang paling sering terjadi baik pada STEMI maupun NSTEMI, selain itu beberapa komplikasi lain yang tercatat antara lain syok kardiogenik, aritmia, atrial fibrilasi dan infark ventrikel kanan (Bajaj *et al.*, 2015). Pedoman dari *The National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) pada tahun 2010

menganjurkan penggunaan sistem skoring risiko dari *Global Registry of Acute Coronary Events* (GRACE) untuk menilai risiko mortalitas dalam 6 bulan. Insiden terjadinya gagal jantung ditunjukkan oleh GRACE pada >14.000 pasien IMA, dimana sebesar 14,7 % adalah NSTEMI (Bahit *et al.*, 2013).

Hitung leukosit dan berbagai subtipenya dapat digunakan sebagai penanda inflamasi pada penyakit kardiovaskuler. Hitung leukosit merupakan prediktor independen untuk kejadian kardiovaskuler dan mortalitas. Rasio neutrofil limfosit (RNL) telah muncul sebagai penanda risiko kejadian dan *outcome* kardiovaskuler pada pasien SKA dan merupakan prediktor yang lebih baik untuk kejadian kardiovaskuler dibandingkan dengan hitung leukosit (Moosazadeh *et al.*, 2019). Hitung neutrofil merupakan numerator (semakin tinggi hitung neutrofil dihubungkan dengan risiko kematian), sedangkan hitung limfosit merupakan denominator (semakin rendah hitung limfosit dihubungkan dengan peningkatan risiko kematian) (Arbel *et al.*, 2012; Azab *et al.*, 2014). Penelitian pada 681 pasien NSTEMI, menentukan nilai cut-off >3,62 merupakan prediktor yang kuat terhadap angka kematian di rumah sakit dengan sensitifitas 84,2 % dan spesifisitas 66,3% (Avci *et al.*, 2020).

Prediktor yang berhubungan langsung dengan penanda stres miokardium salah satunya adalah ET-1 yang memainkan peran dalam vasokonstriksi dan aktivasi *reactive oxygen species* (ROS) serta *ventricle remodeling* (Wang *et al.*, 2017). Penelitian terkait ET-1 melaporkan bahwa

pada 108 pasien dengan IMA yang di observasi selama tiga tahun, menyimpulkan bahwa kadar ET-1 >3.77 pg/mL berhubungan dengan peningkatan risiko perawatan berulang dan kematian (Stanojević *et al.*, 2018).

Banyaknya studi yang mengemukakan nilai RNL sebagai prognosis SKA disebabkan oleh karena pemeriksaan RNL dapat dinilai berdasarkan pemeriksaan darah rutin yang mudah dan murah dilakukan dalam setiap pemeriksaan darah. Akan tetapi penelitian yang menghubungkan parameter disfungsi endotel yaitu ET-1 dengan penanda inflamasi yaitu RNL sepengetahuan penulis hingga saat ini masih dalam tahap penelitian berkelanjutan dan terus dikembangkan dan masih belum ada di Indonesia khususnya di Makassar, maka ini menjadi landasan peneliti untuk melihat apakah ada korelasi antara RNL dan ET-1 sebagai penanda prognosis pada pasien IMA.

B. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut :

Bagaimana peran RNL dan ET-1 sebagai penanda komplikasi dan *outcome* yang mencerminkan prognosis pada pasien NSTEMI.

C. TUJUAN PENELITIAN

1. Tujuan Umum

Mengetahui peran RNL dan ET-1 sebagai penanda prognosis pada pasien NSTEMI.

2. Tujuan Khusus

- a. Diketahui nilai RNL dan kadar ET-1 berdasarkan dengan dan tanpa komplikasi.
- b. Diketuainya nilai RNL dan kadar ET-1 berdasarkan masing-masing komplikasi.
- c. Diketuainya nilai RNL dan kadar ET-1 berdasarkan *Outcome*.

D. HIPOTESIS PENELITIAN

1. Pasien dengan komplikasi memiliki nilai RNL dan kadar ET-1 yang lebih tinggi dibandingkan pasien tanpa komplikasi.
2. Pasien yang meninggal memiliki nilai RNL dan kadar ET-1 yang lebih tinggi dibandingkan pasien yang *survive*.

E. MANFAAT PENELITIAN

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan parameter alternatif dalam menilai prognosis pasien NSTEMI.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tambahan maupun sebagai bahan acuan untuk penelitian selanjutnya pada pasien NSTEMI.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. SINDROM KORONER AKUT

1. Definisi

Sindrom Koroner Akut (SKA) merupakan istilah yang mengacu pada penyakit dengan gejala klinis yang sesuai dengan iskemia miokardium akut. Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisis, elektrokardiogram (EKG) dan pemeriksaan marker jantung, SKA dibedakan atas angina pectoris tidak stabil (*unstable angina pectoris (UAP)*), infark miokard dengan elevasi segmen ST / *ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI)* dan infark miokard dengan non elevasi segmen ST / *non ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI)* (Trisnohadi *et al.*, 2014; PERKI, 2018).

2. Epidemiologi

Penyakit kardiovaskuler merupakan salah satu masalah kesehatan utama di dunia. *World Health Organization (WHO)* mencatat sebanyak 32,4 juta kasus infark miokard dan stroke terjadi di seluruh dunia, dengan insidensi sekitar 102 per 100.000 penduduk, sehingga IMA masih menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas di dunia (WHO, 2016).

Usia rata-rata penderita IMA di Amerika Serikat sekitar 68 tahun dengan rasio laki-laki lebih besar dibanding perempuan yaitu 3:2.

Diperkirakan setiap tahun lebih dari 780.000 orang akan mengalami IMA di Amerika Serikat dengan 70% dari jumlah tersebut merupakan pasien NSTEMI (Basit H, 2019).

Hasil data dari Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (PUSDATIN) mencatat prevalensi penyakit jantung koroner berdasarkan diagnosis dokter di Indonesia sebesar 0,5 % atau diperkirakan sekitar 883.447 orang. Provinsi Jawa Barat menempati posisi daerah dengan jumlah terbanyak yaitu 160.812 orang dan Provinsi Maluku Utara memiliki jumlah penderita paling sedikit dengan jumlah 1.436 orang. Sedangkan untuk daerah Sulawesi-Selatan tercatat sebanyak 34.434 orang penderita (Kemenkes, 2013). Tahun 2018, prevalensi penyakit jantung koroner di Indonesia tercatat naik menjadi 1,5% (Depkes RI, 2018).

3. Faktor Risiko dan Etiologi

Framingham Heart Study (FHS) mengatakan bahwa SKA bukanlah penyakit yang diderita oleh manusia lanjut usia (Manula) namun terdapat beberapa faktor risiko yang mendasarinya. Serangkaian faktor risiko yang berhubungan dengan aterosklerosis dan risiko terjadinya SKA dibagi menjadi dua yaitu yang dapat dimodifikasi (misalnya hiperlipidemia, hipertensi, diabetes dan sindrom metabolik) dan faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi (misalnya jenis kelamin dan usia) (Hamm *et al.*,2014). Berdasarkan data penelitian, faktor risiko SKA yang ikut berperan menyebabkan kematian adalah hipertensi (13% dari kematian global),

merokok (9%), diabetes melitus (6%), rendahnya aktivitas fisik (6%), dan obesitas (5%) (Bhat *et al.*, 2013).

Risiko SKA akan meningkat seiring dengan bertambahnya usia, sehingga usia merupakan prediktor independen yang paling kuat. Perbandingan antara laki-laki dan perempuan menunjukkan bahwa untuk wanita premenopause risiko sama dengan pria yang sekitar 10 tahun lebih muda. Riwayat keluarga juga merupakan faktor risiko independen yang signifikan untuk perkembangan penyakit jantung koroner. Sifat genetik berkontribusi pada fenotipe risiko, termasuk yang terkait dengan hiperlipidemia dan hipertensi (Hamm *et al.*,2014).

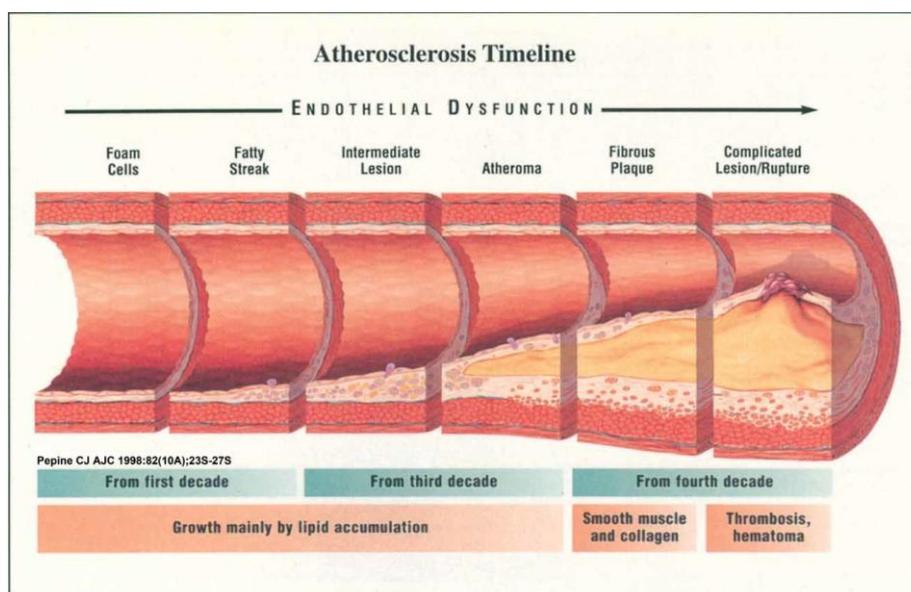
Pasien dengan DM tipe 2 memiliki risiko kematian akibat penyakit kardiovaskular sebesar dua sampai enam kali lipat lebih tinggi dibandingkan dengan mereka yang tidak menderita diabetes. Pada hipertensi, menurunkan tekanan darah sangat penting dalam pencegahan utama penyakit kardiovaskular termasuk terjadinya SKA. Penelitian lain menunjukkan bahwa meningkatnya *low density lipoprotein* (LDL) dan *very low density lipoprotein* (VLDL) berhubungan dengan aterogenesis dan menurunkan kolesterol total dan LDL berhubungan dengan menurunnya aterogenesis (Hamm *et al.*,2014).

Faktor risiko lain seperti inflamasi sistemik mempercepat aterogenesis dan komplikasi akutnya. Selain itu serangkaian faktor lingkungan dipengaruhi oleh gaya hidup seperti termasuk diet lemak

tinggi, rendah antioksidan, merokok, kurang olahraga dan obesitas (Hamm *et al.*,2014).

4. Patogenesis

Mekanisme terjadinya SKA disebabkan karena proses pengurangan pasokan oksigen akut atau subakut dari miokard, yang dipicu oleh adanya robekan plak aterosklerosis dan berkaitan dengan adanya proses inflamasi, trombosis, vasokonstriksi dan mikroembolisasi. Aterosklerosis koroner merupakan kondisi yang mendasari terjadinya SKA dengan mekanisme pembentukan dan ketidakstabilan plak aterosklerosis (Ambrose, 2015).



Gambar 1 : Proses pembentukan lesi aterosklerosis (Della Rocca, D. G., & Pepine, C. J. 2010).

Proses terjadinya lesi aterosklerosis (Gambar 1) dimulai dari akumulasi lipoprotein pada dinding pembuluh darah terutama LDL dengan kandungan kolesterol tinggi, diikuti oleh modifikasi lipoprotein

pada lesi melalui proses oksidasi. Setelah monosit melekat pada sel endotel, monosit akan beremigrasi melewati taut antar sel endotel masuk ke dalam tunika intima dan mengalami transformasi menjadi makrofag setelah dirangsang oleh kemokin. Makrofag mencerna lipoprotein LDL yang teroksidasi membentuk sel busa (Xu *et al.*, 2013). Sel-sel busa menumpuk di dalam lapisan intima yang kaya proteoglikan, dan ketika beberapa lapisan sel busa telah terbentuk, maka dipermukaan intima arteri akan terlihat lapisan kuning *fatty streak*. Lesi sel busa dengan dasar kumpulan lipid ekstraseluler disebut lesi intermediet, kadang-kadang disebut sebagai penebalan intima patologis, karena mewakili hubungan historis kontroversial antara *fatty streaks* yang tidak berbahaya dan luas dengan lesi lokal yang bermakna secara klinis (Bentzon., 2011; Nakagawa and Nakashima., 2018).

Langkah penting yang mengubah lesi prekursor reversibel (sel busa dan lesi intermediet) menjadi fibroateroma lanjutan yang irreversibel adalah konversi kumpulan lipid yang terisolasi menjadi satu atau lebih inti kaya lipid yang konfluen (sinonim disebut inti nekrotik, atau inti ateroma). Potongan jaringan yang memisahkan inti kaya lipid dari darah disebut fibrous cap. Fibrous cap awalnya terdiri dari lapisan intima yang kaya akan proteoglikan, kemudian akan terpisah dari tunika media yang didasari oleh inti kaya lipid yang sedang berkembang. Jaringan intima asli diganti secara bertahap dan diperluas oleh jaringan fibrotik kaya kolagen, yang akhirnya tumbuh menjadi komponen yang dominan secara kuantitatif

dalam plak tahap lanjut (Bentzon *et al.*, 2014). *Complicated plaque* apabila disertai adanya trombus dengan atau tanpa obstruksi, lalu selanjutnya dibagi lagi menjadi plak dengan ruptur dan plak tanpa ruptur. Ruptur plak akan menyebabkan trombus yang berhubungan langsung dengan inti kaya lipid yang sangat trombogenik dari suatu fibroateroma melalui ruptur dari *fibrous cap* (Della Rocca, 2010; Bentzon *et al.*, 2014).

5. Diagnosis

Informasi yang diperoleh dari anamnesis, pemeriksaan fisik, EKG, tes marker jantung, dan foto thoraks maka diagnosis awal pasien dengan keluhan nyeri dada dapat dikelompokkan sebagai berikut: non kardiak, angina stabil, kemungkinan SKA, dan definitif SKA (PERKI, 2018).

Langkah pertama dalam pengelolaan SKA ialah penetapan diagnosis pasti. Untuk penegakan diagnosis pasti SKA diperlukan anamnesis dan pemeriksaan fisik yang lengkap serta pemeriksaan penunjang dengan tahapan sebagai berikut:

a. Manifestasi Klinis

Keluhan pasien dengan iskemia miokard dapat berupa nyeri dada tipikal atau atipikal. Keluhan angina tipikal berupa rasa tertekan/berat daerah retrosternal, menjalar ke lengan kiri, leher, rahang, area interskapular, bahu, atau epigastrium. Keluhan ini dapat berlangsung intermitten/beberapa menit atau persisten (>20 menit). Keluhan angina tipikal sering disertai keluhan penyerta seperti mual/muntah, nyeri abdominal, sesak napas dan sinkop. Presentasi angina atipikal yang

sering dijumpai antara lain nyeri di daerah penjalaran angina tipikal, rasa gangguan pencernaan (indigestion), sesak napas yang tidak dapat diterangkan, atau rasa lemah mendadak yang sulit diuraikan (Hamm *et al.*, 2014; PERKI, 2018).

b. Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan fisis pasien IMA dapat tampak cemas, gelisah, keringat dingin, takikardi atau bradikardi, aritmia dan juga dapat ditemukan tanda-tanda kegagalan jantung. Ditemukannya tanda-tanda regurgitasi katup mitral akut, hipotensi, diaphoresis, ronkhi basah halus atau edema paru meningkatkan kecurigaan terhadap SKA (PERKI, 2018).

c. Elektrokardiogram

Pasien dengan keluhan nyeri dada atau keluhan lain yang mengarah kepada iskemia harus menjalani pemeriksaan EKG 12 sadapan sesegera mungkin sesampainya di ruang gawat darurat. Sedapat mungkin, rekaman EKG dibuat dalam 10 menit sejak kedatangan pasien di ruang gawat darurat. Pemeriksaan EKG sebaiknya diulang setiap keluhan angina timbul kembali (Amsterdam *et al.*, 2014; PERKI, 2018).

d. Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan troponin yang spesifik untuk jantung ada dua jenis, yaitu troponin T dan troponin I. Protein ini meningkat setelah 2 jam bila ada infark miokard dan mencapai puncak dalam 10-24 jam. Troponin T kembali normal setelah 5-14 hari, sedangkan troponin I setelah 5-10 hari (Smith *et al.*, 2015; PERKI, 2018;).

e. Pemeriksaan Penunjang Lainnya

Foto polos dada harus dilakukan di instalasi rawat darurat dengan tujuan membuat diagnosis banding, identifikasi komplikasi dan penyakit penyerta. Pemeriksaan Jantung Non – Invasif seperti Ekokardiografi yang merupakan modalitas pemeriksaan yang bersifat non invasif, pemeriksaan ini dapat menunjukkan daerah yang mengalami infark. Pemeriksaan ekokardiografi transtorakal saat istirahat dapat memberikan gambaran fungsi ventrikel kiri secara umum dan berguna untuk menentukan diagnosis banding (PERKI, 2018).

Pemeriksaan invasif menentukan anatomi koroner yaitu angiografi koroner merupakan pemeriksaan baku emas untuk mendiagnosis penyakit arteri koroner. Pemeriksaan ini memperlihatkan adanya penyempitan dan sumbatan arteri koroner, morfologi dan beratnya lesi stenosis (PERKI, 2018).

6. Komplikasi

Gagal jantung merupakan komplikasi paling sering dari STEMI/NSTEMI didefinisikan sebagai sindrom klinis akibat ketidakmampuan jantung memompakan darah secukupnya dalam memenuhi kebutuhan sirkulasi tubuh sementara tekanan pengisian kedalam jantung masih tetap memadai kondisi ini berhubungan dengan tanda-tanda kongesti paru maupun sistemik (Bajaj, 2015). Gagal jantung juga dapat terjadi sebagai konsekuensi dari aritmia yang berkelanjutan atau sebagai komplikasi mekanis (PERKI, 2018; AHA, 2015). *Global*

Registry of Acute Coronary Events (GRACE) melaporkan angka kejadian gagal jantung diantara >14.000 pasien SKA yaitu sebanyak 15,6% pada pasien STEMI dan 14,7% pada pasien NSTEMI namun pada pasien UA didapatkan persentase 50% lebih rendah (Bahit *et al.*, 2013).

Aritmia dan gangguan konduksi sering ditemukan dalam beberapa jam pertama setelah infark miokard. Monitor jantung yang dipasang dalam 1 sampai 5 hari sejak infark miokard akut melaporkan insidensi fibrilasi atrium awitan baru sebesar 28%, yang tidak berlanjut sebesar 13%, blok Atrioventrikel (AV) derajat tinggi sebesar 10% (≤ 30 detak per menit selama ≥ 8 detik), sinus bradikardi sebesar 7% (≤ 30 detak per menit selama ≥ 8 detik), henti sinus sebesar 5% (≥ 5 detik), VT berkelanjutan sebesar 3% dan VF sebesar 3% (ESC, 2011).

Syok kardiogenik biasanya dikaitkan dengan kerusakan ventrikel kiri luas, namun juga dapat terjadi pada infark ventrikel kanan. Baik mortalitas jangka pendek maupun jangka panjang tampaknya berkaitan dengan disfungsi sistolik ventrikel kiri awal dan beratnya regurgitasi mitral. Adanya disfungsi ventrikel kanan pada ekokardiografi awal juga merupakan prediktor penting prognosis yang buruk, terutama dalam kasus disfungsi gabungan ventrikel kiri dan kanan. Indeks volume sekuncup awal dan followup serta follow-up stroke work index merupakan prediktor hemodinamik paling kuat untuk mortalitas 30 hari pada pasien dengan syok kardiogenik dan lebih berguna daripada variabel hemodinamik lainnya (PERKI, 2018).

B. NON ST-ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION

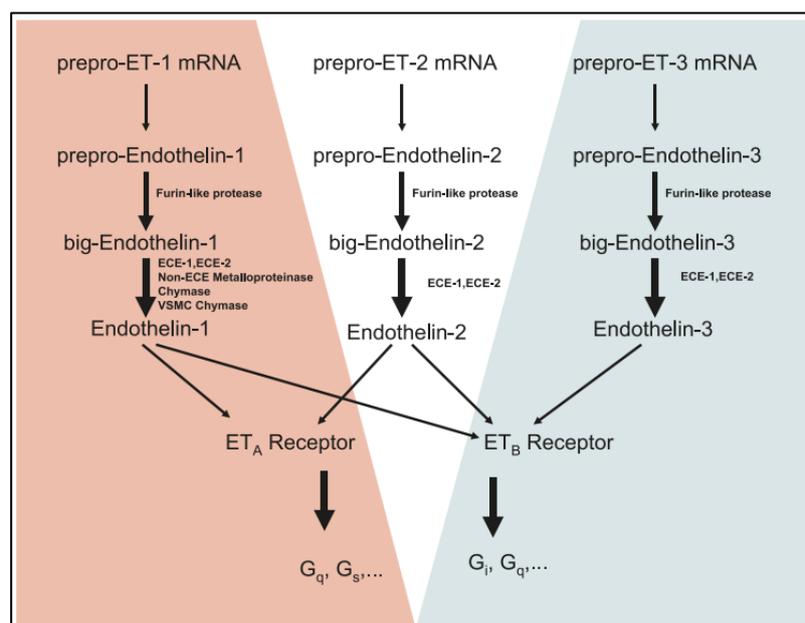
Non ST-Elevation Myocardial Infarction merupakan keadaan akibat ketidakseimbangan antara suplai dan kebutuhan oksigen miokard. Mekanisme yang paling sering terlibat dalam ketidakseimbangan adalah menyempitnya arteri koroner akibat trombus yang sifatnya non-oklusif. Berdasarkan spektrum SKA, NSTEMI didefinisikan sebagai rasa tidak nyaman pada dada atau dikenal sebagai angina dengan gambaran EKG berupa depresi segmen ST atau inversi gelombang T prominen dengan marker jantung yang positif (Kumar, 2009; Anderson *et al.*, 2017).

Prevalensi NSTEMI dan UAP lebih tinggi dibandingkan STEMI, pasien biasanya berusia lebih lanjut dan memiliki lebih banyak komorbiditas. Mortalitas awal NSTEMI lebih rendah dibandingkan STEMI namun setelah 6 bulan, mortalitas keduanya berimbang dan secara jangka panjang, mortalitas NSTEMI lebih tinggi. Strategi awal dalam penatalaksanaan pasien dengan NSTEMI dan UAP adalah perawatan dalam *Coronary Care Units*, mengurangi iskemia yang sedang terjadi beserta gejala yang dialami, serta mengawasi EKG, serta marker jantung (PERKI, 2018).

C. ENDOTELIN-1

Fungsi utama endotel adalah mengatur tonus pembuluh darah, mengatur adhesi leukosit dan inflamasi, dan mempertahankan keseimbangan antara trombosis dan fibrinolisis. Fungsi endotel ini dilakukan oleh substansi-substansi khusus yang dikelompokkan dalam

dua golongan besar yaitu *Endothelium Derived Relaxing Factors (EDRFs)* yaitu *Nitric Oxide (NO)*, prostasiklin dan *Endothelium Derived Contracting Factors (EDCFs)* yaitu Endotelin-1 (ET-1), trombosan A2 (TXA2), prostaglandin H2 (PGH2), dan angiotensin II. Endotelin pertama kali diisolasi oleh Yanagisawa dkk pada tahun 1988 sebagai substansi vasokonstriksi yang diisolasi dari jaringan aorta. Hingga kini terdapat tiga isoform endotelin (Gambar 2) yang diproduksi pada manusia yaitu Endotelin-1 (ET-1), endothelin-2 (ET-2), dan endothelin-3 (ET-3) yang masing-masing mengandung 21 asam amino. Ketiganya diproduksi oleh berbagai jenis sel dan berasal dari gen yang berbeda. Dari jumlah tersebut, ET-1 sampai saat ini yang telah dipelajari paling ekstensif, sedangkan peran ET-2 dan ET-3 belum dipahami secara jelas (Ibrahim *et al.*, 2018)

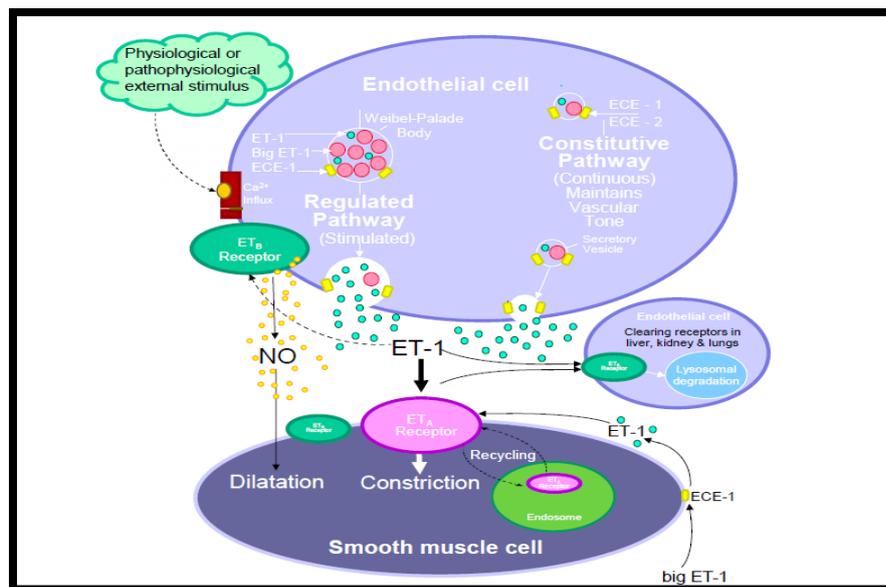


Gambar 2. Komponen sistem endotelin (Barton, 2019).

Endotelin-1 merupakan sebuah peptida yang dihasilkan oleh sel endotel pembuluh darah dan sel otot polos pembuluh darah, selain itu ET-1 juga di produksi di susunan saraf pusat (SSP), ginjal dan hipofisis anterior yang memiliki kemampuan sebagai vasokonstriktor yang kuat (Agapitov, 2002). Endotelin-1 berasal dari prekursor 203 asam amino yang dikenal sebagai prepro-Endotelin-1 (prepro-ET-1). Prepro-Endotelin-1 terbentuk mengikuti transkripsi dan translasi dari mRNA prepro-Endotelin-1 yang selanjutnya akan dipecah oleh enzim endopeptidase membentuk molekul pro-Endotelin-1 (pro-ET-1) yang mengandung 38-39 asam amino lalu selanjutnya dipecah oleh furin seperti protease untuk menghasilkan Big-Endotelin-1 (Big-ET-1), selanjutnya dengan bantuan *endothelin-converting-enzymes* (ECE) dan beberapa enzim lainnya akan membentuk ET-1 yang matur dengan 21 asam amino (Gambar3). Hasil sekresi ET-1 sebagian besar (75%) akan bekerja di sel otot polos pembuluh darah. ET-1 akan menempel pada reseptor khusus sehingga menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah. ET-1 juga memiliki sifat inotropik, kemotaktik dan mitogenik (Agapitov, 2002; Davenport *et al.*, 2016; Barton M, 2019)

Endotelin-1 memiliki dua reseptor yaitu reseptor ET_A dan ET_B. Reseptor ET_A terutama diekspresi oleh sel-sel otot polos dimana reseptor ini terutama mengikat ET-1 dan bekerja sebagai mediator vasokonstriksi. Reseptor ET_B memiliki afinitas yang sama untuk ketiga endotelin. Reseptor ET_B ini terdapat dalam permukaan lumen sel-sel endotel

vaskular, dan bekerja meningkatkan pelepasan vasodilator (NO dan prostasiklin) yang berasal dari endotel, hal ini menjelaskan mengapa endotelin memiliki efek vasodilatasi sesaat dan juga ET_B terdapat dalam jumlah lebih sedikit pada sel-sel otot polos, dimana kerja reseptor ini sebagai mediator vasokonstriksi (Gambar 3) (Barton M, 2019).



Gambar 3. Efek Endotelin Pada Pembuluh Darah (Idris-Khodja *et al.*, 2019)

Mekanisme regulasi endotelin di dalam endotel masih belum diketahui secara pasti. Mengingat ET-1 tidak memiliki kelenjar sekresi sebagai deposit, para ahli semula menganggap endotelin sebagai suatu hormon sirkulasi yang dilepaskan langsung oleh sel endotel ke dalam lumen pembuluh darah dan berfungsi lokal di sekitar tempat produksinya. Pendapat ini masih kontroversi karena dalam kenyataannya kadar endotelin yang dapat terdeteksi dalam sirkulasi sistemik sangat rendah. Kadarnya dianggap tidak cukup kuat untuk dapat menimbulkan efek pada

pembuluh darah. Endotelin juga lebih banyak dilepaskan ke dalam otot polos pembuluh darah daripada ke dalam lumen. Hal ini lebih menunjukkan bahwa endotelin merupakan suatu peptida yang diperlukan dalam regulasi lokal daripada sebagai hormon sirkulasi.

Stimulus penting terhadap pelepasan endotelin adalah hipoksia, iskemia, dan *shear stress* yang menginduksi transkripsi messenger RNA prepro-ET-1. Selain rangsangan fisik produksi endotelin juga dipengaruhi oleh hormon vasopressor seperti epinefrin, angiotensin II, dan arginin vasopressin, *transforming growth factor β* (TGF β), trombin, interleukin-1. Sedangkan prostasiklin, NO, dan *atrial natriuretic peptidase (ANP)* menghambat sekresi endotelin (Haque, 2013).

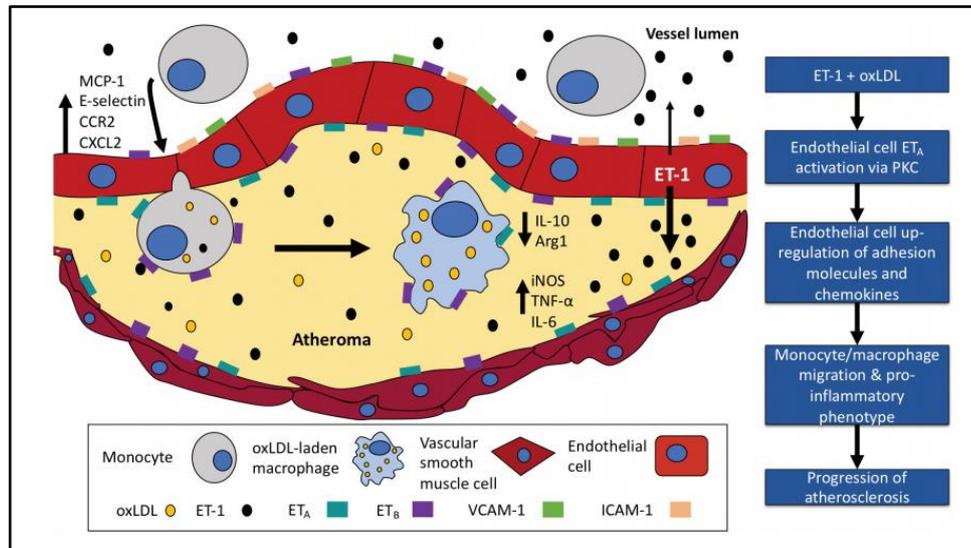
D. ENDOTELIN-1 PADA NSTEMI

Kejadian SKA merupakan ketidakseimbangan antara suplai dan kebutuhan oksigen yang disebabkan oleh obstruksi akibat plak maupun proses inflamasi. Dikaitkan dengan hal ini, bahwa ET-1 diproduksi oleh berbagai jenis sel, termasuk sel endotel, sel otot polos, dan fibroblast kardiomyosit. Dalam hal ini, upregulasi gen ET-1 mungkin terjadi sebagai akibat respons terhadap angiotensin II, inflamasi dan iskemia. ET-1 bukan hanya berpengaruh terhadap endotel dan miosit melainkan juga merangsang ekspresi gen janin, sintesis protein dan pertumbuhan (Maguire, 2001; Hanson, 2005).

Endotelin-1 dapat mewakili target terapi baru untuk pengobatan dan pencegahan aterosklerosis terutama melalui interaksinya dengan

makrofag berdasarkan beberapa hasil penelitian. Seperti diketahui bahwa ET-1 merupakan vasokonstriktor endogen yang paling kuat yang diproduksi terutama oleh endotel pembuluh darah. Ini telah terlibat dalam disfungsi endotel, peradangan, dan remodeling pembuluh darah. ET-1 melalui reseptor ET_A dianggap paling penting dalam penyakit kardiovaskular, seperti hipertensi, penyakit ginjal kronis, dan aterosklerosis (Sutton, 2019).

Berdasarkan teori, ternyata kombinasi ET-1 dan LDL teroksidasi (oxLDL) akan menyebabkan terjadinya migrasi makrofag. Hal ini akan menyebabkan terjadinya peningkatan interleukin-6 (IL6), Tumor necrosis factor alpha ($TNF\alpha$), dan menyebabkan *nitric oxide synthase* terinduksi (iNOS) dan serta penurunan regulasi dari interleukin-10 (IL10) dan mannose reseptor. Temuan ini sejalan dengan beberapa penelitian sebelumnya. Eksperimen lebih lanjut menunjukkan bahwa semua efek inflamasi ET-1 dan LDL teroksidasi (oxLDL) pada sel endotel bergantung pada reseptor ET_A yang tidak diblokir dan pensinyalan protein kinase C (PKC) fungsional (Gambar 4) (Sutton G., 2019).



Gambar 4. Peran potensial dari Endotelin-1 (ET-1) dan LDL teroksidasi (oxLDL) pada pengembangan dan perkembangan aterosklerosis. (Sutton G., 2019)

Kadar ET-1 yang beredar berkorelasi dengan tingkat keparahan gangguan hemodinamik. ET-1 berkontribusi terhadap peningkatan akut dan kronis dalam resistensi pembuluh darah, remodeling ventrikel dan vaskular, peradangan dan aritmogenesis pada keadaan gagal jantung. Kadar jaringan endotelin meningkat pada yang gagal hati manusia. Studi juga menunjukkan bahwa peningkatan endotelin dapat digunakan sebagai prediktor independen untuk survival penyakit jantung. Kemungkinan ada interaksi antara sistem ET dan sistem neurohormonal, karena aktivasi satu sistem tampaknya meningkat pada keadaan yang lain. ET-1 tampaknya memberikan efek diferensial pada miokardium orang normal dibandingkan dengan gagal jantung (Haque, 2013).

E. RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT

1. Leukosit

Leukosit memainkan peran yang sangat penting dalam respon imunologis terhadap proses inflamasi dan infeksi. Inflamasi adalah komponen kunci penyakit aterosklerotik vaskular dan konsekuensi klinisnya memicu kembali pada teori potensi hubungan antara jumlah WBC. dan risiko penyakit kardiovaskular (Diehl *et al.*, 2012).

Leukosit sebagai salah satu mediator inflamasi dapat menjadi prediktor dan indikator prognosis setelah kejadian iskemik dan infark miokard. Peningkatan leukosit dapat menjadi penentu independen kematian jangka panjang bagi pasien infark miokard dengan STEMI dan NSTEMI. Jumlah leukosit yang tinggi berkaitan erat dengan luas infark yang terjadi, gangguan fungsi ventrikel kiri dan kematian setelah IMA (Rohani *et al.*, 2011). Leukosit merupakan salah satu komponen inflamasi dan peningkatan jumlah leukosit dapat digunakan untuk memprediksi kemungkinan meninggalnya pasien akibat penyakit jantung koroner (Dharma., 2015). Hal ini berarti jumlah leukosit dapat dijadikan pemeriksaan untuk menilai progresivitas penyakit SKA meskipun tidak dapat dijadikan landasan penegakan diagnosis. Hitung leukosit dan berbagai subtipe nya dapat digunakan sebagai penanda inflamasi pada penyakit kardiovaskuler. Hitung leukosit merupakan prediktor independen untuk kejadian kardiovaskuler dan mortalitas (Arbel *et al.*, 2012).

2. Neutrofil

Neutrofil dengan cepat dilepaskan ke sirkulasi pada stres akut seperti trauma atau IMA. Dalam kondisi normal, neutrofil diproduksi di sumsum tulang oleh granulopoiesis, dan hanya sebagian kecil dari total kumpulan neutrofil sumsum tulang dilepaskan ke dalam sirkulasi. Kumpulan penyimpanan besar neutrofil dewasa di sumsum tulang, disebut cadangan sumsum tulang, dapat dengan cepat dimobilisasi selama stres akut. Neutrofil juga dianggap sebagai ciri khas peradangan, yang terkait erat dalam pembentukan dan pecahnya plak aterosklerotik (Meissner J *et al.*, 2011; Shah *et al.*, 2014).

Neutrofil merupakan mekanisme pertahanan tubuh pertama apabila ada jaringan tubuh yang rusak atau ada benda asing masuk dalam tubuh. Fungsi sel-sel ini berkaitan erat dengan pengaktifan antibodi (immunoglobulin) dan sistem komplemen. Interaksi sistem-sistem ini dengan neutrofil meningkatkan kemampuan sel ini untuk melakukan fagositosis dan menguraikan beragam partikel. Neutrofil mampu melakukan fagositosis dan mengeluarkan enzim mielinperoksidase ke lingkungan sekitarnya (Kruger *et al.*, 2015).

Neutrofil mempunyai peranan penting dalam proses aterosklerosis. Regulasi homeostasis neutrofil memengaruhi perkembangan aterosklerosis melalui perubahan pada hitung neutrofil terutama pada kondisi hiperlipidemia. Pelepasan arginase dan calprotectin oleh apoptosis neutrofil akan menekan proliferasi sel T. Aktivasi limfosit T

akan memperpanjang rentang usia neutrofil melalui sekresi interferon gamma (Karabinos, 2009 ; Rosales, 2018).

3. Limfosit

Dua puluh persen dari total jumlah leukosit manusia merupakan limfosit yang bertanggung jawab terhadap kontrol sistem imun adaptif. Berdasarkan fungsi dan penanda permukaannya, limfosit dibedakan menjadi dua kelas, yaitu limfosit B yang berperan dalam imunitas humoral, dan limfosit T yang berperan dalam imunitas selular. Adapun kedua kelas limfosit ini tidak dapat dibedakan secara morfologis. Limfosit B dapat dibedakan berdasarkan adanya imunoglobulin, *Major histocompatibility complex* (MHC) kelas II, serta reseptor C3b dan C3d pada permukaannya. Limfosit T dibedakan berdasarkan kemampuannya untuk membentuk rosette pada eritrosit domba melalui molekul CD2 dan juga ekspresi TCR pada permukaannya.¹ Selain kedua kelas tersebut terdapat sel limfoid yang bukan termasuk dalam limfosit B maupun limfosit T, yaitu sel NK atau yang sering disebut *large granular lymphocyte* (LGL) yang tergolong dalam *innate lymphoid cells* (ILC). Sel *Natural Killer* (NK) memiliki fungsi sebagai imunitas bawaan terhadap virus dan bakteri intraseluler (LaRosa, 2008).

Jumlah limfosit yang rendah dikaitkan dengan kondisi buruk kardiovaskuler pada pasien dengan SKA dan gagal jantung kronis. Limfositopenia adalah keadaan yang ditemukan selama keadaan inflamasi kronis karena peningkatan apoptosis limfosit. Limfosit sebagai respon

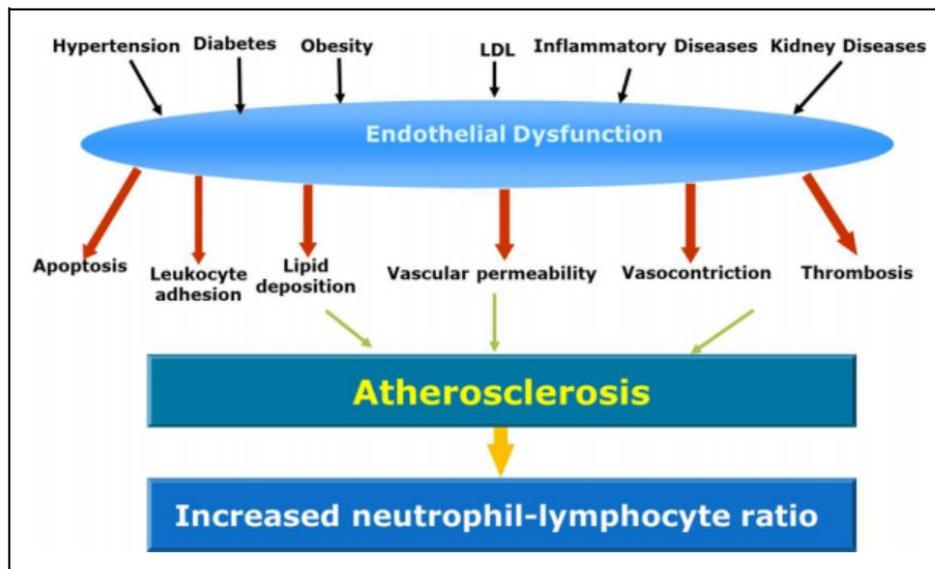
imun, mencegah neutrofil menyebabkan kerusakan pada reaksi peradangan. Jumlah limfosit menunjukkan penanda awal stres fisiologis dan peradangan sistemik. Rasio Neutrofil Limfosit adalah penanda peradangan sistemik yang memiliki nilai prediksi risiko kardiovaskuler seperti pada diabetes mellitus. Sindrom koroner akut dan penyakit radang. Rasio neutrofil limfosit adalah parameter inflamasi sistemik yang bisa memprediksi harapan hidup setelah tindakan *Percutaneous Coronary Intervention (PCI)* dan *Coronary Artery Bypass Grafting (CABG)* (Yilmaz *et al.*, 2013; Elizabeth *et al.*, 2019).

4. Rasio Neutrofil Limfosit

Peran peradangan dalam inisiasi dan perkembangan aterosklerosis koroner dijelaskan dengan baik. Peningkatan kadar penanda inflamasi telah ditemukan dalam kaitannya dengan keparahan aterosklerosis koroner dan prognosis pada sindrom koroner akut. RNL merupakan indikator respons inflamasi awal (Kurtul *et al.*, 2014; Chen *et al.* 2018).

Rasio neutrofil limfosit dihitung dengan membagi jumlah neutrofil dengan jumlah limfosit. Rasio ini merupakan penanda inflamasi yang mudah didapatkan dengan kemampuan prediksi pada kematian, infark miokard, dan risiko tinggi penyakit arteri koroner. Selain itu, banyak studi epidemiologi telah menyoroti bahwa peradangan kronis tingkat rendah, yang diukur dengan RNL, juga telah dikaitkan dengan faktor risiko seperti diabetes mellitus (DM), hipertensi, sindrom metabolik, obesitas,

hiperlipidemia, kebiasaan gaya hidup, dan disfungsi endotel (Gambar 5) (Suliman; 2010 ; Yilmaz *et al.*, 2015).



Gambar 5: Disfungsi endotel dapat menyebabkan peningkatan RNL (Balta S *et al.*, 2016)

Rasio neutrofil limfosit yang lebih tinggi, bahkan dalam kisaran jumlah WBC normal, telah dikaitkan dengan kejadian aterosklerotik (Horne BD *et al.*, 2005; Balta S *et al.*, 2015). RNL juga memiliki kepentingan prognosis pada penyakit kardiovaskular. Hubungan antara perkembangan aterosklerosis dan subtipe leukosit juga telah diteliti. RNL adalah penanda yang lebih akurat pada efek samping yang terjadi pada jantung dibandingkan jumlah leukosit diferensial. RNL yang tinggi adalah prediktor perkembangan aterosklerosis, serta merupakan prediktor mortalitas yang independen yang digunakan di rumah sakit selama 6 bulan pada pasien dengan SKA (Tamhane *et al.*, 2008; Akpek; 2012).

Rasio neutrofil limfosit merupakan parameter prognosis yang sederhana, murah, cepat, dan mudah. RNL merupakan penanda inflamasi penting yang dapat berperan dalam diagnosis NSTEMI. Jika didukung oleh studi prospektif skala besar lebih lanjut, peningkatan RNL mungkin berguna sebagai alat diagnostik yang lebih cepat selain (atau bersama-sama dengan) biomarker lain seperti troponin (Korkmaz *et al.*, 2015)

Rasio neutrofil limfosit merupakan prediktor yang lebih baik untuk kejadian kardiovaskuler dibandingkan dengan hitung leukosit atau hitung neutrofil. Hal ini disebabkan RNL lebih stabil jika dibandingkan dengan parameter leukosit saja yang dapat berubah oleh kondisi sederhana seperti dehidrasi, overhidrasi, atau spesimen darah yang mengalami dilusi (Azab *et al.*, 2014; Lee, 2018).

F. ENDOTELIN-1 DAN RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT PADA NSTEMI

Leukosit yang sangat tinggi dikaitkan dengan gangguan vasodilatasi endotelium. Namun, pengaruh jumlah leukosit ini pada ET-1 sebagai vasokonstriktor saat ini tidak diketahui. Hipotesis yang berkembang menyatakan bahwa orang dewasa dengan peningkatan leukosit menunjukkan peningkatan aktivitas ET-1 (Diehl *et al.*, 2012).

Gangguan fungsi sel endotel, khususnya disfungsi vasomotor, merupakan awal perkembangan aterosklerosis. Vasodilatasi endotel yang diperantarai oleh NO dan vasokonstriktor oleh ET-1 diakui sebagai fenotip endotel aterogenik yang terkait dengan peningkatan kardiovaskular dan risiko serebrovaskular. Peningkatan jumlah leukosit telah terbukti memiliki

korelasi terhadap vasodilatasi endotel pada populasi yang sehat ataupun yang sakit. Namun saat ini tidak diketahui apakah jumlah leukosit juga terkait dengan kelainan vasomotor endotel lainnya (Diehl *et al.*,2012).

Sindrom koroner akut merupakan kumpulan gejala klinis yang menggambarkan kondisi iskemik miokard akut. Nyeri dada merupakan gejala utama yang dijumpai serta dijadikan dasar diagnostik dan terapeutik awal, namun klasifikasi selanjutnya didasarkan pada gambaran EKG. Terdapat dua klasifikasi pasien SKA berdasarkan gambaran EKG yaitu infark miokard dengan NSTEMI/STEMI. Gambaran EKG pada NSTEMI biasanya disebabkan oleh penyempitan arteri koroner yang parsial dan sementara. Dikatakan NSTEMI bila dijumpai peningkatan marker jantung tanpa adanya gambaran ST elevasi pada EKG, apabila tidak didapati peningkatan enzim-enzim jantung kondisi ini disebut dengan UA dan diagnosis banding diluar jantung harus tetap dipikirkan (Hamm *et al.*, 2014).

Endotel pembuluh darah memproduksi substansi vasoaktif yang mempengaruhi tonus vaskuler. Vasodilator yang diproduksi oleh endotel termasuk NO, prostasiklin dan *endothelium derived hiperpolarizing factor* (EDHF) sedangkan ET-1 sebagai contoh dari substansi endotelium yang berfungsi sebagai vasokonstriktor. Substansi vasodilator dan vasokonstriktor senantiasa dalam keadaan hemostasis. Peningkatan vasokonstriktor seperti ET-1 yang cenderung mengalami peningkatan oleh beberapa faktor seperti trombin, angiotensin II, epinefrin, dan *shear stress*

aliran darah. Abnormal fungsi endotel dapat terjadi melalui 2 jalan yaitu dengan vasokonstriksi arteri koroner yang tak diinginkan atau tidak adanya substansi antitrombin. Substansi vasodilator juga tidak dapat bekerja karena endothelial yang rusak tidak dapat memproduksi dengan baik, sehingga lebih predominan substansi vasokonstriktor. Jika terjadi disfungsi endotel yang disebabkan oleh beberapa faktor risiko yang dipaparkan oleh *Framingham Heart Study* termasuk keadaan yang memicu pembentukan aterosklerosis (Lily, 2011).