

***RED BLOOD CELL DISTRIBUTION WIDTH (RDW) SEBAGAI  
PREDIKTOR MAJOR ADVERSE CARDIAC EVENTS (MACE)  
JANGKA MENENGAH PADA PENDERITA SINDROM KORONER  
AKUT***

*RED BLOOD CELL DISTRIBUTION WIDTH (RDW) AS A MEDIUM-  
TERM MAJOR ADVERSE CARDIAC EVENTS (MACE)  
PREDICTOR IN ACUTE CORONARY SYNDROME PATIENTS*

**HAFIZ IDUL FITRANUL**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)  
PROGRAM STUDI JANTUNG DAN PEMBULUH DARAH  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2023**

**RED BLOOD CELL DISTRIBUTION WIDTH (RDW) SEBAGAI  
PREDIKTOR MAJOR ADVERSE CARDIAC EVENTRS (MACE)  
JANGKA MENENGAH PADA PENDERITA SINDROM KORONER  
AKUT**

Tesis

sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar spesialis

Program Studi PPDS-1 Jantung dan Pembuluh Darah

Disusun dan diajukan oleh

HAFIZ IDUL FITRANUL

NIM C165181006

kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)  
PROGRAM STUDI JANTUNG DAN PEMBULUH DARAH  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2023**

## TESIS

RED BLOOD CELL DISTRIBUTION WIDTH (RDW) SEBAGAI  
PREDIKTOR MAJOR ADVERSE CARDIOAC EVENTS (MACE)  
JANGKA MENENGAH PADA PENDERITA SINDROM KORONER  
AKUT

HAFIZ IDUL FITRANUL

NIM C165181006

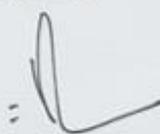
Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka penyelesaian studi PPDS 1 Ilmu Penyakit Jantung Dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 22 Desember 2022

dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

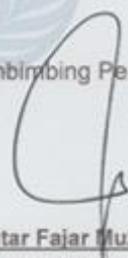
Menyetujui

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,

  
Prof. dr. Peter Kabo, PhD, SpFK, SpJP (K)

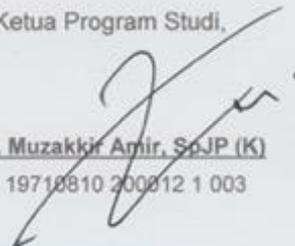
NIP. 19500329 197612 1 001

  
dr. Akhtar Fajar Muzakkir, SpJP (K)

NIP. 19820525 200812 1 003

Ketua Program Studi,

Dekan Fakultas Kedokteran,

  
Dr. dr. Muzakkir Amir, SpJP (K)

NIP. 19710810 200812 1 003

  
Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, SpPD-KGH, SpGK, FINASIM

NIP. 19680530 199603 2 001

**TESIS**  
**RED BLOOD CELL DISTRIBUTION WIDTH (RDW) SEBAGAI**  
**PREDIKTOR MAJOR ADVERSE CARDIOAC EVENTS (MACE)**  
**JANGKA MENENGAH PADA PENDERITA SINDROM KORONER**  
**AKUT**

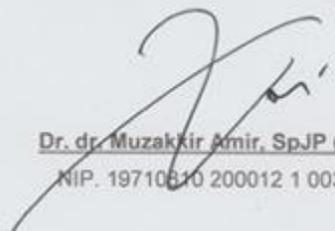
**HAFIZ IDUL FITRANUL**  
NIM C165181006

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka penyelesaian studi PPDS 1 Ilmu Penyakit Jantung Dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 22 Desember 2022 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan  
Menyetujui

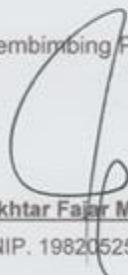
Pembimbing Utama,

  
Prof. dr. Peter Kabo, RbD, SpFK, SpJP (K)  
NIP. 19500329 197612 1 001

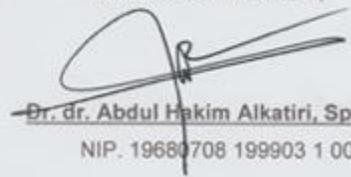
Ketua Program Studi,

  
Dr. dr. Muzakir Amir, SpJP (K)  
NIP. 19710810 200012 1 003

Pembimbing Pendamping,

  
dr. Akhtar Fajar Muzakkir, SpJP (K)  
NIP. 19820525 200812 1003

Ketua Departemen Kardiologi Dan  
Kedokteran Vaskular,

  
Dr. dr. Abdul Hakim Alkatiri, SpJP (K)  
NIP. 19680708 199903 1 002

**PERNYATAAN KEASLIAN**

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Hafiz Idul Fitranul  
NIM : C165181006  
Program Studi : Ilmu Jantung dan Pembuluh Darah  
Jenjang : Sp-1

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul

RED BLOOD CELL DISTRIBUTION WIDTH (RDW) SEBAGAI PREDIKTOR  
MAJOR ADVERSE CARDIAC EVENTS (MACE) JANGKA MENENGAH PADA  
PENDERITA SINDROM KORONER AKUT

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain dan bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan isi tesis ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 2 Maret 2023

Yang Menyatakan



(Hafiz Idul Fitranul)

## **PENETAPAN PANITIA PENGUJI**

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji pada  
Tanggal 22 Desember 2022

Panitia penguji Tesis berdasarkan SK Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin  
No.271/UN4.6.1/KEP/2023, Tanggal 5 Januari 2023

Ketua : Prof. dr. Peter Kabo, PhD, SpFK, SpJP (K)

Anggota : dr. Akhtar Fajar Muzakkir, Sp.JP(K)  
Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM

## UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur ke hadirat Allah SWT, Tuhan Yang Maha Esa, atas segala nikmat, berkah, dan lindungan-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan tesis ini sebagaimana mestinya. Penulisan tesis ini merupakan salah satu syarat dalam menyelesaikan pendidikan Spesialis pada Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Saya menyadari bahwa penulisan tesis ini masih jauh dari kesempurnaan baik isi maupun bahasanya, sehingga kritik dan saran yang membangun sangat saya harapkan demi perbaikan selanjutnya.

Dalam kesempatan ini penulis dengan tulus menyampaikan terima kasih kepada Prof. dr. Peter Kabo, PhD, SpFK, SpJP (K) sebagai Pembimbing I dan dr. Akhtar Fajar Muzakkir, SpJP (K) sebagai pembimbing II atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan penelitian ini, pelaksanaan sampai dengan penulisan tesis ini. Terima kasih juga penulis sampaikan kepada Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, MKM. sebagai pembimbing statistik yang telah memberikan arahan dan bimbingan dalam bidang statistik dan pengolahan data dalam penelitian ini.

Penulis juga menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Ketua Program Studi Dr. dr. Muzakkir Amir, SpJP (K), Sekretaris Program Studi dr. Az Hafiz Nashar, SpJP(K), seluruh staf pengajar beserta pegawai di Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang memberikan arahan, dukungan, dan motivasi kepada penulis selama pendidikan.
2. Penasihat akademik penulis dr. Pendrik Tandean, SpPD-KKV yang telah mendidik dan memberikan arahan selama mengikuti proses pendidikan.
3. Istri tercinta dr. Erza Alifianda, S.Ked dan buah hati terkasih Ananda Ilana Aletha Ghada yang telah memberikan kasih sayang yang tulus, dukungan, pengorbanan, doa dan pengertiannya selama penulis mengikuti proses pendidikan.
4. Kedua orang tua penulis, dr. Amin Yahya, M.Kes dan Prof. Dr. A. Suarni Patau, MS, yang telah memberikan restu untuk penulis melanjutkan pendidikan, disertai dengan doa, kasih sayang, dan dukungan yang luar biasa selama penulis menjalani pendidikan
5. Kedua mertua penulis, Ir. Rahmad Syakib Arsyalan, MS dan Ir. Roslili Judin, yang telah memberikan doa dan dukungan yang luar biasa selama penulis menjalani pendidikan
6. Sahabat dan saudara Roeang Goenjing yaitu James, Densu, Hendry, Jacky, Wiwi, Wyah, Ayu, dan Opel atas bantuan, kerjasama, dan canda tawa selama proses pendidikan
7. Teman sejawat peserta PPDS-1 Kardiologi dan Kedokteran Vaskular khususnya dr. Andriany Qanitha, MSc, PhD, atas bantuan dan kerja samanya selama proses pendidikan.
8. Paramedis dan staf Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular di seluruh rumah sakit jejaring atas kerja samanya selama penulis mengikuti pendidikan.
9. Saudara-saudara dan keluarga besar yang telah memberikan kasih sayang yang tulus, dukungan, doa dan pengertiannya selama penulis mengikuti proses pendidikan.
10. Pasien yang telah bersedia mengikuti penelitian ini sehingga penelitian ini

dapat berjalan sebagaimana mestinya.

11. Semua pihak yang namanya tidak tercantum namun telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini.

Semoga tesis ini memberikan manfaat dalam perkembangan ilmu pengetahuan pada umumnya serta Ilmu Kardiologi dan Kedokteran Vaskular pada khususnya di masa yang akan datang.

Penulis,

HAFIZ IDUL FITRANUL

## ABSTRAK

HAFIZ IDUL FITRANUL. ***Red Blood Cell Distribution Width (RDW) sebagai Prediktor Major Adverse Cardiac Events (MACE) Jangka Menengah pada Penderita Sindrom Koroner Akut.*** (dibimbing oleh Peter Kabo, Akhtar Fajar Muzakkir, Andi Alfian Zainuddin)

Petanda biokimia merupakan bagian integral dalam pengelolaan pasien penyakit jantung dengan menggambarkan berbagai aspek dari patofisiologi sindrom koroner akut, mulai dari aspek imunoinflamasi, kerusakan miokardium, aktivasi platelet hingga aktivasi neurohormonal. Beberapa studi menunjukkan bahwa nilai *Red Blood Cell Distribution Width* (RDW) berhubungan dengan *Major Adverse Cardiac Events* (MACE) jangka panjang pada pasien gagal jantung, stroke dan penyakit arteri perifer. Namun, manfaat RDW sebagai prediktor prognosis jangka pendek pada pasien sindrom koroner akut belum diketahui secara jelas. Tujuan penelitian ini yakni untuk mengetahui apakah nilai RDW dapat dijadikan prediktor prognosis jangka pendek pada pasien sindrom koroner. Studi ini merupakan observasional analitik dengan desain kohort untuk menilai RDW sebagai prediktor jangka pendek terhadap MACE pada pasien sindrom koroner akut. Analisis statistik menggunakan Regresi logistik multivariabel untuk menilai RDW sebagai prediktor independen terhadap kejadian MACE dengan mempertimbangkan beberapa variabel perancu yaitu karakteristik sosiodemografi dan hasil pemeriksaan laboratorium. Hasil pada penelitian ini menunjukkan bahwa semakin tinggi nilai RDW maka frekuensi kejadian MACE secara signifikan juga lebih tinggi. Pada kelompok dengan RDW tinggi (>13.4) total kejadian MACE sebesar 32.9%, pada kelompok RDW sedang (12.4-13.4) sebanyak 12.7% dan pada kelompok RDW rendah (<12.4) sebesar 12.2%, dengan nilai  $p = 0,001$ . Hasil analisis regresi logistik multivariabel melaporkan bahwa RDW merupakan prediktor independen terhadap kejadian MACE dengan adjusted OR 2.026 (95% CI 1.44 – 22.850) dengan  $p < 0.001$ . *Red Blood Cell Distribution Width* (RDW) merupakan prediktor independen MACE jangka menengah pada pasien sindrom koroner akut

***Kata kunci :*** *Red Blood Cell Distribution Width (RDW), Sindrom Koroner Akut (SKA), Major Adverse Cardiac Events (MACE)*

## ABSTRACT

HAFIZ IDUL FITRANUL. **Red Blood Cell Distribution Width (RDW) as a Medium-Term Major Adverse Cardiac Events (MACE) Predictor in Acute Coronary Syndrome Patients.** (supervised by Peter Kabo, Akhtar Fajar Muzakkir, Andi Alfian Zainuddin)

Biochemical markers are an integral part in the management of patients with heart disease by describing various aspects of the pathophysiology of acute coronary syndrome, starting from immunoinflammatory aspects, myocardial damage, platelet activation to neurohormonal activation. Several studies have shown that the value of Red Blood Cell Distribution Width (RDW) is associated with long-term Major Adverse Cardiac Events (MACE) in patients with heart failure, stroke and peripheral arterial disease. However, the benefit of RDW as a predictor of short-term prognosis in patients with acute coronary syndrome is not clearly known. The aim of this study was to determine whether the value of RDW could be used as a predictor of short-term prognosis in patients with coronary syndrome. This study is an observational analytic cohort design to assess RDW as a short-term predictor of MACE in acute coronary syndrome patients. Statistical analysis used multivariable logistic regression to assess RDW as an independent predictor of MACE events by considering several confounding variables, namely sociodemographic characteristics and laboratory results. The results of this study indicate that the higher the RDW value, the significantly higher the frequency of MACE events. In the group with high RDW ( $> 13.4$ ) the total incidence of MACE was 32.9%, in the moderate RDW group (12.4-13.4) it was 12.7% and in the low RDW group ( $<12.4$ ) it was 12.2%, with  $p = 0.001$ . The results of multivariable logistic regression analysis reported that RDW was an independent predictor of MACE events with adjusted OR 2.026 (95% CI 1.44 – 22.850) with  $p < 0.001$ . Red Blood Cell Distribution Width (RDW) is an independent predictor of mid-term MACE in acute coronary syndrome patients

*Keywords: Red Blood Cell Distribution Width (RDW), Acute Coronary Syndrome (ACS), Major Adverse Cardiac Events (MACE)*

## DAFTAR ISI

HALAMAN SAMBUTAN .....	i
PERNYATAAN PENGARJUAN .....	ii
HALAMAN PENGESAHAN .....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS .....	v
PENETAPAN PANITIA PENGUJI .....	vi
UCAPAN TERIMA KASIH .....	vii
ABSTRAK .....	ix
ABSTRACT .....	x
DAFTAR ISI .....	xi
DAFTAR TABEL .....	xiii
DAFTAR GAMBAR .....	xiv
DAFTAR SINGKATAN .....	xv
BAB I PENDAHULUAN .....	1
1.1. Latar Belakang Masalah .....	1
1.2. Rumusan Masalah .....	4
1.3. Tujuan Penelitian .....	4
1.4. Hipotesis Penelitian .....	5
1.5. Manfaat Penelitian .....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	7
2.1. Patofisiologi dan Diagnosis Sindrom Koroner Akut .....	7
2.1.1. Patofisiologi Sindrom Koroner Akut .....	7
2.1.2. Diagnosis Sindrom Koroner Akut .....	14
2.2. Stratifikasi Prognosis Pasien Sindrom Koroner Akut .....	21
2.2.1. Stratifikasi Risiko Berdasarkan klinis dan Elektrokardiogram .....	22
2.2.2. Stratifikasi Risiko Berdasarkan Sistem Skor .....	23
2.2.3. Stratifikasi Risiko Dengan Petanda Biokimia .....	23
2.3. <i>Red Blood Cell Distribution Width</i> (RDW) .....	25
2.4. Hubungan RDW dengan Sindrom Koroner Akut .....	29
BAB III KERANGKA TEORI .....	35

3.1. Kerangka Teori .....	35
3.2. Kerangka Konsep .....	36
BAB IV METODE PENELITIAN .....	37
4.1. Desain Penelitian .....	37
4.2. Tempat dan Waktu Penelitian .....	37
4.3. Populasi Penelitian .....	37
4.4. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel .....	37
4.5. Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	38
4.6. Perkiraan Jumlah Sampel .....	38
4.7. Izin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i> .....	39
4.8. Alur Penelitian .....	40
4.9. Cara Kerja .....	40
4.9.1. Subyek Penelitian .....	40
4.9.2 Cara Penelitian .....	40
4.10. Definisi Operasional .....	41
BAB V HASIL PENELITIAN .....	45
BAB VI PEMBAHASAN .....	58
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN .....	64
5.1. Kesimpulan .....	64
5.2. Saran .....	64
DAFTAR PUSTAKA .....	66

## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Nilai Ambang Diagnostik EKG Elevasi Segmen ST .....	18
Tabel 2.2. Mekanisme yang Berhubungan dengan Peningkatan RDW ...	27
Tabel 2.3. Hubungan Kuartil RDW dengan hs-CRP dan LED .....	29
Tabel 5.1. Karakteristik Pasien Berdasarkan Diagnosis Masuk Rumah Sakit .....	46
Tabel 5.2. Profil Laboratorium Berdasarkan Diagnosis Masuk Rumah Sakit .....	47
Tabel 5.3. Karakteristik Klinis Berdasarkan Sebaran <i>Tertile</i> RDW .....	49
Tabel 5.4. <i>MACE</i> pada Pasien ACS Berdasarkan <i>Tertile</i> RDW .....	50
Tabel 5.5. Model 1: Analisis Regresi Logistik <i>Univariate</i> Menunjukkan Hubungan RDW (Data Numerik) dengan Total <i>MACE</i> .....	51
Tabel 5.6. Model 1: Analisis Regresi Logistik <i>Univariate</i> Menunjukkan Hubungan RDW (Data Kategorik) dengan Total <i>MACE</i> .....	52
Tabel 5.7. Model 3: Analisis Regresi Logistik <i>Multivariate</i> Menunjukkan Hubungan RDW dengan Total <i>MACE</i> , dengan Faktor Risiko Tradisional dan Intervensi Sebagai Faktor Perancu .....	53
Tabel 5.8. Model 4: Analisis Regresi Logistik <i>Multivariate</i> Menunjukkan Hubungan RDW dengan Total <i>MACE</i> , dengan Variabel Laboratorium Sebagai Faktor Perancu .....	54
Tabel 5.9. Model 5: Analisis Regresi Logistik <i>Multivariate</i> Menunjukkan Hubungan RDW dengan Total <i>MACE</i> , dengan Gabungan Semua Variabel .....	55

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Presentasi Sistematis dari Tahapan Progresi Lesi Aterosklerosis .....	11
Gambar 2.2. Mikroanatomi Trombosis dan Oklusi Akut pada Arteri .....	12
Gambar 2.3. Pembentukan, Perluasan, dan Durasi Trombosis Plak Arteri . .....	14
Gambar 2.4. Proses Inflamasi, Ruptur Plak, dan Trombosis pada SKA ..	14
Gambar 2.5. Waktu Timbulnya Berbagai Jenis Marka Jantung .....	21
Gambar 2.6. Algoritme Diagnosis Sindrom Koroner Akut .....	21
Gambar 2.7. Gambaran Darah Tepi Variasi Ukuran Sel Darah Merah ....	26
Gambar 5.1. Distribusi RDW Berdasarkan Diagnosis Klinis .....	48
Gambar 5.2. Total MACE pada Pasien ACS Berdasarkan <i>Tertile</i> RDW...	50
Gambar 5.3. Kurva <i>Area Under Receiver Operating Characteristic</i> (AUROC) .....	56
Gambar 5.4. Indeks Youden Untuk Menentukan Nilai <i>Cutoff</i> Optimal RDW Terhadap Kejadian MACE .....	57

**DAFTAR SINGKATAN**

ACS	: <i>Acute Coronary Syndrome</i>
APTS	: Angina Pektoris Tidak Stabil
AUC	: <i>Area Under The Curve</i>
AUROC	: <i>Area Under Receiver Operating Characteristic</i>
CAD	: <i>Coronary Artery Disease</i>
CCS	: <i>The Canadian Cardiovascular Society</i>
CHF	: <i>Congestive Heart Failure</i>
CK-MB	: <i>Creatine Kinase Myocardial Band</i>
CV	: <i>Coefficient Variation</i>
EKG	: Elektrokrardiografi
GRACE	: <i>Global Registry of Acute Coronary Events</i>
HDL	: <i>High Density Lipoprotein</i>
Hs-CRP	: <i>High Sensitivity C-Reactive Protein</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
IMA	: Infark Miokard Akut
IMA-EST	: Infark Miokard Elevasi Segmen ST
IMA-NEST	: Infark Miokard Non Elevasi Segmen ST
IMT	: Indeks Massa Tubuh
LBBB	: <i>Left Bundle Branch Block</i>
LDL	: <i>Low Density Lipoprotein</i>
LED	: Laju Endap Darah
MACE	: <i>Major Adverse Cardiac Events</i>

MCP-1	: <i>Monocyte Chemoattractant Protein-1</i>
MCV	: <i>Mean Corpuscular Volume</i>
MMPs	: <i>Matrix Metalloproteinases</i>
MPV	: <i>Mean Platelet Volume</i>
NSTEMI	: <i>Non ST Elevation Myocardial Infarction</i>
OR	: <i>Odds Ratio</i>
PCI	: <i>Percutaneous Coronary Intervention</i>
PJK	: <i>Penyakit Jantung Koroner</i>
RBC	: <i>Red Blood Cell</i>
RDW	: <i>Red Blood Cell Distribution Width</i>
RISKESDAS	: <i>Riset Kesehatan Dasar</i>
ROC	: <i>Receiver Operating Characteristic</i>
RSUP	: <i>Rumah Sakit Umum Pusat</i>
SD	: <i>Standard Deviation</i>
SKA	: <i>Sindrom Koroner Akut</i>
STEMI	: <i>ST Elevation Myocardial Infarction</i>
TIMI	: <i>Trombolysis in Myocardial Infarction</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
TTGO	: <i>Tes Toleransi Glukosa Oral</i>
UA	: <i>Unstable Angina</i>
WBC	: <i>White Blood Cell</i>

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang Masalah**

Penyakit jantung dan pembuluh darah merupakan penyebab kematian nomor satu di dunia. Diperkirakan 17.9 juta orang meninggal akibat penyakit jantung dan pembuluh darah pada tahun 2016, sekitar 31% dari total kematian di dunia. Dari seluruh data kematian tersebut, 85% akibat serangan jantung dan stroke. Lebih dari tiga perempat kematian akibat penyakit jantung dan pembuluh darah terjadi di negara dengan pendapatan menengah kebawah.<sup>1</sup>

Pada tahun 2016, penyakit jantung koroner masih merupakan penyebab kematian utama di Australia, India, Indonesia, Filipina, Singapura dan Thailand. Angka kematian akibat penyakit kardiovaskular di Indonesia adalah 384.9 per 100.000 penduduk, lebih tinggi dibandingkan rerata di dunia yaitu 277.9 per 100.000 penduduk. Sindrom koroner akut (SKA) merupakan masalah penyakit jantung dan pembuluh darah utama karena menyebabkan angka perawatan rumah sakit yang tinggi. Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) Provinsi Sulawesi Selatan Tahun 2018, prevalensi penyakit jantung di Provinsi Sulawesi Selatan yaitu 1.46% atau 49.396 kasus.<sup>2,3</sup>

Sebagian besar SKA adalah manifestasi akut dari plak aterosklerosis pembuluh darah koroner yang koyak atau pecah. Hal ini berkaitan dengan perubahan komposisi plak dan penipisan tudung fibrous yang

menutupi plak tersebut. Kejadian ini akan diikuti oleh proses agregasi trombosit dan aktivasi jalur koagulasi. Terbentuklah trombus yang kaya dengan trombosit. Trombus ini akan menyumbat liang pembuluh darah koroner, baik secara total maupun parsial; atau menjadi mikroemboli yang menyumbat pembuluh koroner yang lebih distal. Selain itu terjadi pelepasan zat vasoaktif yang menyebabkan vasokonstriksi sehingga memperberat gangguan aliran darah koroner. Berkurangnya aliran darah koroner menyebabkan iskemia miokardium. Pasokan oksigen yang berhenti selama kurang lebih 20 menit menyebabkan miokardium mengalami nekrosis (infark miokard).<sup>2</sup>

Penatalaksanaan pasien SKA harus melibatkan penilaian prognosis untuk menentukan pasien mana yang memiliki risiko yang lebih tinggi sehingga dapat diberikan intervensi yang tepat. Stratifikasi risiko dapat dilakukan dengan cara penilaian risiko secara klinis, sistem skor, dan petanda laboratorium. Beberapa sistem skor telah dikembangkan untuk memprediksi risiko baik jangka pendek maupun jangka panjang. Sistem skor yang sering dipakai adalah skor risiko TIMI (*Trombolysis in Myocardial Infarction*) dan GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*).<sup>4</sup>

Petanda biokimia merupakan bagian integral dalam pengelolaan pasien penyakit jantung dan pembuluh darah. Pada pasien dengan keluhan nyeri dada atau sesak napas akut, petanda biokimia memegang peranan penting dalam proses penegakan diagnosis, stratifikasi risiko,

dan memandu pemberian terapi. Selain itu petanda biokimia juga menggambarkan berbagai aspek dari patofisiologi SKA, mulai dari aspek imuno-inflamasi, kerusakan miokardium, aktivasi platelet hingga aktivasi neurohormonal.<sup>4</sup>

Biomarka adalah parameter biologis yang digunakan sebagai indikator status biologik, baik marka resiko pada proses biologik yang normal, skrining proses patogen baik subklinikal maupun klinikal, progresivitas dan tingkat keparahan penyakit, respon farmakologik terhadap intervensi terapi dan prognosis. Dalam beberapa dekade terakhir banyak biomarka baru yang ditemukan melalui beberapa penelitian-penelitian besar yang berimplikasi klinis bagi pasien PJK, salah satunya adalah Lebar Distribusi Sel Darah Merah (*Red Cell Distribution Width*) atau RDW sebagai suatu penanda inflamasi.<sup>5,6</sup>

Lebar Distribusi Sel Darah Merah (*Red Cell Distribution Width*) atau RDW merupakan sebuah biomarka sederhana, mudah, murah, dan cepat untuk mengukur distribusi ukuran eritrosis. Beberapa studi menunjukkan bahwa nilai RDW berhubungan dengan kejadian kardiovaskular yang tidak diharapkan jangka panjang serta mortalitas baik pada keadaan akut maupun kronik seperti infark miokard, gagal jantung, angina pektoris stabil, stroke dan penyakit arteri perifer, bahkan juga pada pasien yang tidak menderita penyakit jantung koroner sekalipun.<sup>6,7</sup>

Namun manfaat RDW sebagai prediktor prognosis pada pasien

sindrom koroner akut belum diketahui secara jelas. Tujuan penelitian ini yakni untuk mengetahui apakah nilai RDW dapat dijadikan prediktor prognosis jangka pendek pada pasien sindrom koroner akut. Alasan pemilihan RDW sebagai biomarka pada penelitian ini karena pemeriksaan RDW merupakan pemeriksaan laboratorium yang rutin dilakukan pada setiap pasien dengan sindrom koroner akut baik di rumah sakit perifer maupun rujukan di Indonesia. Selain itu saat ini belum ada publikasi di Indonesia terkait hal ini.

## **1.2 Rumusan Masalah**

“Apakah nilai RDW dapat dijadikan prediktor *Major Adverse Cardiac Events* (MACE) jangka menengah pada pasien sindrom koroner akut?”

## **1.3 Tujuan Penelitian :**

a) Tujuan Umum :

- Menentukan RDW sebagai prediktor *Major Adverse Cardiac Events* (MACE) jangka menengah pada pasien sindrom koroner akut.

b) Tujuan Khusus :

- Menentukan nilai RDW pada kelompok pasien sindrom koroner akut.
- Menentukan *Major Adverse Cardiac Events* (MACE) jangka menengah pasien dengan sindrom koroner akut.
- Menentukan hubungan antara nilai RDW dengan *Major*

*Adverse Cardiac Events* (MACE) jangka menengah pasien dengan sindrom koroner akut

- Menentukan nilai RDW sebagai prediktor *Major Adverse Cardiac Events* (MACE) jangka menengah pasien dengan sindrom koroner akut.
- Menentukan titik potong nilai RDW pada pasien dengan sindrom koroner akut.

#### **1.4 Hipotesis Penelitian**

Nilai RDW dapat dijadikan prediktor *Major Adverse Cardiac Events* (MACE) jangka menengah pada pasien sindrom koroner akut

#### **1.5 Manfaat Penelitian**

##### **1.5.1 Manfaat Teori**

Selama ini Troponin I/T, *high sensitivity C-Reactive Protein* (hs-CRP) dan Laju Endap Darah (LED) merupakan penanda inflamasi yang paling sering digunakan dan banyak dihubungkan dengan penyakit kardiovaskular seperti kejadian sindrom koroner akut termasuk penilaian mengenai risiko prognosis jangka pendek maupun jangka panjang. Bila penelitian ini terbukti, maka nilai RDW juga dapat dijadikan prediktor prognosis jangka pendek pada pasien dengan sindrom koroner akut.

##### **1.5.2 Manfaat Implikasi Klinik**

Bila hasil penelitian berhasil membuktikan bahwa nilai RDW berhubungan dengan prognosis pada pasien dengan sindrom koroner

akut, maka ini sangat bermanfaat bagi para dokter secara umum dan khususnya bagi dokter spesialis jantung maupun bedah jantung untuk menentukan prognosis serta penanganan yang tepat, baik secara konservatif, invasif maupun operatif. Pemeriksaan RDW ini merupakan pemeriksaan yang rutin terdapat pada pemeriksaan darah rutin, sehingga mudah, praktis dan tidak memerlukan biaya banyak untuk pemeriksaannya.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Patofisiologi dan Diagnosis Sindrom Koroner Akut

##### 2.1.1 Patofisiologi Sindrom Koroner Akut

Sindrom koroner akut (SKA) merupakan suatu masalah kardiovaskular yang utama karena menyebabkan angka perawatan rumah sakit dan angka kematian yang tinggi. Banyak kemajuan yang telah dicapai melalui penelitian dan oleh karenanya diperlukan pedoman tata laksana sebagai rangkuman penelitian yang ada. Terminologi sindrom koroner akut merujuk kelompok gejala klinis yang sesuai dengan iskemik miokard akut dan termasuk angina pektoris tidak stabil (APTS), *non ST-segment elevation myocardial infarction* (NSTEMI), dan *ST-segment elevation myocardial infarction* (STEMI).<sup>2,8</sup>

Secara umum regional IMA disebabkan oleh karena terjadinya trombosis pada lesi plak aterosklerotik *culprit*, penyebab lain yang termasuk sangat jarang terjadi diantaranya adalah diseksi arteri koroner spontan, arteritis koroner, emboli koroner, spasme koroner dan penekanan *myocardial bridges*. Plak aterosklerotik yang terganggu pada arteri koroner akan menstimulasi agregasi platelet dan formasi trombus. Trombus ini akan menyebabkan terjadinya oklusi pada pembuluh darah sehingga mengurangi perfusi ke miokard.<sup>9</sup>

Di masa terdahulu, para peneliti beranggapan bahwa penyempitan

pembuluh darah koroner adalah akibat dari penebalan plak yang merupakan penyebab primer berkurangnya aliran darah sehingga terjadi iskemia, namun data terbaru saat ini mendukung bahwa ruptur dari plak yang tidak stabil dan rapuh yang berkaitan dengan perubahan proses inflamasi merupakan penyebab dari keadaan ini. Berbagai studi dengan teknik pengambilan gambar *in Vivo* pada manusia serta keberhasilan terapi antitrombotik dan fibrinolitik pada SKA menguatkan peranan trombotik terhadap patomekanisme SKA.<sup>9,12</sup>

Plak ateroma terdiri dari beberapa morfologi dan dapat ditemukan diberbagai lokasi berbeda pada arteri koroner seorang pasien. Lesi awal ditandai dengan infiltrasi sel foam (lesi tipe I), kemudian berkembang dan menjadi matang dengan infiltrasi otot polos dan lipid (lesi tipe II "Fatty Streak") serta deposisi jaringan ikat (Lesi tipe III). Lesi awal berkembang dalam kurun waktu tiga dekade awal kehidupan pada daerah dengan aliran turbulen yang terlokalisir pada arteri koroner. Perkembangan lesi ini dipercepat oleh beberapa keadaan , seperti hipertensi, DM, hiperkolesterolemia, dan merokok. Seiring dengan pertumbuhan plak yang menjadi lebih lunak dengan kandungan lipid ekstraselular yang tinggi dan *cholesteryl ester* serta *cap* fibrosa yang lebih tipis secara progresif (lesi tipe IV-Va "atheroma") maka plak akan menjadi semakin rentan mengalami gangguan. Plak yang ruptur dilapisi oleh trombus (lesi tipe VI) dikenal sebagai lesi kompleks. Ketika lesi ini menyebabkan derajat stenosis koroner yang signifikan tanpa asupan kolateral yang

adekuat maka akan terjadi SKA. Setelah terjadinya serangan, trombus pada lesi yang kompleks ini akan terorganisasi dan mengalami kalsifikasi (lesi tipe Vb) atau fibrosis (lesi tipe Vc) dan pada akhirnya akan mejadi lesi stenosis kronik. Lesi kompleks dapat mengandung kumpulan trombus dari episode plak ruptur sebelumnya, diikuti dengan lisis klot spontan, sel inflamasi, dan sel otot polos. Kebanyakan lesi *culprit* pada SKA cenderung memiliki lebih sedikit kalsifikasi.<sup>13,14,15</sup>

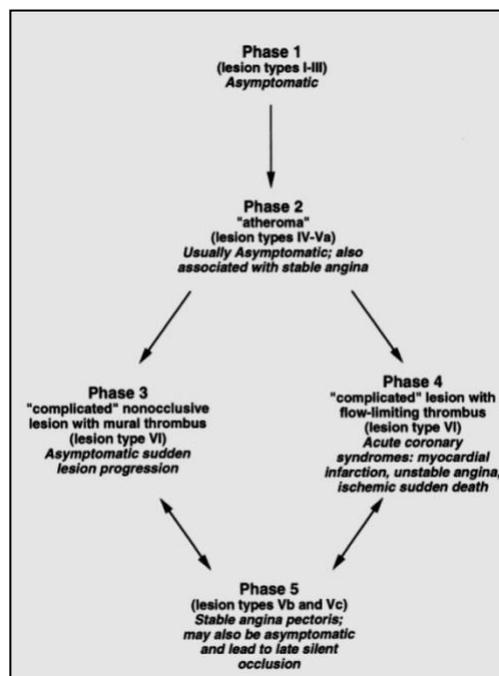
Perkembangan dan pertumbuhan plak aterosklerosis dapat dibagi menjadi lima tahap berdasarkan morfologi lesinya. Fase 1, merupakan perkembangan tanpa gejala dari lesi tipe I-III yang terjadi pada beberapa dekade awal kehidupan. Fase 2, adalah perkembangan ateroma (lesi tipe IV dan Va), dimana biasanya tanpa gejala namun dapat pula disertai suatu angina pektoris stabil. Disrupsi plak terjadi pada fase 3 sehingga terjadi trombus mural yang tidak menyebabkan oklusi dan pertumbuhan tiba tiba dari lesi kompleks. Fase 3 ini dapat memberikan gejala angina namun dapat juga tidak bergejala. Fase 4 berkaitan dengan terjadinya SKA dimana terjadi disrupsi lesi plak (Type VI) yang disertai trombus besar yang oklusif. Fase 5 merupakan fase kronik dimana terjadi kalsifikasi atau fibrosis plak (lesi tipe Vb dan Vc).<sup>15</sup>

Terdapat beberapa faktor yang menyebabkan terjadinya plak ruptur, yaitu faktor dari luar dan dari dalam. Faktor dari luar adalah adanya aliran darah yang bertabrakan dengan plak, tekanan terhadap dinding pembuluh darah merupakan kunci dari faktor luar yang

mempengaruhi stabilisasi plak. Tekanan dari luar ini dapat dipengaruhi oleh faktor sistemik seperti pengaruh lingkungan atau farmakologi. Faktor dari dalam yaitu ukuran plak, lokasi, dan kandungan dari *lipid core* serta integritas dari *cap* fibrosa mempengaruhi kesensitifan plak terhadap tekanan dari luar. Tekanan dari dalam yang mempengaruhi stabilitas plak berasal dari aktivitas sel inflamasi didalam plak sklerotik.<sup>15</sup>

Makrofag akan melepaskan metalloprotein yang mana memiliki aktivitas yang melawan komponen kolagen plak sehingga merapuhkan *cap* fibrosa. Makrofag yang berasal dari sel foam juga telah menunjukkan akan mengaktifkan *matrix metalloproteinases* (MMPs) dengan menguraikan spesies reaktif oksigen. Makrofag pada plak sklerotik berasal dari monosit disirkulasi, yang terikat pada dinding pembuluh darah di area aliran yang turbulen. Monosit tertarik ke dinding pembuluh darah melalui faktor kemotaktik seperti *Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1)*, yang juga berperan merangsang paparan faktor jaringan di monosit dan sel otot polos. Selain makrofag, limfosit T juga ditemukan dalam jumlah banyak pada plak ateroma. Infeksi sistemik dikatakan berkaitan dengan kelainan aterosklerotik. Agen infeksi dapat mempengaruhi fungsi endotel dan mengaktifkan monosit serta makrofag untuk mengeluarkan sitokin inflamasi. Sitokin ini akan merangsang produksi spesies reaktif oksigen dan enzim proteolitik yang akan mempengaruhi stabilitas plak. Stress oksidatif dan kapasitas antioksidan dinding pembuluh darah memiliki peranan yang penting terhadap

pertumbuhan plak hingga rupturnya plak. Makrofag dan limfosit-T akan mengalami apoptosis pada plak aterosklerosis tingkat lanjut, kematian sel apoptosis akan mempengaruhi stabilitas plak. Plak yang rapuh dikatakan terdiri dari *lipid core* dengan luas setidaknya 50% dari keseluruhan volume plak, makrofag dengan densitas tinggi, sel otot polos densitas rendah di *cap*, faktor jaringan dalam jumlah tinggi, dan *cap* plak yang tipis dimana struktur kolagennya tidak teratur.<sup>15,16,17</sup>

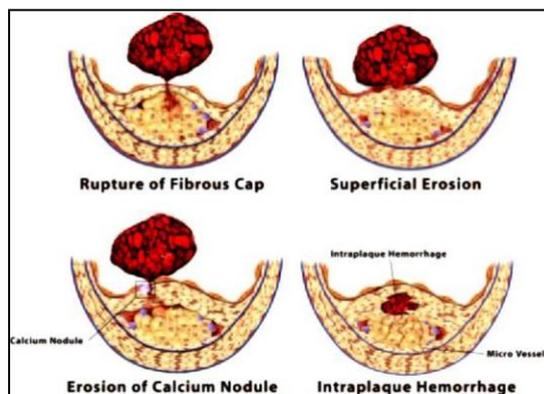


Gambar 2.1 Presentasi Skematik dari Tahapan Progresi Lesi Aterosklerosis dan Lesi Patologi Terkait serta Sindroma Klinis

Sumber: Gutstein DE, Fuster V. Pathophysiology and Clinical Significance of Atherosclerotic Plaque Rupture. *Cardiovasc Res.* 1999 Feb;41(2):323-33

Trombosis plak terjadi akibat dua proses yang berbeda. Pertama disebabkan adanya perluasan proses denudasi endotel sehingga permukaan jaringan ikat subendotel mengalami paparan dalam area yang

besar. Pembentukan trombus terjadi kemudian terikat di permukaan plak. Proses ini dikenal dengan istilah erosi endotel. Beberapa studi observasional menunjukkan bahwa hilangnya sel endotel berkaitan dengan aktivasi makrofag yang mengakibatkan kematian sel endotel melalui apoptosis dan produksi protease yang memangkas sel endotel dari perlekatannya dengan dinding pembuluh darah. Mekanisme kedua adalah pembentukan trombus akibat rupturnya plak. Pada keadaan ini *cap* plak ruptur dan terjadi paparan *lipid core* dengan darah pada lumen arteri. Area *lipid core* bersifat sangat trombogenik, mengandung faktor jaringan, fragmen kolagen, dan permukaan *crystalline* yang mempercepat terjadinya koagulasi. Pembentukan trombus pada awalnya terjadi di plak itu sendiri kemudian meluas dan distorsi dari dalam, trombus dapat meluas sampai ke lumen arteri.<sup>9,16,18</sup>



Gambar 2.2 Mikroanatomi trombosis dan oklusi akut pada arteri

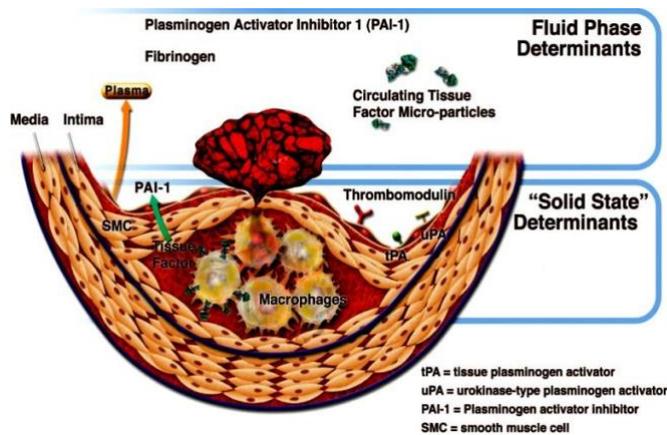
Sumber: Libby P, Theroux P. Pathophysiology of Coronary Artery Disease. Circulation. 2005 Jun 28;111(25):3481-8

Disrupsi plak seperti erosi endotel merupakan cerminan meningkatnya aktivitas sel inflamasi didalam plak. *Cap* plak memiliki

struktur yang dinamis, kekuatannya tergantung terhadap matriks jaringan ikat didalamnya yang secara konstan diganti dan diatur oleh sel otot polos.

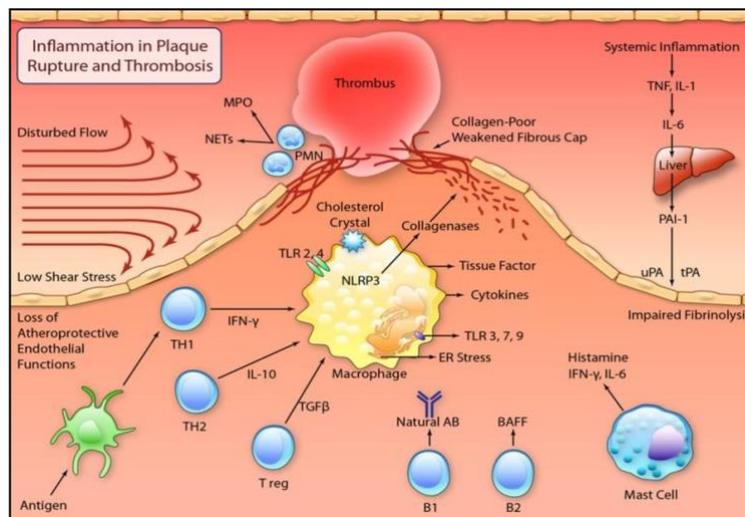
Proses inflamasi mengurangi sintesis kolagen dengan menghambat sel otot polos dan menyebabkan kematian sel melalui apoptosis. Makrofag juga memproduksi metalloproteinase yang mampu memecah semua komponen matriks jaringan ikat, termasuk kolagen. Metalloproteinase ini dilepaskan ke jaringan dalam bentuk tidak aktif yang kemudian diaktivasi oleh plasmin. Produksi metalloproteinase oleh makrofag dirangsang oleh sitokin inflamasi seperti *tumor necrosis factor* (TNF). Oleh sebab itu disrupsi plak saat ini dianggap sebagai fenomena *auto-destruct* yang dirangsang oleh aktivitas inflamasi.<sup>13</sup>

Disrupsi plak merupakan penyebab dominan sekitar > 80% dari trombus koroner pada pria kulit putih dengan konsentrasi plasma *low density lipoprotein* (LDL) yang tinggi dan konsentrasi yang rendah dari *high density lipoprotein* (HDL). Sedangkan pada perempuan, erosi endotel bertanggung jawab terhadap 50% kasus trombus koroner. Proses disrupsi memiliki komponen intra plak yang lebih resisten terhadap terapi.<sup>15,19</sup>



Gambar 2.3 Pembentukan, perluasan, dan durasi trombotis plak arteri

Sumber: Libby P, Theroux P. Pathophysiology of Coronary Artery Disease. Circulation. 2005 Jun 28;111(25):3481-8



Gambar 2.4 Proses inflamasi, ruptur plak, dan trombotis yang menyebabkan SKA

Sumber: Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and Challenges in Translating the Biology of Atherosclerosis. Nature Journal. 2011 May 19;473(7347):317-2

### 2.1.2 Diagnosis Sindrom Koroner Akut

Dalam mendiagnosis suatu sindrom koroner akut maka perlu dilakukan evaluasi terhadap riwayat klinis pasien, gambaran

elektrokardiografi, dan level penanda kardiak.

- Anamnesa

Keluhan pasien dengan iskemia miokard dapat berupa nyeri dada yang tipikal (angina tipikal) atau atipikal (angina ekuivalen). Keluhan angina tipikal berupa rasa tertekan/berat daerah retrosternal, menjalar ke lengan kiri, leher, rahang, area interscapular, bahu, atau epigastrium. Keluhan ini dapat berlangsung intermiten (beberapa menit) atau persisten (>20 menit). Keluhan angina tipikal sering disertai keluhan penyerta seperti diaforesis (keringat dingin), mual/muntah, nyeri abdominal, sesak napas, dan sinkop.<sup>2</sup>

Presentasi angina atipikal yang sering dijumpai antara lain nyeri di daerah penjalaran angina tipikal, gangguan pencernaan (indigesti), sesak napas yang tidak dapat diterangkan, atau rasa lemah mendadak yang sulit diuraikan. Keluhan atipikal ini lebih sering dijumpai pada pasien usia muda (25-40 tahun) atau lanjut (>75 tahun), wanita, penderita diabetes, gagal ginjal menahun, atau demensia. Walaupun keluhan angina tipikal dapat muncul saat istirahat, keluhan ini patut dicurigai sebagai angina ekuivalen jika berhubungan dengan aktivitas, terutama pada pasien dengan riwayat penyakit jantung koroner (PJK). Hilangnya keluhan angina setelah terapi nitrat sublingual tidak prediktif terhadap diagnosis sindrom koroner akut.<sup>2</sup>

Presentasi klinik infark miokard akut non elevasi ST dan angina pektoris tidak stabil pada umumnya berupa :<sup>2</sup>

- a. Angina tipikal yang persisten selama lebih dari 20 menit. Dialami oleh sebagian besar pasien (80%)
- b. Angina awita baru (*de novo*) kelas III klasifikasi *The Canadian Cardiovascular Society* (CCS). Terdapat pada 20% pasien.
- c. Angina stabil yang mengalami destabilisasi (angina progresif atau kresendo): menjadi makin sering, lebih lama, atau menjadi makin berat; minimal kelas III klasifikasi CCS.
- d. Angina pasca infark miokard: angina yang terjadi dalam 2 minggu setelah infark miokard.

Presentasi klinik lain yang dapat dijumpai adalah angina ekuivalen, terutama pada wanita dan lanjut usia. Keluhan yang paling sering dijumpai adalah awitan baru atau perburukan sesak napas saat beraktivitas. Beberapa faktor yang menentukan bahwa keluhan tersebut presentasi dari sindrom koroner akut adalah sifat keluhan, riwayat PJK, jenis kelamin, dan jumlah faktor resiko tradisional.<sup>2</sup>

Angina tipikal yang berulang pada seorang yang mempunyai riwayat PJK, terutama infark miokard, berpeluang besar merupakan presentasi dari sindrom koroner akut. Keluhan yang

sama pada seorang pria lanjut usia (>70 tahun) dan menderita diabetes berpeluang menengah suatu SKA. Angina ekuivalen atau yang tidak seutuhnya tipikal pada seseorang tanpa karakteristik tersebut atas berpeluang kecil menjadi presentasi dari sindrom koroner akut.<sup>2</sup>

- **Pemeriksaan Elektrokardiogram**

Semua pasien dengan keluhan nyeri dada atau keluhan lain yang mengarah kepada iskemia harus menjalani pemeriksaan elektrokardiogram 12 sadapan sesegera mungkin sesampainya di ruang gawat darurat. Sadapan V3R dan V4R, serta V7-V9 sebaiknya direkam pada semua pasien dengan perubahan EKG yang mengarah kepada iskemia dinding inferior. Sedapat mungkin, rekaman EKG dibuat dalam 10 menit sejak kedatangan pasien di ruang gawat darurat. Pemeriksaan EKG sebaiknya diulang setiap keluhan angina timbul kembali.<sup>2</sup>

Gambaran EKG yang dijumpai pada pasien dengan keluhan angina cukup bervariasi, yaitu : normal, non-diagnostik, *Left Bundle Branch Block* (LBBB) baru / prasangka baru, elevasi segmen ST yang persisten maupun tidak persisten, atau depresi segmen ST dengan atau tanpa inversi gelombang T. Penilaian elevasi ST dilakukan pada titik J dan ditemukan pada 2 sadapan yang bersebelahan. Nilai ambang elevasi segmen ST untuk diagnosis IMA-EST untuk laki-laki dan perempuan pada besar

sadapan adalah 0.1 mV. Nilai ambang untuk diagnostic pada berbagai sadapan beragam, bergantung pada usia dan jenis kelamin. Pada LBBB, diagnosis EKG untuk IMA sulit ditegakkan tetapi seringkali dimungkinkan jika ditemukan abnormalitas segmen ST yang bermakna. Terdapat beberapa algoritme kompleks untuk membantu diagnosis, tetapi tidak memberikan kepastian diagnostic. Adanya elevasi segmen ST konkordan merupakan salah satu indikator terbaik infark miokard yang sedang berlangsung dengan arteri infark yang mengalami oklusi. Pasien dengan dugaan iskemia miokard dengan LBBB baru/dianggap baru, dirawat sebagai pasien IMA-EST.<sup>2</sup>

Tabel 2.1 Nilai Ambang Diagnostik EKG Elevasi Segmen ST

Sadapan	Jenis kelamin & usia	Nilai ambang elevasi ST
V1-3	Laki-laki $\geq 40$ tahun Laki-laki $< 40$ tahun Perempuan usia berapapun	$\geq 0,2$ mV $\geq 0,25$ mV
V3R dan V4R	Laki-laki & perempuan Laki-laki $< 30$ tahun	$\geq 0,05$ mV $\geq 0,1$ mV
V7-V9	Laki-laki & perempuan	$\geq 0,05$ mV

Pasien dengan infark miokard dan RBBB memiliki prognosis buruk. Iskemia transmural pada pasien dengan nyeri dada dan RBBB sulit terdeteksi. Karenanya strategi IKP primer harus dipertimbangkan jika gejala-gejala iskemia persisten terjadi pada RBBB. Semua perubahan EKG yang tidak sesuai dengan kriteria EKG yang diagnostic dikategorikan sebagai perubahan EKG yang non-diagnostik. Perekaman EKG harus dilakukan

dalam 10 menit sejak kontak medis pertama. Bila bisa didapatkan, perbandingan dengan hasil EKG sebelumnya dapat sangat membantu diagnosis. Setelah perekaman EKG awal dan penatalaksanaan, perlu dilakukan perekaman EKG serial atau pemantauan terus-menerus. Elektrokardiogram yang mungkin dijumpai pada pasien IMA-NEST dan APTS antara lain :<sup>2</sup>

- a. Depresi segmen ST dan/atau inversi gelombang T; dapat disertai dengan elevasi segmen ST yang tidak persisten (<20 menit)
- b. Gelombang Q yang menetap.
- c. Non-diagnostik
- d. Normal.

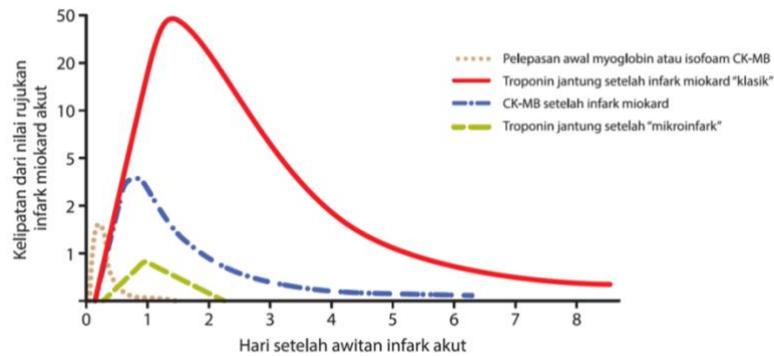
Hasil EKG 12 sadapan yang normal tidak menyingkirkan kemungkinan diagnosis SKA tanpa elevasi segmen ST, misalnya akibat iskemia tersembunyi di daerah sirkumfleks atau keterlibatan ventrikel kanan, oleh karena itu pada hasil EKG normal perlu dipertimbangkan pemasangan sadapan tambahan.<sup>2</sup>

- **Pemeriksaan Biomarka Jantung**

Kreatinin kinase-MB (CK-MB) atau troponin I/T merupakan biomarka nekrosis miostit jantung dan menjadi biomarka untuk diagnosis infark miokard. Troponin I/T sebagai biomarka nekrosis jantung mempunyai sensitivitas dan spesivitas lebih tinggi dari CK-

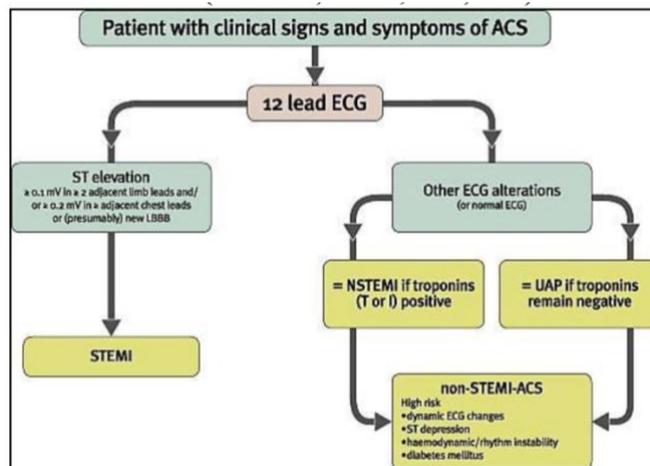
MB. Peningkatan biomarka jantung hanya menunjukkan adanya nekrosis miosit, namun tidak dapat dipakai untuk menentukan penyebab nekrosis miosit tersebut. Troponin I/T juga dapat meningkat akibat kelainan kardial non-koroner seperti takiaritmia, trauma kardial, gagal jantung, hipertrofi ventrikel kiri, miokarditis/pericarditis.

Dalam keadaan nekrosis miokard, pemeriksaan CK-MB atau troponin I/T menunjukkan kadar yang normal dalam 4-6 jam setelah awitan SKA, sehingga pemeriksaan hendaknya diulang 8-12 jam setelah awitan angina. Jika awitan SKA tidak dapat ditentukan dengan jelas, maka pemeriksaan hendaknya diulang 6-12 jam setelah pemeriksaan pertama. Kadar CK-MB yang meningkat dapat dijumpai pada seseorang dengan kerusakan otot skeletal. Kadar troponin pada pasien IMA meningkat di dalam darah perifer 3-4 jam setelah awitan infark dan menetap sampai 2 minggu. Peningkatan ringan kadar troponin biasanya menghilang dalam 2-3 hari, namun bila terjadi nekrosis luas, peningkatan ini dapat menetap hingga 2 minggu. Apabila pemeriksaan troponin tidak tersedia, dapat dilakukan pemeriksaan CKMB. CKMB akan meningkat dalam waktu 4-6 jam, mencapai puncaknya pada 12 jam, dan menetap sampai 2 hari.



Gambar 2.5 Waktu Timbulnya Berbagai Jenis Marka Jantung

Sumber: PERKI. Pedoman Tata Laksana Sindrom Koroner Akut 2018. Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia. Published online 2018:7



Gambar 2.6 Algoritme diagnosis sindrom koroner akut

Sumber: Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and Challenges in Translating the Biology of Atherosclerosis. Nature Journal. 2011 May 19;473(7347):317-25

## 2.2 Stratifikasi Prognosis Pasien Sindrom Koroner Akut

Pasien sindrom koroner akut yang datang ke rumah sakit pertama kalinya dapat memiliki presentasi klinis yang berbeda-beda mulai dari

manifestasi keluhan yang ringan hingga komplikasi yang mengancam nyawa. Kondisi saat awal hospitalisasi dapat berubah secara drastic baik selama periode perawatan maupun pasca keluar rumah sakit. Hal ini disebabkan karena sindrom koroner akut merupakan kondisi koroner tidak stabil yang dinamis yang rentan untuk terjadi iskemia berulang dan berbagai komplikasi fatal jangka pendek maupun jangka panjang.<sup>4</sup>

Penatalaksanaan pasien sindrom koroner akut harus melibatkan penilaian prognosis untuk menentukan pasien mana yang memiliki risiko yang lebih tinggi sehingga dapat diberikan intervensi yang tepat. Stratifikasi risiko dapat dilakukan dengan cara penilaian risiko secara klinis, petanda biokimia, atau sistem skor. Stratifikasi risiko ini tidak hanya untuk menilai risiko jangka pendek pada pasien sindrom koroner akut namun juga risiko jangka panjang.<sup>4</sup>

### **2.2.1 Stratifikasi Risiko Berdasarkan Klinis dan Elektrokardiogram**

Presentasi klinis pada awal dapat digunakan untuk memprediksi prognosis jangka pendek pada pasien SKA. Pasien dengan keluhan yang menetap saat istirahat memiliki prognosis yang lebih buruk dibandingkan dengan pasien yang keluhannya hanya timbul pada saat beraktivitas. Adanya takikardia, hipotensi atau gagal jantung pada saat presentasi awal mengindikasikan prognosis yang buruk yang memerlukan penatalaksanaan yang cepat.<sup>4</sup>

Gambaran EKG awal juga dapat digunakan untuk memprediksi risiko jangka pendek. Pasien dengan EKG normal memiliki prognosis

yang lebih baik dibandingkan dengan pasien yang menunjukkan inversi gelombang T atau depresi segmen ST pada rekaman EKG. Pasien dengan elevasi segmen ST memiliki risiko yang paling tinggi pada kelompok ini.<sup>4</sup>

### **2.2.2 Stratifikasi Risiko Berdasarkan Sistem Skor**

Penilaian risiko dapat dilakukan secara kuantitatif menggunakan sistem skor. Beberapa sistem skor telah dikembangkan untuk memprediksi risiko baik jangka pendek maupun jangka panjang. Sistem skor yang sering dipakai adalah skor risiko TIMI (*Trombolysis in Myocardial Infarction*) dan GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*). Skor GRACE memberikan prediksi yang paling baik tetapi penerapannya memerlukan perhitungan yang kompleks. Skor TIMI memiliki kelebihan pada penggunaannya yang sederhana tetapi akurasi lebih rendah.<sup>4</sup>

### **2.2.3 Stratifikasi Risiko Dengan Petanda Biokimia**

Petanda biokimia merupakan bagian integral dalam pengelolaan pasien kardiovaskular. Pada pasien dengan keluhan nyeri dada atau sesak napas akut, petanda biokimia memegang peranan penting dalam proses penegakan diagnosis, stratifikasi risiko, dan memandu pemberian terapi. Selain itu petanda biokimia juga menggambarkan berbagai aspek dari patofisiologi sindrom koroner akut, mulai dari aspek imuno-inflamasi, kerusakan miokardium, aktivasi platelet hingga aktivasi neurohormonal. Troponin T atau I merupakan petanda biokimia yang paling banyak

digunakan pada sindrom koroner akut. Troponin meningkat pada sirkulasi perifer dalam kondisi infark miokard. Peningkatan kadar troponin dihubungkan dengan lesi koroner yang lebih kompleks, thrombus yang lebih banyak, gangguan aliran darah yang lebih berat, dan perfusi mikrovaskular yang sangat berkurang. Pasien SKA dengan peningkatan kadar troponin memiliki risiko 4 kali lebih tinggi untuk mengalami kematian atau infark miokard. Identifikasi pasien berisiko tinggi yang ditandai dengan peningkatan kadar troponin berguna untuk penentuan modalitas terapi yang akan diberikan. Namun troponin sendiri tidak dapat digunakan sebagai petanda tunggal untuk stratifikasi risiko. Hal ini disebabkan oleh karena pada sekelompok pasien dengan troponin negatif didapatkan memiliki risiko yang lebih tinggi dengan laju mortalitas di rumah sakit sebesar 12%.<sup>4,22</sup>

Berbagai penelitian pun dilakukan untuk mencari petanda biokimia lain yang dapat digunakan untuk melakukan stratifikasi risiko pasien sindrom koroner akut. Petanda inflamasi merupakan petanda biokimia yang paling banyak diteliti mengingat peran penting proses imuno-inflamasi pada patofisiologi SKA. Petanda inflamasi yang banyak digunakan untuk memprediksi risiko SKA adalah *High Sensitivity C Reactive Protein* (HsCRP). Petanda biokimia lain yang diduga memiliki kaitan dengan prognosis SKA adalah petanda yang berkaitan dengan stress hemodinamik, petanda yang berkaitan dengan proses aterosklerosis, serta petanda yang berkaitan dengan kerusakan

vascular.<sup>22,23</sup>

### 2.3 *Red Blood Cell Distribution Width (RDW)*

*Red Cell Distribution Width* merupakan pemeriksaan mikroskopis pada sedimen darah tepi yang mengukur variasi dari ukuran atau volume sel darah merah, variasi ini biasanya disebut dengan *anisocytosis*. Ini meningkat seiring dengan banyaknya variasi dari ukuran sel darah merah. Pada umumnya RDW ini merupakan bagian dari pemeriksaan darah lengkap dan digunakan bersamaan dengan indeks eritrosit yang lainnya terutama *Mean Corpuscular Volume (MCV)* untuk membantu dalam menentukan penyebab dari suatu anemia. Dalam klinis paling sering untuk membedakan anemia mikrotik misalnya anemia defisiensi besi dimana kadar RDW meningkat dibandingkan dengan thalasemia dengan kadar RDW yang pada umumnya normal, dan juga untuk anemia makrositik contohnya anemia megaloblastik pada defisiensi asam folat dimana pada umumnya terjadi peningkatan RDW dibandingkan dengan penyebab anemia makrositik lain yang kadar RDW nya normal.<sup>24,25</sup>

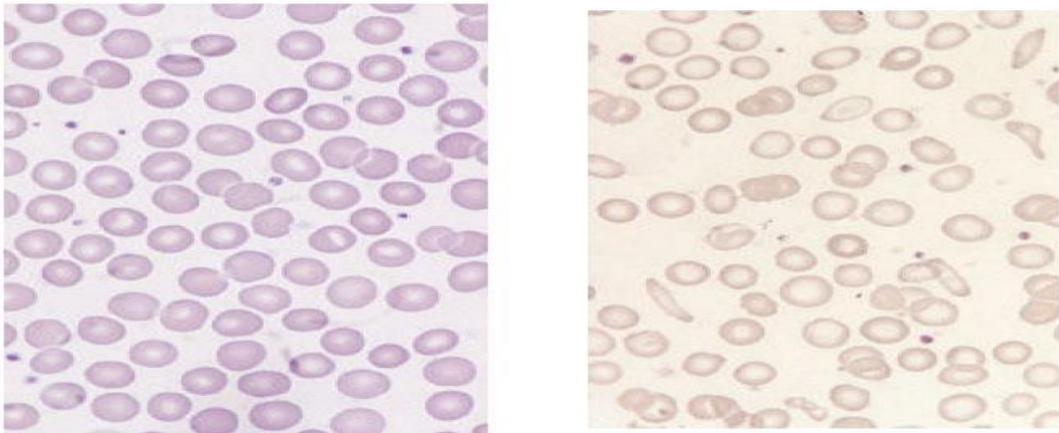
Ada dua metode yang dikenal untuk mengukur nilai RDW, yaitu RDW-CV (*Coefficient Variation*) dan RDW-SD (*Standard Deviation*). Nilai RDW-CV dapat diukur dengan formula :<sup>26</sup>

$$RDW = \frac{\text{Standard deviasi RBC (1SD)}}{\text{Mean MCV}} \times 100$$

Nilai normal berkisar antara 11.5%-14.5%. Sedangkan RDW-SD

merupakan nilai aritmatika lebar dari kurva distribusi yang diukur pada frekuensi 20%. Nilai normal RDW-SD adalah 39 sampai 48 fL. Semakin tinggi nilai RDW maka semakin besar variasi ukuran sel.<sup>26</sup>

Pada gambar 2, disebelah kiri menunjukkan gambaran sel darah tepi normal dari eritrosit dimana hanya terdapat sedikit variasi dari ukuran eritrosit sedangkan pada gambar kanan pada keadaan defisiensi besi menunjukkan *anisocytosis* (variasi yang banyak dari eritrosit), *poikilocytosis* dan gambaran mikrositik (ukuran sel darah yang lebih kecil dari normal) serta hipokromasia (tampak lebih pucat pada sentral sel darah merah).



Gambar 2.7 Gambaran darah tepi variasi ukuran sel darah merah normal (kiri) dan gambaran defisiensi besi moderat (kanan)

Sumber: Hank George.Red blood cell distribution width (RDW) mortality & morbidity implications. 2014

Saat ini RDW digunakan sebagai penanda diagnosis dan prognostik pada berbagai kondisi patologik dan berbagai macam penyakit. Sebelumnya diketahui bahwa RDW digunakan sebagai penanda penyakit inflamasi, malnutrisi, penyakit degeneratif, autoimun, keganasan dan

penyakit kelainan ginjal. Ini dihubungkan dengan morbiditas serta mortalitas terhadap setiap kenaikan level RDW. Dan akhir-akhir ini juga RDW digunakan sebagai prediktor morbiditas dan mortalitas pada penyakit kardiovaskular terutama yang berhubungan dengan aterosklerosis.<sup>27</sup>

Tabel 2.2 Mekanisme yang berhubungan dengan peningkatan RDW

<b>Table One</b> <b>Mechanisms Associated with Elevated RDW</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inflammation</li> <li>• Cigarette smoking</li> <li>• Nutritional deficiencies</li> <li>• Obesity</li> <li>• Oxidative stress</li> <li>• Physical inactivity/sedentary lifestyle</li> <li>• Increased circulating immature red blood cells</li> <li>• Impaired iron metabolism</li> <li>• Increased blood viscosity and other thrombotic mechanisms</li> <li>• Suppressed bone marrow function</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemolysis (enhanced red blood cell destruction)</li> <li>• Abnormal hemoglobin variants</li> <li>• Neurohormonal and endocrine system activation</li> <li>• Diminished capacity for systemic repair, recovery and defense</li> <li>• Tissue hypoxia/hypoxemia</li> <li>• Physiologic impairments associated with aging</li> <li>• Chronic hyperglycemia</li> <li>• Shorter telomere length</li> </ul>

Laju endap darah (LED) dan *high sensitive C reactive protein* (hs-CRP) merupakan dua penanda plasma inflamasi yang paling sering digunakan saat ini. Diantara penanda inflamasi lain yang dianggap tradisional, hs-CRP merupakan salah satu yang terbaik dan paling realistis digunakan sebagai penanda inflamasi karena mempunyai standarisasi pemeriksaan yang baik dan tidak tergantung pada asupan makanan, variasi diurnal yang minimal dan mempunyai waktu paruh yang panjang di dalam plasma, sehingga hs-CRP ini dimasukkan dalam skor resiko Framingham sebagai prediktor mortalitas pasien PJK. Laju endap darah juga merupakan penanda inflamasi lain yang telah lama digunakan pada beberapa laboratorium yang sampai saat ini masih sangat sering

digunakan, LED meningkat pada penyakit inflamasi yang masih aktif seperti rheumatoid arthritis, infeksi kronis, penyakit kolagen vaskular dan penyakit neoplasma. Laju endap darah juga digunakan untuk memonitoring aktivitas dari suatu penyakit. Namun selain inflamasi, beberapa faktor dan situasi seperti anemia dapat mempengaruhi hasil dari LED itu sendiri.<sup>6,27</sup>

Beberapa studi telah melaporkan hubungan antara RDW dengan hs- CRP maupun LED, dikatakan bahwa RDW dapat meningkat akibat adanya inflamasi kronis. Lee dkk melaporkan hubungan RDW dengan LED dan hs- CRP pada pasien dengan arthritis rheumatoid, dan mereka juga menunjukkan hubungan antara RDW dengan LED dan hs-CRP pada studi kohort dengan sampel yang jauh lebih besar yakni sebanyak 3.845 sampel dengan rata-rata umur 60 tahun, dengan membagi RDW dalam beberapa kuartil. Esmaili dkk menunjukkan hubungan antara RDW dengan plasma inflamasi lain dalam hal ini LED dan hs-CRP pada pasien anemia dan non anemia, dan hasilnya RDW memang dapat digunakan sebagai marker inflamasi yang baik karena terdapat korelasi yang signifikan antara RDW dengan kedua marker inflamasi tersebut.

Tabel 2.3 Hubungan kuartil RDW dengan hs-CRP dan LED (Quartile 1 :  $\leq 12,9\%$ , Quartile II :  $12,9\%-13,5\%$ , Quartile III :  $13,5\%-14,6\%$ , Quartile IV :  $\geq 14,6\%$ )

RDW Quartile	% hs-CRP > 3 mg/L	% ESR > 40 mm/hr
1	28%	8%
2	35%	10%
3	48%	23%
4	63%	40%

Selain itu dari delapan studi lain menemukan korelasi signifikan antara penanda inflamasi lain termasuk CRP, LED, TNF alpha, peningkatan WBC dan fibrinogen. Tabel 2 menunjukkan hubungan kuartil RDW dengan peningkatan marker inflamasi lain dalam hal ini hs-CRP dan LED. Semakin meningkat kuartil dari nilai RDW maka semakin tinggi pula nilai hs-CRP dan LED.<sup>6</sup>

#### 2.4 Hubungan *Red Blood Cell Distribution Width* dengan Sindrom Koroner Akut

Meskipun hubungan antara nilai RDW dengan morbiditas dan mortalitas penyakit kardiovaskular sudah terbukti melalui beberapa studi, namun patofisiologi serta mekanisme dasar hubungan tersebut belum dapat dijelaskan secara pasti. Leksmono FB telah melaporkan bahwa RDW mempunyai hubungan yang bermakna terhadap tingkat keparahan lesi arteri koronaria dan merupakan prediktor independen kejadian stenosis arteri koronaria berat berdasarkan skor gensini. Beberapa mekanisme dianggap dapat menjelaskan hubungan RDW dengan penyakit kardiovasular khususnya PJK, utamanya adalah akibat

peningkatan stres oksidatif, inflamasi kronik dan disfungsi endotel. Beberapa studi menunjukkan peningkatan RDW berasosiasi dengan peningkatan penanda inflamasi lain seperti hs-CRP dan neurohumoral seperti natriuretik peptida tipe B dan penanda rendahnya anti oksidan seperti selenium. Faktor-faktor tersebut mungkin berkontribusi meningkatkan nilai RDW dengan cara mengganggu metabolisme besi dan folat, menghambat produksi dan respon dari eritropoetin, memperpendek masa hidup dari sel darah merah atau eritrosit dan juga berkontribusi dalam peningkatan fragilitas dan destruksi dari eritrosit. Pada beberapa studi sebelumnya sitokin inflamasi dianggap dapat menekan maturasi dari eritrosit, sehingga eritrosit immatur yang nantinya akan beredar pada sirkulasi dan mengakselerasi proses eritropoesis.<sup>6,28,29</sup>

Kejadian aterosklerosis seperti yang kita ketahui merupakan suatu proses inflamasi yang berjalan kronis, beberapa macam sitokin seperti TNF-  $\alpha$ , IL-1b dan IL-6 dilepaskan dalam mekanisme ini. Peningkatan sitokin inflamasi pada sistem sirkulasi inilah yang dianggap dapat menekan efek dari eritropoetin (Epo) dan sintesis hemoglobin, dan ini menjadi penyebab anemia pada kasus inflamasi kronis. Beberapa studi menunjukkan bahwa sitokin inflamasi dapat mempengaruhi eritropoesis melalui dua jalur, yang pertama dengan menghambat gen transkripsi eritropoetin pada ginjal dan hati, dan yang kedua dengan menekan maturasi dari sel eritrosit pada sum-sum tulang. Penelitian pada ginjal

tikus mengenai hipoksia dan perfusi menunjukkan bahwa produksi eritropoetin pada ginjal dapat disupresi oleh TNF- $\alpha$ , IL-1b dan IL-6, sementara sel embrionik hepatoma juga dapat disupresi hanya oleh TNF- $\alpha$  dan IL-1b. Supresi dari eritropoesis yang terjadi pada sum-sum tulang oleh sitokin inflamasi diakibatkan oleh blokade pada proliferasi sel progenitor eritrosit dan blokade pada maturasi sel pro-eritroblast. Modulasi sitokin inflamasi sel progenitor eritrosit pada sum-sum tulang akan menyebabkan desensitasi sel terhadap eritropoetin, ini akan menghambat efek anti apoptosis dan pro maturasi. Oleh karena itu penurunan pelepasan eritropoetin menyebabkan sedikitnya produksi sel matur atau meningkatnya eritrosit imatur yang dilepaskan ke sirkulasi. Mekanisme lain yang mungkin menjelaskan adalah peningkatan sitokin inflamasi mempunyai dampak pada metabolisme besi dan fungsi sum-sum tulang, RDW berkaitan dengan respon proliferasi eritropoesis dan akan meningkat bersamaan dengan retikulosit selama peningkatan produksi eritrosit yang imatur. Dalam penelitian terbaru Gotsman dkk menunjukkan bahwa TNF- $\alpha$  dan IL-6 berhubungan dengan tingginya skor Gensini. Peningkatan sitokin juga memiliki efek merusak dan deformasi sel eritrosit yang matur, dimana ini pun juga berkontribusi pada peningkatan nilai dari RDW.<sup>30</sup>

Selain itu stres oksidatif juga menyumbang peran dalam mekanisme lain pada peningkatan nilai RDW sebagai prognostik penyakit kardiovaskular. Eritrosit memiliki kapasitas anti oksidan yang

kuat dan berfungsi sebagai penyerap zat-zat oksidatif yang utama. Namun eritrosit juga sangat rentan terhadap kerusakan oksidatif itu sendiri, yang mana akan menurunkan kelangsungan hidupnya dan stres oksidatif juga akan merangsang peningkatan pelepasan eritrosit muda atau imatur kedalam sirkulasi. Selama usia hidup eritrosit selama 120 hari, eritrosit terkena berbagai macam gangguan baik secara mekanik, stress oksidatif sampai stres hiperosmotik. Ini semua secara langsung mengganggu pengaturan penghantaran spesies oksigen dan nitrogen reaktif ke jaringan perifer sehingga memodulasi siklus perusakan oksidatif. Hipotesa ini dibuat dari sebuah eksperimen yang mengatakan bahwa eritrosit mempunyai sifat *free radical scavenging* (adanya enzim anti oksidan kuat yang cukup banyak yang membantu mengendalikan stress oksidatif dan mengembalikan pada kondisi fisiologis yang normal) dan *pro-oxidant* (ketidakseimbangan redoks pada eritrosit dihasilkan oleh karena kerusakan oksidatif dan inflamasi yang berlebihan pada jaringan patologis dimana ini akan menghambat kerja dari anti oksidan, jadi eritrosit akan bertindak sebagai prooksidan yang mana akan merubah dan mengatur fungsi endotel vaskular dan *signaling properties* (stres oksidatif menyebabkan kerusakan pada membran eritrosit, dan interaksi antar eritrosit dan interaksi antar eritrosit dan sel lain akan menyebabkan kerusakan oksidatif). Stres oksidatif akan mengganggu struktur sitoskeleton dan kehilangan lemak membran dari eritrosit, sehingga eritrosit menjadi lebih kaku dan asimetri dalam ukuran

atau anisocytosis. Ini menunjukkan bahwa eritrosit yang teroksidasi mempunyai daya agregasi dan adhesi yang tinggi pada jaringan endotel sehingga mengarah pada siklus lingkaran setan dimana kerusakan oksidatif memicu kerusakan dan disfungsi dari endotel.<sup>29</sup>

Uyarel dkk melaporkan semakin besar angka RDW pada pasien STEMI yang menjalani intervensi koroner perkutan primer dikaitkan dengan peningkatan mortalitas dan lamanya perawatan saat di rumah sakit maupun jangka panjang. RDW juga ditemukan merupakan predictor independen mortalitas jangka panjang pada pasien dengan NSTEMI. Dabbah dkk melaporkan adanya hubungan positif antara nilai RDW dasar dan saat dipulangkan terhadap risiko mortalitas semua penyebab dan perkembangan kejadian gagal jantung baru pada pasien infark miokard akut. Semakin tingginya nilai RDW bisa merupakan biomarka inflamasi yang telah diketahui baik merupakan faktor patogen pada kejadian PJK dan IMA. Fase awal saat terjadi IMA nilai plasma erythropoietin meningkat. Selain itu aktivasi neurohumoral juga mempengaruhi erythropoiesis. Sistem simpatis dan sistem renin-angiotensin bisa mempercepat erythropoiesis dengan menstimulasi pelepasan erythropoietin. Agonis beta adrenergic juga bisa mempengaruhi respon sumsum tulang pada pasien infark miokard akut. Sehingga baik inflamasi kronik dan aktivasi neurohumoral berakibat pada peningkatan heterogenitas eritrosit yang tersirkulasi. Peningkatan RDW juga telah dikaitkan dengan tanda awal terjadinya atherosclerosis. Peningkatan

RDW juga bisa merefleksikan beberapa kondisi yang pada umumnya terjadi pada pasien IMA seperti defisiensi nutrisi, penyakit komorbid, perburukan fungsi ginjal, defisiensi besi.<sup>31</sup>