

**Rasio Leukosit dan Volume Rerata Trombosit (WMR) sebagai
Prediktor Major Adverse Cardiac Events (MACE) Jangka Menengah
pada Penderita Sindrom Koroner Akut**

*White Blood Cell and Mean Platelet Volume Ratio as Predictors of
Medium-Term Major Adverse Cardiac Events in Patients with
Acute Coronary Syndrome*

DENI SYAMSUDDIN



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI KARDIOLOGI DAN KEDOKTERAN
VASKULAR
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2023

**Rasio Leukosit dan Volume Rerata Trombosit (WMR) sebagai
Prediktor Major Adverse Cardiac Events (MACE) Jangka Menengah
pada Penderita Sindrom Koroner Akut**

Tesis

sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar spesialis

Program Studi PPDS-1 Kardiologi dan Kedokteran Vaskular

Disusun dan diajukan oleh

DENI SYAMSUDDIN

NIM C165181010

kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI KARDIOLOGI DAN KEDOKTERAN VASKULAR
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

TESIS

**Rasio Leukosit dan Volume Rerata Trombosit (WMR) sebagai
Prediktor Major Adverse Cardiac Events (MACE) Jangka Menengah
pada Penderita Sindrom Koroner Akut**

DENI SYAMSUDDIN

NIM C165181010

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

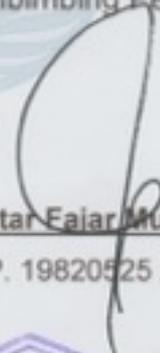
Pembimbing Utama,



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

NIP. 19500329 197612 1 001

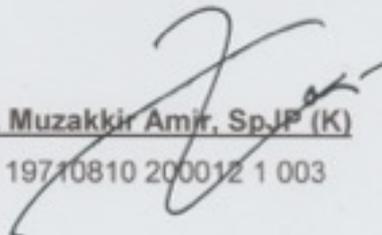
Pembimbing Pendamping,



dr. Akhtar Fajar Muzakkir, SpJP (K)

NIP. 19820525 200812 1003

Ketua Program Studi,



Dr. dr. Muzakkir Amir, SpJP (K)

NIP. 19710810 200012 1 003

Dekan Fakultas Kedokteran,



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

NIP. 19680530 199603 2 001

TESIS

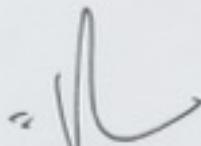
**Rasio Leukosit dan Volume Rerata Trombosit (WMR) sebagai
Prediktor Major Adverse Cardiac Events (MACE) Jangka Menengah
pada Penderita Sindrom Koroner Akut**

DENI SYAMSUDDIN

NIM C165181010

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

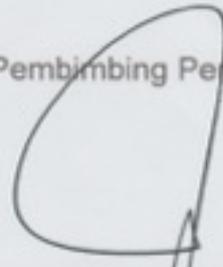
Pembimbing Utama,



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

NIP. 19500329 197612 1 001

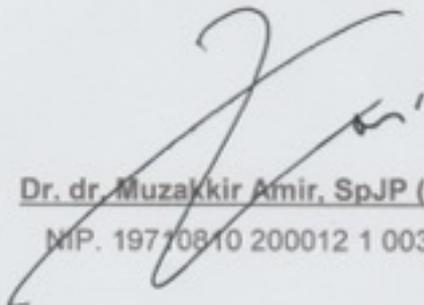
Pembimbing Pendamping,



dr. Akhtar Fajar Muzakkir, SpJP (K)

NIP. 19820525 200812 1003

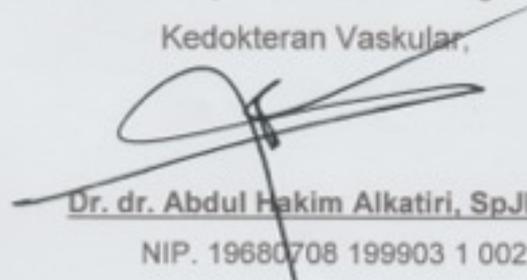
Ketua Program Studi,



Dr. dr. Muzakkir Amir, SpJP (K)

NIP. 19770810 200012 1 003

Ketua Departemen Kardiologi Dan
Kedokteran Vaskular,



Dr. dr. Abdul Hakim Alkatiri, SpJP (K)

NIP. 19680708 199903 1 002

PERNYATAAN KEASLIAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul “Rasio Leukosit dan Volume Rerata Trombosit (WMR) sebagai Prediktor Major Adverse Cardiac Events (MACE) Jangka Menengah pada Penderita Sindrom Koroner Akut” adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing (Prof. dr. Peter Kabo, PhD, SpFK, SpJP (K) sebagai Pembimbing Utama dan dr. Akhtar Fajar Muzakkir, SpJP (K) sebagai Pembimbing Pendamping). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin

Makassar, 1 Maret 2023

Yang menyatakan



DENI SYAMSUDDIN

NIM C165181010

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.273/UN4.6.1/KEP/2023, Tanggal 5 Januari 2023

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

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

UCAPAN TERIMA KASIH

Dengan memanjatkan puji syukur kehadiran Tuhan Yang Maha Esa, atas segala berkat, karunia, 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), Ketua Program Studi Dr. dr. Abdul Hakim Alkatiri, 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. dr. Muzakkir Amir, SpJP(K) yang telah mendidik dan memberikan arahan selama mengikuti proses pendidikan.
3. Seluruh Guru-Guru yang telah mendidik dan membimbing saya selama

menjalani proses pendidikan *Prof. Dr. dr. Junus Alkatiri, SpPD, SpJP(K); Prof. Dr. dr. Ali Aspar, SpPD, SpJP(K); Prof. dr. Peter Kabo, PhD, SpFK, SPJP(K); Dr. dr. Idar Mappangara, SpPD, SpJP(K); Dr. dr. Muzakkir Amir, SpJP(K); Dr. dr. Abdul Hakim Alkatiri, SpJP(K); dr. Pendrik Tandean, SpPD-KKV; Dr. dr. Khalid Saleh, SpPD-KKV; dr. Zaenab Djafar, SpPD, SpJP(K); dr. Akhtar Fajar Muzakkir, SpJP(K); dr. Aussie Fitriani Ghaznawie, SpJP(K); dr. Yulius Patimang, SpA, SpJP(K); dr. Andi Alief Utama Armyn, SpJP(K); dr. Az Hafiz Nashar, SpJP(K); dr. Fadillah Maricar, SpJP(K); dr. Muhammad Nuralim Mallapasi, SpB, SpBTKV (K); dr. Amelia Arindanie, SpJP; dr. Bogie P. Palinggi, SpJP.*

4. Istri tercinta dr. Dian Sulistya Ningrum beserta buah hati terkasih Darrel Gazali Syamsuddin yang telah memberikan kasih sayang yang tulus, dukungan, pengorbanan, doa, kesabaran dan pengertiannya yang luar biasa selama penulis mengikuti proses pendidikan.
5. Kepada orangtua dan mertua saya beserta saudara kandung saya yang telah memberikan restu untuk penulis melanjutkan pendidikan, disertai dengan doa, kasih sayang, dan dukungan yang luar biasa selama penulis menjalani pendidikan.
6. Sahabat dan Saudara Roeang 9oenjing yaitu *Wiah, James, Ayu, Ofel, Wiwi, Hendry, Idul, Jacky* atas bantuan dan kerja samanya serta dukungannya selama proses pendidikan, sehingga kita dapat bersama-sama menyelesaikan studi dengan penuh tawa, canda haru dan air mata.
7. Seluruh staf administratif Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular yaitu Bu Ida, Kak Hikmah, Kak Bara, Kak Wiwik yang telah banyak membantu selama proses pendidikan.
8. Seluruh Perawat dan Paramedis di Pusat Jantung Terpadu RSUP Dr Wahidin Sudirohusodo terkhusus tim UGD, CVCU dan Bangsal dan Poli yang selama ini banyak membantu dan bekerja sama selama dinas dan jaga selama 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,

DENI SYAMSUDDIN

ABSTRAK

DENI SYAMSUDDIN. Rasio Leukosit dan Volume Rerata Trombosit (WMR) sebagai Prediktor Major Adverse Cardiac Events (MACE) Jangka Menengah pada Penderita Sindrom Koroner Akut. (dibimbing oleh Peter Kabo, Akhtar Fajar Muzakkir, Andi Alfian Zainuddin)

Latar Belakang: Penatalaksanaan pasien Sindrom Koroner Akut (SKA) harus mencakup penilaian prognostik untuk menentukan pasien mana yang berisiko lebih tinggi untuk intervensi yang tepat. sel darah putih dan Volume Rerata Trombosit (WMR) adalah parameter hematologi sederhana, mudah, murah, dan cepat untuk memprediksi hasil klinis SKA. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah nilai WMR dapat digunakan sebagai prediktor prognosis jangka menengah pada pasien SKA.

Metode: Ini adalah studi kohort retrospektif pada pasien yang didiagnosis dengan SKA. Pengumpulan data awal menggunakan data dari Registri SKA dan catatan pasien atau catatan medis saat pertama kali masuk rumah sakit. Untuk data hasil 3 bulan, penulis menghubungi pasien atau kerabat mereka untuk menentukan setiap peristiwa luaran buruk pada jantung (MACE) yang dikembangkan. Nilai *cut-off* WMR ditentukan melalui analisis *Receiver Operating Characteristic* (ROC).

Hasil: Penelitian ini melibatkan 446 partisipan yang terdiri dari 119 pasien NSTEMI (26,7%), 41 pasien angina pectoris (UAP) tidak stabil (9,2%), dan 286 pasien STEMI (64,1%). Kurva ROC profil laboratorium pada hasil MACE menunjukkan bahwa WMR memiliki area di bawah kurva (AUC) terbaik (0,694) dibandingkan dengan profil laboratorium lainnya dan memiliki kemampuan diskriminan dalam membedakan MACE pada pasien SKA. Nilai *cut-off* WMR terbaik berdasarkan Indeks Youden adalah 1270,525 dengan sensitivitas 71,4% dan spesifisitas 56,2%.

Kesimpulan: Sel darah putih dan volume rerata trombosit memiliki kemampuan prediktif yang baik untuk luaran klinis jangka menengah pada pasien SKA

Kata kunci : sindrom koroner akut, luaran buruk pada jantung, sel darah putih dan volume rerata trombosit

ABSTRACT

JACKY HARTANTO TUNGADI. White Blood Cell and Mean Platelet Volume Ratio (WMR) as Predictors of Medium-Term Major Adverse Cardiac Events (MACE) in Patients with Acute Coronary Syndrome. (supervised by Peter Kabo, Akhtar Fajar Muzakkir, Andi Alfian Zainuddin)

Background: The management of acute coronary syndrome (ACS) patients must include prognostic assessment to determine which patients are at higher risk for appropriate interventions. white blood cell and mean platelet volume ratio (WMR) is a simple, easy, cheap, and rapid hematological parameter to predict the clinical outcome of ACS. This study aimed to determine whether WMR value could be used as a predictor of medium-term prognosis in patients with ACS.

Methods: This was a retrospective cohort study in patients diagnosed with ACS. Initial data collection used data from the ACS Registry and patient records or medical records when they were first admitted to the hospital. For the 3-months outcome data, the authors contacted the patient or their relatives to determine any major adverse cardiac event (MACE) developed. The WMR cut-off value is determined through receive operator characteristic (ROC) analysis.

Results: This study involved 446 participants consisting of 119 NSTEMI patients (26.7%), 41 unstable angina pectoris (UAP) patients (9.2%), and 286 STEMI patients (64.1%). The ROC curve of laboratory profiles on MACE outcomes shows that WMR has the best area under the curve (AUC) (0.694) compared to other laboratory profiles and has discriminant ability in differentiating MACE on ACS patients. The best cut-off value of WMR based on the Youden Index was 1270.525 with a sensitivity of 71.4% and a specificity of 56.2%.

Conclusion: White blood cell and mean platelet volume ratio has good predictive ability for medium-term clinical outcome in ACS patients

Keywords: acute coronary syndrome, major adverse cardiac event, white blood cell and mean platelet volume ratio

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMBUNG.....	i
PERNYATAAN PENGANTAR.....	ii
HALAMAN PENGANTAR	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	Error! Bookmark not defined.
UCAPAN TERIMA KASIH	vii
ABSTRAK.....	x
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR.....	xvi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang Masalah	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian :	3
1.4 Hipotesis Penelitian	4
1.5 Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Patofisiologi dan Diagnosis Sindrom Koroner Akut.....	6
2.1.1 Patofisiologi Sindrom Koroner Akut.....	6
2.1.2 Diagnosis Sindrom Koroner Akut	11
2.2 Stratifikasi Prognosis Pasien Sindrom Koroner Akut.....	18
2.2.1 Stratifikasi Risiko Berdasarkan Klinis dan Elektrokardiogram.....	18
2.2.2 Stratifikasi Risiko Berdasarkan Sistem Skor	19
2.2.3 Stratifikasi Risiko Dengan Petanda Biokimia	19
2.3 Respon hemostatik umum platelet terhadap cedera vaskular	20
2.4 Regulasi Platelet In Vivo dan peran zat agonis trombus	23

2.5	Interaksi Platelet dan Leukosit pada Cedera Vaskuler	26
2.6	Volume trombosit rerata dan Sindrom Koroner Akut	30
2.7	Kondisi lain yang mempengaruhi Volume trombosit rerata dan Sindrom Koroner Akut	32
2.8	Rasio Leukosit dan Volume Trombosit Rerata (WMR) terhadap Kejadian Kardiovaskular Mayor pasca Sindrom Koroner Akut.....	36
2.9	Teknik Pengambilan Sampel dan efek terhadap Volume Trombosit Rerata	37
BAB III KERANGKA PENELITIAN		38
3.1	Kerangka Teori	38
3.2	Kerangka Konsep.....	39
BAB IV METODE PENELITIAN		40
4.1	Desain Penelitian	40
4.2	Tempat dan Waktu Penelitian.....	40
4.3	Populasi Penelitian.....	40
4.4	Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	40
4.5	Kriteria Inklusi dan Eksklusi	41
4.5.1	Kriteria Inklusi.....	41
4.5.2	Kriteria Eksklusi	41
4.6	Perkiraan Jumlah Sampel.....	42
4.7	Izin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i>	42
4.8	Alur Penelitian	43
4.9	Cara Kerja.....	43
4.9.1	Subyek Penelitian	43
4.9.2	Cara Penelitian.....	43
4.10	Definisi Operasional	44
4.11	Analisis Statistik	46

BAB V HASIL PENELITIAN	48
BAB VI PEMBAHASAN DAN DISKUSI	60
BAB VII PENUTUP.....	65
7.1 Kesimpulan	65
7.2 Saran	65
DAFTAR PUSTAKA	66
LAMPIRAN	83

DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1	Nilai Ambang Diagnostik EKG Elevasi Segmen ST	15
Tabel 5. 1	Karakteristik pasien berdasarkan diagnosis saat masuk rumah sakit	49
Tabel 5. 2	Profil laboratorium berdasarkan diagnosis saat masuk rumah sakit	50
Tabel 5. 3	Karakteristik klinis berdasarkan sebaran median WMR	52
Tabel 5. 4	Profil laboratorium berdasarkan sebaran median WMR	53
Tabel 5. 5	Major Adverse Cardiovascular Events (MACE) pada pasien ACS berdasarkan median WMR	54
Tabel 5. 6	Perbandingan karakteristik dasar, gambaran klinis dan WMR antara kelompok MACE positif dan MACE negatif	55
Tabel 5. 7	Analisis Regresi Logistik Univariate menunjukkan hubungan WMR (data kategorik) dengan MACE apapun	56
Tabel 5. 8	Analisis Regresi Logistik Multivariable menunjukkan hubungan RDW dengan MACE apapun, dengan variabel signifikan sebagai faktor perancu	57

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Mikroanatomi trombosis dan oklusi akut pada arteri	10
Gambar 2. 2 Waktu Timbulnya Berbagai Jenis Marka Jantung	17
Gambar 2. 3 Algoritme diagnosis sindrom koroner akut.....	17
Gambar 2. 4 Interaksi antara Leukosit-Trombosit dan Zat agonis trombus	29
Gambar 5. 1 Distribusi WMR berdasarkan diagnosis klinis	51
Gambar 5. 2 Perbandingan total MACE antara kelompok WMR tinggi versus WMR rendah	54
Gambar 5. 3 Distribusi WMR pada kelompok MACE positif dan MACE negatif.....	56
Gambar 5. 4 Kurva Area under Receiver Operating Characteristic (AUROC).....	59

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Penyakit jantung dan pembuluh darah adalah penyebab utama kematian di seluruh dunia. Pada tahun 2016, diperkirakan 17,9 juta orang meninggal karena penyakit jantung dan pembuluh darah, terhitung sekitar 31% dari kematian global. 85% dari semua data kematian disebabkan oleh serangan jantung dan stroke. Lebih dari tiga perempat dari semua kematian akibat penyakit jantung dan pembuluh darah terjadi di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah¹.

Pada tahun 2016, penyakit jantung koroner masih menjadi penyebab kematian utama di Australia, India, Indonesia, Filipina, Singapura dan Thailand. Angka kematian kardiovaskular di Indonesia adalah 384,9 per 100.000 orang, lebih tinggi dari rata-rata dunia sebesar 277,9 per 100.000 orang. Sindrom koroner akut (ACS) adalah masalah jantung dan pembuluh darah yang utama karena menyebabkan tingginya admisi rawat inap. Menurut Survei Kesehatan Dasar Sulawesi Selatan 2018 (RISKESDAS), kejadian penyakit jantung di Sulawesi Selatan adalah 1,46% (49.396)^{2,3}.

Kebanyakan ACS merupakan gejala akut dari ruptur plak aterosklerotik pembuluh koroner. Hal ini terkait dengan perubahan komposisi plak dan penipisan kapsul fibrosa yang menutupi plak. Peristiwa ini diikuti oleh proses agregasi trombosit dan aktivasi jalur koagulasi. Gumpalan darah yang kaya akan trombosit terbentuk. Bekuan darah ini menyumbat arteri koroner secara keseluruhan atau sebagian atau menjadi mikroembolus yang menyumbat arteri koroner yang lebih

jauh. Trombus ini juga melepaskan zat aktif vasokonstriktor, dan menimbulkan gangguan aliran darah di arteri koroner. Penurunan aliran darah di arteri koroner menginduksi iskemia miokard. Selama sekitar 20 menit, suplai oksigen terganggu dan otot-otot jantung dapat mati (infark miokard)².

Penatalaksanaan pasien ACS harus mencakup penilaian prognostik untuk menentukan mana pasien berisiko lebih tinggi untuk dilakukan intervensi yang tepat. Stratifikasi risiko dapat dilakukan dengan menggunakan penilaian risiko klinis, sistem skor dan penanda laboratorium. Beberapa sistem peringkat telah dikembangkan untuk memprediksi risiko jangka pendek dan jangka panjang. Sistem penilaian yang umum digunakan adalah skor risiko TIMI (*Trombolysis in Myocardial Infarction*) dan GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*).⁴

Penanda biokimia merupakan bagian penting pada manajemen pasien dengan penyakit jantung dan pembuluh darah. Pada pasien dengan nyeri dada akut atau dispnea, penanda biokimia memainkan peran penting dalam diagnosis, stratifikasi risiko, dan pengobatan. Selain itu, penanda biokimia menggambarkan berbagai aspek patofisiologi ACS, mulai dari inflamasi, imunitas, kerusakan miokard, aktivasi trombosit hingga aktivasi neuron dan hormon.⁴

Biomarker adalah indikator status biologis yang dapat digunakan untuk menentukan stadium klinis, respon farmakologi, intervensi terapeutik dan prognosis. Selama beberapa dekade terakhir, banyak biomarker baru telah ditemukan melalui beberapa studi pada pasien dengan penyakit arteri koroner. Salah satunya dengan menggunakan paramater hematologi, seperti platelet dan volume rerata trombosit.

Rasio leukosit dan volume rerata trombosit (*White Blood Cell and Mean*

Platelet Volume Ratio/WMR) merupakan sebuah parameter hematologi sederhana, mudah, murah, dan cepat untuk memprediksi luaran klinis sindrom koroner akut. Beberapa studi menunjukkan bahwa nilai WMR berhubungan dengan kejadian kardiovaskular jangka panjang serta mortalitas baik pada keadaan akut maupun kronik seperti infark miokard, gagal jantung, angina pektoris stabil, stroke dan penyakit arteri perifer.

Namun manfaat WMR sebagai prediktor prognosis pada pasien sindrom koroner akut belum diketahui secara jelas. Tujuan penelitian ini yakni untuk mengetahui apakah nilai WMR dapat dijadikan prediktor prognosis jangka menengah pada pasien sindrom koroner akut. Alasan pemilihan MWR sebagai biomarka pada penelitian ini karena WMR dapat dikalkulasikan dari pemeriksaan hematologi 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 WMR dapat dijadikan prediktor *Major Adverse Cardiac Events* (MACE) jangka menengah pada pasien sindrom koroner akut

1.3 Tujuan Penelitian :

- a. Tujuan Umum :
 - Menentukan WMR sebagai prediktor Major Adverse Cardiac Events (MACE) jangka menengah pada pasien sindrom koroner akut.
- b. Tujuan Khusus :
 - Menentukan nilai WMR pada kelompok pasien sindrom koroner

akut.

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

1.4 Hipotesis Penelitian

Nilai WMR 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 WMR juga dapat dijadikan prediktor prognosis jangka menengah pada pasien

dengan sindrom koroner akut.

1.5.2 Manfaat Implikasi Klinik

Bila hasil penelitian berhasil membuktikan bahwa nilai WMR 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 WMR 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) menjadi salah satu penyakit kardiovaskular yang berkontribusi pada tingginya angka perawatan rumah sakit dan angka kematian di Indonesia. Sindrom koroner didefinisikan sebagai kumpulan gejala klinis yang berkaitan dengan iskemik jaringan miokard akut meliputi angina pektoris tidak stabil (APTS), *non ST-segment elevation myocardial infarction* (NSTEMI), dan *ST-segment elevation myocardial infarction* (STEMI).^{2,6}

Pada dasarnya infark miokard dimulai dari adanya trombosis oleh plak aterosklerosis selain diseksi arteri koroner spontan, arteritis koroner, emboli koroner, spasme koroner dan penekanan *myocardial bridges*. Plak aterosklerotik yang terganggu atau terlepas pada arteri koroner akan merangsang agregasi platelet dan formasi trombus. Trombus ini akan menyebabkan terjadinya oklusi pada pembuluh darah sehingga mengurangi perfusi ke miokard.⁷

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 trombosis terhadap patomekanisme SKA.^{7,10}

Plak ateroma terdiri dari beberapa morfologi dan dapat ditemukan di berbagai 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, Diabetes Melitus (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.^{11,12,13}

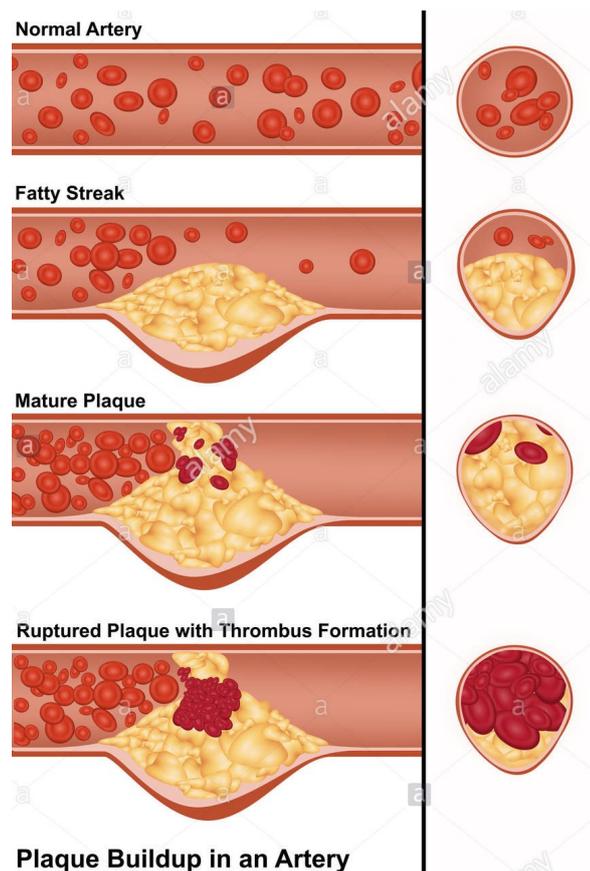
Perkembangan dan pertumbuhan plak aterosklerosis dapat dibagi menjadi lima tahap berdasarkan morfologi lesinya. Fase 1, merupakan perkembangan tanpa gejala dari lesi tipe I-III yang terjadi pada beberapa dekade awal kehidupan. Fase

2, adalah perkembangan ateroma (lesi tipe IV dan Va), dimana biasanya tanpa gejala namun dapat pula disertai suatu angina pectoris 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 di mana terjadi disrupsi lesi plak (Type VI) yang disertai trombus besar yang oklusif. Fase 5 merupakan fase kronik di mana terjadi kalsifikasi atau fibrosis plak (lesi tipe Vb dan Vc).¹³

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 di dalam plak sklerotik.¹³

Makrofag akan melepaskan metalloprotein yang mana memiliki aktivitas yang melawan komponen kolagen plak sehingga merapuhkan *cap* fibrosa. Makrofag yang berasal dari sel foam akan mengaktifkan *matrix metalloproteinases* (MMPs) dengan menguraikan spesies reaktif oksigen. Makrofag pada plak sklerotik berasal dari monosit di sirkulasi, 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 di mana struktur kolagennya tidak teratur.^{13,14,15}



Gambar 2. 1 Mikroanatomi trombosis dan oklusi akut pada arteri

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.^{7,14,16}

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 di dalamnya 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.⁹

Disrupsi plak merupakan penyebab dominan sekitar > 80% dari trombus koroner pada pria kulit putih dengan konsentrasi plasma *low density lipoprptein* (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.^{11,15}

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.²

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.²

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

- Angina tipikal yang persisten selama lebih dari 20 menit. Dialami oleh sebagian besar pasien (80%)
- Angina awitan 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 risiko tradisional.²

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.²

- 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.²

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 diagnostik 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 diagnostik. 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.²

Tabel 2. 1 Nilai Ambang Diagnostik EKG Elevasi Segmen ST

Sadapan	Jenis kelamin & usia	Nilai ambang elevasi ST
V1-3	Laki-laki ≥ 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 (Intervensi Koroner Perkutan) primer harus dipertimbangkan jika gejala-gejala iskemia persisten terjadi pada RBBB. Semua perubahan EKG yang tidak sesuai dengan kriteria EKG yang diagnostik 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 :²

- 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.

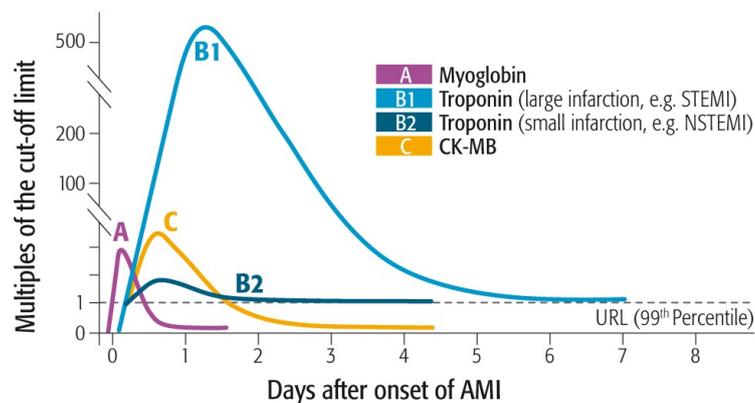
Hasil EKG 12 sadapan yang normal tidak menyingkirkan kemungkinan diagnosis SKA tanpa elevasi segmen ST, misalnya akibat iskemia tersembunyi di daerah sirkumfleks atau keterlibatan ventrikel kanan, oleh karena itu pada hasil EKG normal perlu dipertimbangkan pemasangan sadapan tambahan.²

- **Pemeriksaan Biomarka Jantung**

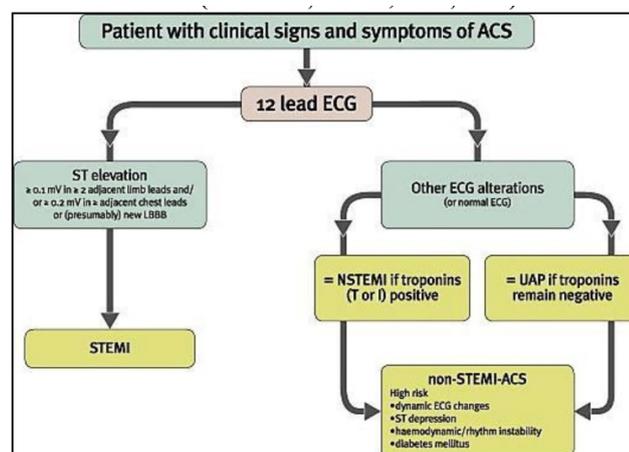
Kreatinin kinase-MB (CK-MB) atau troponin I/T merupakan biomarka nekrosis miosit jantung dan menjadi biomarka untuk diagnosis infark miokard. Troponin I/T sebagai biomarka nekrosis jantung mempunyai sensitivitas dan spesifisitas lebih tinggi dari CK-MB. Peningkatan biomarka jantung hanya menunjukkan adanya nekrosis miosit, namun tidak dapat dipakai untuk menentukan penyebab nekrosis miosit tersebut. Troponin I/T juga dapat meningkat akibat kelainan kardiak non-koroner seperti takiaritmia, trauma kardiak, gagal jantung, hipertrofi ventrikel kiri, miokarditis/pericarditis. infark miokard. Troponin I/T sebagai biomarka nekrosis jantung mempunyai sensitivitas dan spesifisitas 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 kardiak non-koroner seperti takiaritmia, trauma kardiak, 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. 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. 2 Waktu Timbulnya Berbagai Jenis Marka Jantung



Gambar 2. 3 Algoritme diagnosis sindrom koroner akut

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 drastis; 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.⁴

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.⁴

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.⁴

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.⁴

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 akurasinya lebih rendah.⁴

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%.^{4,20}

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.^{20,21}

2.3 Respon hemostatik umum platelet terhadap cedera vaskular

Salah satu awal kejadian cedera vaskular adalah timbulnya robekan non fisiologis pada vaskular yang akhirnya dapat memicu rangkaian reaksi hemostatik misalnya aktivasi vWF (faktor von Willebrand)²². Dan berujung pada agregasi platelet untuk mengatasi cedera tersebut. Dalam konsep sederhana, respon hemostatik dapat dianggap sebagai urutan dari peristiwa seluler dan molekuler digambarkan ke dalam fase inisiasi, ekstensi dan stabilisasi. Masing-masing fase ini melibatkan proses molekuler pro-hemostatik yang mengakibatkan penutupan

celah di dinding pembuluh darah secara cepat untuk membendung perdarahan, diimbangi dengan proses anti hemostatik yang membatasi respons ke tempat cedera dan mencegah hal yang tidak diinginkan seperti oklusi vaskular. Agen molekuler yang terlibat meliputi molekul adhesi, ligan, reseptor permukaan trombosit yang memulai jalur sinyal intraseluler, dan kaskade koagulasi untuk menghasilkan trombin dan fibrin.

Inisiasi

Hemostasis dipicu oleh paparan komponen darah ke celah di dinding pembuluh darah. Selama fase inisiasi, trombosit yang ada di dalam sirkulasi direkrut ke lokasi cedera melalui interaksi vWf yang terikat pada serat kolagen di dinding pembuluh darah dan kompleks reseptor GPIIb-IIIa trombosit. vWf biasanya ditemukan bersirkulasi dalam plasma dalam bentuk tidak aktif, disekresikan dari sel-sel endotel sebagai bagian dari matriks ekstraseluler, dan juga disekresikan dari badan Weibel-Palade dari sel endotel yang teraktivasi^(23,24). Setelah menembus dinding pembuluh darah, vWf yang berada disirkulasi diendapkan pada serat kolagen collagen yang ada di jaringan yang rusak²⁵. Reseptor GPIIb di permukaan trombosit juga teraktivasi untuk merekrut trombosit dengan cepat dari sirkulasi^(23,24,26) karena interaksi kompleks vWf- GPIIb relatif lemah, interaksi perekat tambahan dimediasi oleh molekul adhesi integrin pada permukaan trombosit juga diperlukan untuk perlekatan trombosit yang kuat pada sel yang cedera misalnya integrin $\alpha_2\beta_1$ yang mengikat kolagen dan $\alpha_{IIb}\beta_3$ mengikat vWf dan ligan lainnya. Agar integrin trombosit dapat mengikat ligan, perubahan konformasi dari keadaan istirahat ke keadaan aktif yang dilakukan melalui aktivasi trombosit. Aktivasi trombosit selama fase inisiasi kemungkinan dimediasi melalui

beberapa jalur pensinyalan trombosit, termasuk aktivasi reseptor kolagen GPVI, aktivasi reseptor ATP dan ADP trombosit melalui pelepasan molekul-molekul ini dari sel dan dengan sinyal dari kompleks GPIb-IX-V. Selain itu, faktor jaringan yang diekspresikan oleh sel-sel di dinding pembuluh darah dan jaringan ekstrasvaskular yang memulai pembentukan trombin, juga merupakan aktivator platelet yang poten.

Ekstensi

Setelah adhesi dan aktivasi awal trombosit, trombosit tambahan direkrut dari sirkulasi untuk membentuk agregat trombosit melalui kohesi trombosit-trombosit selama tahapan ekstensi. Kohesi ini dimediasi terutama oleh pengikatan protein plasma fibrinogen ke IIB β 3 integrin (alias GPIIbIIIa). Setiap molekul fibrinogen memiliki dua tempat pengikatan IIB β 3 dan karena itu dapat memediasi interaksi trombosit-trombosit dengan mengikat reseptor pada dua trombosit yang berdekatan. Perekrutan trombosit dan kohesi yang diperantarai IIB β 3 memerlukan aktivasi trombosit oleh ADP yang dilepaskan dari granula padat trombosit, dan tromboksan A2 (TxA2) yang dihasilkan oleh trombosit yang sudah melekat di tempat cedera. Aktivitas trombin juga terus berperan terhadap aktivasi trombosit.

Stabilisasi

Setelah terbentuk, sumbat hemostatik yang muncul harus tertancap di tempat cedera untuk menahan kekuatan aliran darah dan mencegah perdarahan ulang. Sebagai tambahan proses mengaktifkan trombosit, trombin mengubah fibrinogen menjadi fibrin membentuk jaringan serat fibrin yang membantu menstabilkan sumbat trombosit. Stabilisasi juga difasilitasi oleh konsolidasi massa trombosit melalui retraksi trombosit yang dimediasi aktin-miosin. Aktivasi

trombosit diperkuat oleh umpan balik positif dari zat agonis lain (trombin, ADP, TxA₂), serta jalur pensinyalan yang bergantung pada kontak yang dimulai setelah trombosit mendekati satu sama lain sedemikian rupa sehingga pasangan reseptor/ligan pada trombosit yang berdekatan saling berlekatan. Zat IIB β 3 integrin memiliki peran penting dalam tahap ini, dimana juga bertindak sebagai molekul pemberi sinyal yang mengatur proses retraksi trombosit²⁷

2.4 Regulasi Platelet In Vivo dan peran zat agonis trombus

Setelah trombosit ditangkap di dinding pembuluh yang rusak, aktivasi trombosit oleh dipicu kolagen, trombin, ADP, dan TxA₂. Kecuali kolagen, masing-masing agonis ini memberi sinyal melalui reseptor berpasangan protein G (GPCR). Secara umum, aktivasi reseptor menghasilkan peningkatan konsentrasi Ca²⁺ sitosol, diikuti oleh serangkaian peristiwa pensinyalan yang mengarah ke beberapa respons seluler yang disebut sebagai aktivasi trombosit. Meskipun sering digambarkan demikian, aktivasi trombosit bukanlah proses sederhana, melainkan urutan rangkaian kejadian yang bertingkat, beberapa di antaranya bersifat reversibel dan ada yang tidak. Komponen aktivasi trombosit awal yang reversibel meliputi: perubahan bentuk trombosit dari morfologi diskoid ke berbagai bentuk lain, aktivasi IIB β 3 integrin yang mengarah ke agregasi trombosit, dan pembentukan tromboksan A₂. Proses ireversibel meliputi sekresi granula padat dan alfa, paparan phosphatidylserine (PS) yang memicu perakitan kompleks faktor koagulasi, dan akhirnya membran berubah dan terbentuk mikropartikel. Tingkat aktivasi trombosit di tempat cedera tergantung pada integrasi zat aktivator yang ditemui setiap trombosit.

Muncul pertanyaan bagaimana dan seberapa besar derajat aktivasi

trombosit berkembang dan apakah ada implikasi untuk penggunaan terapi anti-platelet yang ada dan pengembangan anti-platelet baru. Satu penjelasan yang mungkin adalah bahwa trombosit memiliki tingkat aktivasi yang berbeda dan tergantung dari jenis trombosit yang bersirkulasi dalam darah. Derajat aktivasi trombosit diduga berkaitan dengan karakteristik trombosit itu sendiri atau aktivator lainnya.

Trombin

Trombin adalah pengatur utama aktivasi trombosit yang kuat sebagai respons terhadap cedera vaskular. Trombin mengaktifkan trombosit melalui dua reseptor protein G berpasangan (GPCR) pada trombosit manusia, PAR-1, dan PAR-4. Reseptor ini digabungkan ke jalur pensinyalan Gq yang menyebabkan peningkatan konsentrasi Ca^{2+} di sitosol trombosit. Selain itu juga meningkatkan aktivasi integrin $I\text{Ib}\beta 3$ dan agregasi trombosit, sekresi granula trombosit, pembentukan tromboksan A_2 dan retraksi trombosit

Pada model tikus, penghambatan pembentukan/aktivitas trombin karena penghapusan genetik reseptor trombin trombosit (PAR-4 pada trombosit tikus) menghasilkan gangguan akumulasi trombosit yang signifikan dan hampir tidak ada mobilisasi kalsium intraseluler^{28,29}. Dengan demikian aktivasi trombin sangat penting untuk pembentukan trombus stabil yang terdiri dari trombosit yang teraktivasi penuh.

Adenosin difosfat (ADP)

Adenosin difosfat (ADP) dilepaskan dari sel yang rusak di tempat cedera serta dari granula padat trombosit yang teraktivasi. Ia bekerja pada dua reseptor trombosit, P2Y1 dan P2Y12, untuk memperkuat aktivasi trombosit secara parakrin

atau autokrin³⁰ Jalur P2Y₁₂ juga berkontribusi pada aktivasi IIB β 3 dan sekresi granula. Aktivasi P2Y₁₂/Gi diperlukan untuk aktivasi trombosit melalui respons terhadap konsentrasi trombin atau tromboksan A₂. Antagonis P2Y₁₂ dapat menghambat aktivasi trombosit dan melindungi terhadap kejadian trombotik pada manusia³¹. Aktivasi P2Y₁₂ pada stabilitas trombus berperan terutama untuk perekrutan dan retensi trombosit di bagian luar trombus yang sedang berkembang, daerah di mana aktivitas trombin menurun dengan cepat. Penghambatan aktivasi P2Y₁₂ sangat mengurangi akumulasi trombosit di lapisan trombus luar. Akan tetapi, antagonis P2Y₁₂ memiliki pengaruh yang kecil pada aktivasi trombosit yang kuat di inti trombus, di mana aktivitas trombin cenderung tinggi.

Tromboksan A₂

Seperti ADP, tromboksan A₂ (TxA₂) yang dihasilkan dan dilepaskan oleh trombosit teraktivasi bertindak untuk memperkuat aktivasi trombosit secara autokrin dan parakrin. TxA₂ dihasilkan melalui jalur siklooksigenase-1 (COX-1) yang sensitif terhadap aspirin. Setelah dilepaskan, TxA₂ terikat pada reseptor di permukaan trombosit untuk mengaktifkan jalur pensinyalan G_q yang akan menimbulkan peningkatan konsentrasi kalsium sitosol, aktivasi IIB β 3 dan pelepasan granula³². Pentingnya TxA₂ dalam aktivasi trombosit in vivo ditunjukkan oleh sejumlah studi klinis

Kolagen

Kolagen adalah agonis trombosit yang poten. Kolagen berinteraksi dengan reseptor Glikoprotein VI (GPVI) pada platelet yang juga akan menimbulkan peningkatan konsentrasi Ca²⁺ sitosol dan proses aktivasi trombosit berikutnya. Secara in vitro, aktivasi trombosit yang dimediasi kolagen sangat tergantung pada

pensinyalan sekunder oleh ADP dan tromboksan A₂. Berbeda dengan agonis trombosit yang terlarut dalam cairan plasma, kolagen merupakan komponen dinding pembuluh darah yang tidak larut yang berada di jaringan ekstrasvaskuler. Dengan demikian, kontribusi langsungnya terhadap aktivasi trombosit melalui aktivasi reseptor kolagen GPVI terbatas pada trombosit yang bersentuhan dengan dinding pembuluh yang rusak dan yang lolos ke kompartemen ekstrasvaskular. Kontribusi GPVI terhadap aktivasi trombosit dengan demikian sangat tergantung pada mekanisme dan luasnya cedera, serta jumlah trombin yang dihasilkan³³.

2.5 Interaksi Platelet dan Leukosit pada Cedera Vaskuler

Secara umum, interaksi platelet dan leukosit terjadi dimulai dengan adanya pelepasan mediator inflamasi lokal, seperti histamin atau sitokin (misalnya *Tumor necrosis factor alpha* (TNF- α), yang mengaktifkan sel endothel untuk menghasilkan ekspresi reseptor adhesi khusus yang membentuk ikatan dengan ligan pada permukaan leukosit³⁴. Protein E- dan P-selectin dan keluarga super immunoglobulinglobulin (IgSF), molekul adhesi vaskular-1 (VCAM-1), merupakan reseptor utama yang menambatkan leukosit dari darah yang mengalir cepat di vaskuler³⁵. Pembentukan ikatan reseptor ini menimbulkan reaksi adhesi leukosit yang khas dan dinamis, disebut sebagai *rolling*³⁶ yang tidak memerlukan aktivasi leukosit. Namun, leukosit bermigrasi melalui dinding pembuluh darah dan masuk ke jaringan yang memberikan sitokin kemoatraktan^{36,37} Agonis kemokin merupakan aktivator utama yang ditangkap oleh leukosit untuk menstabilkan kemampuan adhesinya pada jaringan yang rusak³⁸ diikuti beberapa faktor lain misalnya faktor pengaktif trombosit [PAF] dan leukotrien-B₄ [LTB₄]). Sinyal-sinyal ini menghasilkan *remodelling* sitoskeleton dan aktivasi b1 dan molekul

adhesi β 2-integrin yang memberikan adhesi yang kuat antara leukosit dengan sel endotel. Selain itu integrin juga mendukung migrasi apikal dan transendotelial leukosit menggunakan molekul adhesi antar sel-1 (ICAM-1) dan-VCAM-1 sebagai ligan³⁸. Untuk mengaktifkan lebih banyak migrasi leukosit, neutrofil dan T-limfosit membutuhkan respon prostaglandin-D2 (PGD2) untuk melakukan diapedesis in vitro³⁹. Beberapa ligan juga terlibat dalam aktivasi dan perekrutan leukosit seperti CD31, molekul adhesi sel endotel trombosit-1 – PECAM-1, CD99 dan ligan molekul adhesi junctional (JAM) misalnya JAM-C^{40,41}

Peran Platelet bebas dalam rekrutmen, aktivasi dan migrasi leukosit dari aliran darah

Hipotesis yang ada menunjukkan bahwa platelet yang teraktivasi mampu merekrut leukosit dengan mengekspresikan protein P-selektin⁴². Leukosit leukosit granulositik dan mononuklear direkrut secara efisien dari aliran dan dapat berputar terus menerus melintasi lapisan endotelial tunggal tanpa tanda-tanda aktivasi yang jelas. Bila trombosit diaktifkan oleh trombin (yaitu melalui reseptor teraktivasi protease [PAR] – PAR1 dan PAR4), neutrofil dapat diaktifkan dengan cepat melalui reseptor CXCR2, diduga karena interaksi CXCL7 yang berasal dari platelet (NAP-2) ⁴³ Studi lain menunjukkan bahwa trombosit yang teraktivasi dapat mengaktifkan neutrofil melalui PAF dan LTB₄⁴⁴. Menariknya, trombosit yang tidak bergerak juga bisa memberikan sinyal melalui reseptor spesifik (misalnya P-selectin dan CD31) yang mengatur kecepatan dan arah migrasi neutrofil^{45,46}

Peran Platelet yang menempel di endotel dalam rekrutmen leukosit dari aliran darah

Trombosit yang melekat pada sel endotelial bisa menyebabkan perekrutan

monosit dengan interaksi oleh TGF- β 1 dan P-selectin bertindak sebagai jembatan untuk mengirimkan monosit ke sel endotelial⁴⁷. Laporan lain⁴⁸ menjelaskan perekrutan neutrofil, monosit, sel dendritik, limfosit T, limfosit B dan sel NK ke endotelium melalui interaksi dengan zat MCP-1 yang diekspresikan oleh monosit dan aktivasi neutrofil. Selain itu, ikatan platelet dengan monosit via P-selectin juga menginduksi sekresi TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12, CXCL8 dan CCL4 (MIP-1 β) yang berkaitan dengan rekrutmen leukosit lainnya⁴⁹.

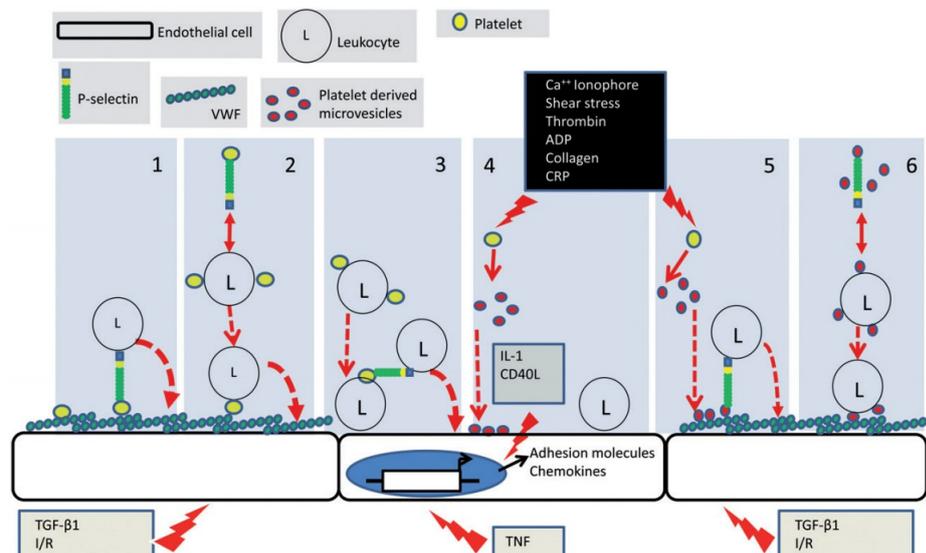
Agregasi trombosit dan leukosit

Pembentukan agregat leukosit-trombosit heterotipik diawali dengan interaksi p-selectin dengan PSGL-1 yang mengikat leukosit yang diinduksi oleh aktivasi trombosit⁵⁰. Adhesi yang terjadi ini distabilkan secara langsung atau secara tidak langsung (melalui jembatan fibrinogen) oleh reseptor lain, mis. GPIIb dan integrin α IIb β 3 pada trombosit dan integrin β 2 (khususnya, CD11b/CD18) pada leukosit⁵¹.

Menariknya, ada korelasi positif antara jumlah agregat leukosit-trombosit yang bersirkulasi dan tingkat keparahan penyakit inflamasi dan infeksi. Peningkatan agregat dilaporkan pada diabetes dan rheumatoid arthritis, dimana penyakit ini berhubungan dengan percepatan pembentukan atheroma dan peningkatan risiko penyakit atero- trombotik⁵². peningkatan agregat juga telah diamati pada inflamasi penyakit usus⁵³ dan gagal jantung iskemik⁵⁴. Lebih jauh, insiden agregat trombosit dan leukosit juga meningkat pada infeksi bakteri⁵⁵ contohnya agregat monosit dan trombosit pada Leishmaniasis atau pada infeksi *Staphylococcus aureus*, pembentukan agregat neutrofil-trombosit di sirkulasi juga ditemukan⁵⁶. Pembentukan agregat trombosit- leukosit (khususnya agregat

trombosit-monosit) terjadi pada aterosklerosis dan penyakit atero-trombotik. Jadi, pada penyakit arteri koroner yang stabil atau infark koroner atau serebral yang baru terjadi, jumlah agregat yang bersirkulasi meningkat secara signifikan⁵⁷ Bahkan, meningkatnya jumlah agregat merupakan faktor risiko untuk penyakit kardiovaskular dan serebrovaskular, seperti hipertensi⁵⁸. Beberapa studi yang melibatkan proses iskemik reperfusi menunjukkan bahwa agregat platelet-neutrofil meningkatkan aktivasi dan rekrutmen neutrofil ke jaringan yang cedera melalui peningkatan ekspresi p-selectin. Dengan demikian, hal ini menunjukkan bahwa interaksi leukosit dan trombosit dapat digunakan sebagai prediktor stratifikasi luaran klinis pasien dengan infark miokard akut⁵⁹

Peran mikrovesikel platelet dan rekrutmen leukosit



Gambar 2. 4 Interaksi antara Leukosit-Trombosit dan Zat agonis trombus

Mikrovesikel adalah turunan partikel membran plasma heterogen, berdiameter 100–1000 nm, yang dapat dideteksi dalam darah, urin dan cairan tubuh lainnya.⁶⁰ Mikrovesikel dilepaskan dari sel-sel pembuluh darah, termasuk trombosit, sel endotel dan leukosit. Terdapat bukti bahwa mikrovesikel memainkan

peran fisiologis dalam inflamasi 61

Mikrovesikel bisa berisi zat-zat yang berhubungan dengan inflamasi dan zat-zat yang bersifat kemoatraktan lainnya misalnya. Megakariosit, yang merupakan sel progenitor sumsum tulang dari mana trombosit matur berasal, juga melepaskan mikrovesikel ke dalam darah sebagai respon dari jaringan tubuh. Hal ini juga mempengaruhi pelepasan leukosit dan sel-sel darah lainnya ke sirkulasi terutama pada cedera akut yang dapat mengakibatkan perubahan jumlah sel-sel darah didalam sirkulasi termasuk leukosit dan trombosit.

2.6 Volume trombosit rerata dan Sindrom Koroner Akut

Volume trombosit rerata (MPV) meningkat selama infark miokard akut (IMA) dan pada minggu-minggu berikutnya pasca serangan⁶²⁻⁶⁴. Temuan ini sering dikaitkan dengan penurunan sementara jumlah trombosit^{62,64}. Selain itu, di antara pasien dengan penyakit arteri koroner, mereka dengan volume trombosit yang lebih tinggi cenderung memiliki risiko AMI yang lebih besar daripada mereka yang memiliki MPV lebih rendah, dan hal ini bersifat independen terhadap luasnya lesi⁶⁵ meskipun beberapa penelitian telah melaporkan data yang berbeda⁶⁶. Temuan ini telah mengarah pada kesimpulan bahwa peningkatan ukuran trombosit terjadi sebelum kejadian akut dan mungkin memainkan peran penting dalam patogenesis penyakit. Kristensen dkk.⁶⁷ menunjukkan bahwa waktu perdarahan pasien dengan AMI lebih pendek dari pada pasien dengan angina tidak stabil. Efek ini tampaknya dimediasi oleh tromboksan, yang diproduksi dalam jumlah yang lebih besar disertai dengan adanya nilai MPV yang tinggi. MPV juga tampaknya bersifat independen terhadap ukuran dan lokasi infark⁶⁸, yang memperkuat kesan bahwa parameter ini mulai berperan sebelum kejadian IMA. Namun, trombosit dengan ukuran yang

lebih besar dapat dilepaskan ke dalam sirkulasi, setidaknya sebagian, juga sebagai respons terhadap iskemia miokard, seperti yang ditunjukkan oleh temuan dimana MPV meningkat setelah *exercise stress test* pada pasien koroner⁶⁹. Muscari dkk⁷⁰ menemukan hubungan langsung antara MPV 8.4 fl (nilai ini merupakan nilai di quartile yang tinggi) dan perubahan EKG yang mengindikasikan iskemik, sementara Pizzulli⁷¹ menemukan nilai MPV yang lebih tinggi pada pasien dengan penyakit arteri koroner dibandingkan dengan partisipan kontrol, dan pada angina tidak stabil lebih banyak daripada pada angina stabil. Selain itu, di antara pasien dengan angina tidak stabil, MPV lebih tinggi pada mereka yang membutuhkan revaskularisasi segera. Dapat disimpulkan bahwa MPV mungkin berhubungan dengan sindrom koroner akut⁷². Menariknya, trombosit berukuran besar yang sifatnya hiperaktif tidak dilepaskan dalam jumlah besar dalam sirkulasi koroner pasien penyakit arteri koroner, seperti yang dibuktikan oleh temuan nilai MPV yang lebih rendah di dalam sinus koroner daripada di darah arteri⁷³. Penulis lain menyelidiki hubungan MPV dengan prognosis sindrom koroner akut dan dengan hasil intervensi koroner perkutan. Misalnya, Martin dkk.⁷⁴ mengukur MPV 6 bulan setelah AMI pada 1716 pasien, yang *difollow-up* selama 2 tahun: pasien yang mengalami kejadian iskemik berulang memiliki nilai MPV awal yang lebih tinggi daripada pasien yang tidak memiliki AMI berulang; Nilai MPV juga lebih tinggi pada mereka yang kemudian meninggal dibandingkan dengan mereka yang tidak, menunjukkan bahwa ukuran trombosit merupakan faktor risiko dan indikator prognostik pada pasien dengan AMI. MPV bahkan ditemukan sebagai penanda prediktif dari gangguan reperfusi pada pasien yang menjalani angioplasti koroner⁷⁵. Beberapa penulis menunjukkan bahwa pasien dengan MPV tinggi sebelum

angioplasti memiliki peningkatan risiko kematian dan restenosis koroner dalam 4-8 bulan berikutnya^{76,77}

2.7 Kondisi lain yang mempengaruhi Volume trombosit rerata dan Sindrom Koroner Akut

Gangguan Cerebrovascular

Beberapa penelitian telah membuktikan hubungan dari MPV dengan stroke dan prognosisnya. O'Malley dkk.⁷⁸ melihat peningkatan MPV di semua subtipe stroke iskemik. Peningkatan ini sudah dapat dideteksi pada fase akut (dalam 48 jam dari timbulnya gejala) dan bertahan lama setelah stroke (yang kedua pengukuran dilakukan setelah 6 bulan). Temuan ini mengarah pada kesimpulan bahwa peningkatan MPV mungkin sudah ada sebelum terjadinya onset akut, dan berpotensi terlibat patogenesis mengingat usia trombosit 8 hari. Sebagian besar penelitian menemukan peningkatan MPV lebih besar pada stroke kortikal daripada stroke lakunar^{79,80}

Pada pasien dengan riwayat penyakit serebrovaskular sebelumnya, studi PROGRESS⁸¹ menunjukkan bahwa MPV dapat memprediksi risiko stroke kedua hingga 4 tahun sebelum kejadian akut, dan memberikan risiko relatif stroke hingga 11% untuk setiap femtoliter kenaikan MPV. Volume trombosit rerata bahkan dapat memberikan gambaran prognosis pasien stroke. Greisenegger dkk⁸² menemukan pada 776 pasien stroke yang diambil nilai MPV dalam 3 hari setelah onset pertama, evaluasi dengan skala *Modified Rankin (mRS)* seminggu kemudian menunjukkan bahwa nilai MPV yang tinggi mengalami stroke yang berat dan prognosis yang parah. Demikian pula, Butterworth dan Bath⁷⁹ menemukan bahwa pasien yang sudah meninggal atau ketergantungan (nilai mRS 3-6) pada 3 bulan pasca stroke

memiliki nilai MPV basal yang tinggi. Muscari dkk⁸⁰ meneliti variabilitas spontan MPV selama fase akut stroke iskemik, di mana nilai MPV pada stroke non-lakunar, cenderung meningkat secara progresif di minggu pertama, meski dengan waktu yang berbeda sesuai dengan beratnya penyakit. Peningkatan MPV lebih awal ditemukan pada pasien dengan gangguan neurologis yang lebih besar daripada mereka yang memiliki gambaran klinis yang kurang terganggu. Dengan demikian, peneliti harus mempertimbangkan faktor temporal atau perubahan MPV berdasarkan waktu untuk mempertimbangkan MPV sebagai faktor prognostik karena bahkan pada stroke iskemik yang lebih ringan MPV juga dapat meningkat. Studi lain tidak menemukan hubungan yang signifikan antara MPV dan hasil stroke⁸³. Kemungkinan hal ini dipengaruhi jumlah pasien dan teknik pengukuran MPV yang berbeda.

Gangguan Kardiovaskular dan Penggunaan Antiplatelet

Pada ibu hamil, peningkatan nilai MPV dapat memprediksi preeklamsia 4,6 minggu sebelum diagnosis ditegakkan⁸⁴. Selain itu, pemantauan longitudinal MPV dapat membantu mengidentifikasi wanita yang memiliki prognosis baik bila mendapatkan intensifikasi pengobatan antiplatelet⁸⁵. Peningkatan MPV, protein C-reaktif dan nilai laju sedimentasi eritrosit telah dilaporkan pada pasien dengan atrium fibrilasi paroksismal (AF)⁸⁶ dan nilai MPV lebih tinggi di AF permanen daripada di AF paroksismal⁸⁷. Temuan ini dapat berkontribusi untuk menjelaskan keadaan protrombotik yang terkait dengan aritmia ini. Pasien hipertensi dengan stenosis arteri ginjal juga dapat menunjukkan peningkatan nilai MPV⁸⁸. Saat ini, tidak ada data yang tersedia mengenai kemungkinan asosiasi nilai MPV dengan

penyakit arteri perifer. Demikian pula, hanya sedikit data yang tersedia untuk menjustifikasi tentang hubungan antara obat antiplatelet dan trombosit. Secara khusus, aspirin tidak secara signifikan mempengaruhi volume trombosit, baik in vitro atau in vivo⁸⁹. Sebaliknya, ukuran trombosit yang besar mungkin memiliki reaktivitas yang meningkat bahkan pada pasien dengan penyakit arteri koroner stabil menjalani terapi anti platelet ganda dengan aspirin dan clopidogrel⁹⁰

Diabetes melitus

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa MPV meningkat pada adanya diabetes mellitus dan pada pasien dengan gangguan glukosa puasa. Sharpe dan Trinick⁹¹ menunjukkan bahwa nilai MPV tidak berbeda antara jenis kelamin atau jenis diabetes tipe 1 dan tipe 2, dan bahwa juga tidak berhubungan dengan lamanya penyakit. Hasil ini mengarah pada kesimpulan bahwa peningkatan MPV disebabkan oleh keadaan diabetes itu sendiri, terdeteksi dari fase awal dan bertahan selama seluruh durasi penyakit. Sebuah studi baru-baru ini⁹² mengamati dua kelompok penderita diabetes, yaitu 35 pasien dengan kadar *glycated haemoglobin* (HbA1c) dibawah 7%, dan 35 pasien dengan HbA1c > 7%. Studi menunjukkan korelasi positif antara HbA1c dan MPV, serta penurunan nilai MPV pada pasien yang mencapai kontrol diabetes yang lebih baik. Tidak ada perbedaan nilai MPV yang ditemukan antara pasien dengan dan tanpa komplikasi vaskular. Akan tetapi studi⁹³ yang mempelajari 265 pasien dengan diabetes tipe 2 dan 151 subjek dengan diabetes tipe 1 menemukan bahwa pasien dengan komplikasi mikrovaskular (retinopati, mikroalbuminuria) memiliki nilai MPV yang lebih tinggi daripada yang tidak memiliki kondisi tersebut. Baru-baru ini, Muscari dkk⁴⁷ melakukan analisis sistematis mengenai MPV pada populasi lansia, menunjukkan bahwa glukosa

darah, gambaran elektrokardiografi iskemik, dan lemak tubuh adalah prediktor yang terkait dengan nilai MPV tinggi (\ddagger 8,4 fl). Peningkatan MPV dapat berkontribusi pada kerusakan pembuluh darah terkait diabetes, terutama mengingat pada penyakit ini ukuran trombosit tidak hanya lebih besar, tetapi juga bersifat lebih hiperaktif di sirkulasi, seperti ditunjukkan dengan adanya peningkatan penanda aktivasi trombosit di plasma⁹⁴ dan konsentrasi tromboksan A2 di urin⁹⁵ serta peningkatan agregasi trombosit spontan⁹⁶

Obesitas

Obesitas adalah kondisi kompleks yang ditandai dengan perubahan metabolisme kronis, dan terkait dengan risiko kardiovaskular yang tinggi⁹⁷. Coban dkk⁹⁸ menunjukkan bahwa MPV meningkat pada individu obesitas, terlepas dari adanya faktor lain seperti kardiovaskular atau hematologi dan penyakit ginjal. Ada korelasi positif antara indeks massa tubuh (BMI) dan MPV. Kenaikan MPV diduga dapat berkontribusi untuk meningkatkan risiko kardiovaskular pada subjek obesitas. Penelitian lain menunjukkan bahwa persen lemak tubuh adalah salah satu parameter yang secara independen terkait dengan MPV pada lanjut usia⁴⁷. Sebuah penelitian yang melibatkan 30 wanita gemuk dan 30 wanita sehat non-obesitas menunjukkan penurunan signifikan ukuran trombosit setelah mengikuti diet⁹⁹. Dengan demikian, penurunan berat badan dapat menyebabkan penurunan risiko kardiovaskular melalui penurunan ukuran dan reaktivitas trombosit. Secara keseluruhan, tidak perbedaan yang signifikan dalam jumlah trombosit ditemukan antara subyek obesitas dan non-obesitas

2.8 Rasio Leukosit dan Volume Trombosit Rerata (WMR) terhadap Kejadian Kardiovaskular Mayor pasca Sindrom Koroner Akut

Pada ulasan di atas telah disebutkan bahwa pada cedera vaskular, terjadi peningkatan perekrutan aktivasi leukosit dan bahkan pada stadium dini ditemukan perubahan nilai MPV pada pasien dengan cedera vaskular. Selain itu interaksi trombosit dan leukosit sebagai agregat juga berkaitan dengan derajat penyakit dan luaran klinis. Sebuah studi menganalisa mengenai nilai MPV dan leukosit terhadap Kejadian Kardiovaskular Mayor (MACE)

Studi di Iran pada pasien NSTEMI menunjukkan tidak ada hubungan antara nilai MPV dengan MACE walaupun eligibilitas dan jumlah partisipan mempengaruhi hasil. Dalam studi longitudinal, peningkatan jumlah total WBC dikaitkan dengan tingkat kematian yang tinggi¹⁰⁰ dan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular¹⁰¹ Selain itu, Sabatine dkk¹⁰² melaporkan bahwa peningkatan jumlah WBC awal berkorelasi dengan gangguan perfusi miokard dan peningkatan mortalitas 6 bulan pada pasien yang didiagnosis dengan STEMI. Berbagai penelitian ini menunjukkan bahwa parameter hematologi dapat digunakan sebagai alat stratifikasi prognostik dan risiko dalam kasus seperti itu, meskipun ada pertanyaan mengenai sub tipe leukosit apa yang terbaik untuk merepresentasikan MACE^{103,104}. Dalam penelitian di Iran menunjukkan bahwa jumlah WBC terkait dengan MACE.

Mengukur rasio leukosit dan MPV sebagai WMR dianggap relevan dengan patofisiologi interaksi seluler leukosit trombosit dan berpotensi menjadi faktor prediktor MACE. Beberapa kelemahan studi mengenai WMR sebagai prediktor adalah jumlah sampel, pengaruh efek revaskularisasi sebelumnya serta tidak

diakomodasikannya beberapa faktor perancu mendorong perlunya dilakukan studi konfirmasi untuk asosiasi WMR dengan MACE.

2.9 Teknik Pengambilan Sampel dan efek terhadap Volume Trombosit

Rerata

Metode untuk mengukur volume trombosit telah berkembang seiring waktu. Mulai dengan menggunakan variasi impedansi listrik (*Beckman Coulter analysers, Fullerton, CA, USA*), difraksi cahaya (*Bayer Technikon analysers, Leverkusen, Germany*), hingga metode yang lebih baru berdasarkan *flow cytometry* dan deteksi dari dua sudut hamburan sinar laser, yang memungkinkan pengukuran tidak hanya volume, tetapi juga kepadatan setiap unit trombosit (*Siemens ADVIA analysers, Deerfield, IL, USA*). Pengukuran MPV dengan demikian menjadi sangat akurat, bahkan sebagai tambahan, lebar distribusi trombosit dapat diukur sebagai koefisien variasi volume trombosit: $(\text{standar deviasi}/\text{MPV}) \times 100$. Masalah teknis muncul dimana ditemukan fakta bahwa trombosit menunjukkan pembengkakan ketika sampel darah dicampur dengan antikoagulasi dengan asam etilendiamintetra asetat (EDTA)¹⁰⁵, sedangkan pembengkakan ini tidak terjadi pada darah yang disimpan dengan tabung yang mengandung sitrat. Namun nilai MPV tidak berubah terhadap penggunaan antikoagulasi dengan EDTA atau sitrat jika pengukuran dilakukan dalam 1 jam pengambilan sampel¹⁰⁶