

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

*ASSESSMENT OF GRACE SCORES AND RED BLOOD CELL
DISTRIBUTION WIDTH (RDW) AS MEDIUM-TERM PREDICTORS
OF MAJOR ADVERSE CARDIAC EVENTS (MACE) IN PATIENTS
WITH ACUTE CORONARY SYNDROME*

RUFIA T



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



2024

**PENILAIAN SKOR GRACE DAN RED BLOOD CELL
DISTRIBUTION WIDTH (RDW) 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

**RUFIAH
C165191002**

kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI KARDIOLOGI DAN KEDOKTERAN VASKULAR
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**



TESIS

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

RUFIAI

NIM: C165 191 002

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 8 Mei 2024
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,

Dr. dr. Idar Mappangara, SpPD, SpJP(K)

NIP. 19660721 199603 1 004

Dr. dr. Akhtar Fajar Muzakkir, SpJP(K)

NIP. 19820525 200812 1 003

Ketua Program Studi,

Dr. dr. Muzakkir Amir, SpJP(K)

NIP. 19710610 200012 1 003

Dekan Fakultas Kedokteran,

Prof. Dr. dr. Haerini Rasyid, MKes, SpPD-KGH, SpGK

NIP. 19680530 199603 2 001



TESIS

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

RUFIAH

NIM: C165 191 002

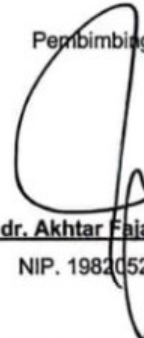
Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
penyelesaian studi PPDS 1 Ilmu Penyakit Jantung Dan Pembuluh Darah
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal 8 Mei 2024
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama,

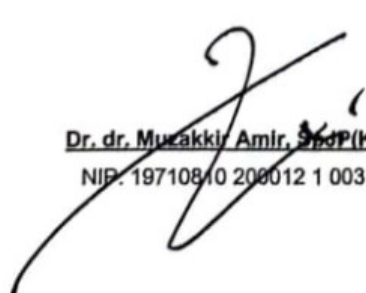
Pembimbing Pendamping,

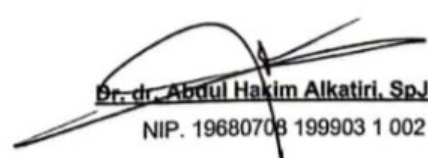

Dr. dr. Idar Mappangara, SpPD, SpJP(K)
NIP. 19660721 199603 1 004


Dr. dr. Akhtar Fajar Muzakkir, SpJP(K)
NIP. 19820525 200812 1 003

Ketua Program Studi,

Ketua Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular,


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


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



PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul "Penilaian Skor Grace Dan Red Blood Cell Distribution Width (RDW) Sebagai Prediktor Major Adverse Cardiac Events (MACE) Jangka Menengah Pada Penderita Sindrom Koroner Akut" adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing (Dr. dr. Idar Mappangara, Sp.PD, Sp.JP(K) sebagai Pembimbing Utama dan Dr. dr. Akhtar Fajar Muzakkir, Sp.JP(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, 8 Mei 2024

Yang menyatakan



RUFIAH

C165191002



PENETAPAN PANITIA PENGUJI

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji pada
Tanggal 8 Mei 2024

Panitia penguji Tesis berdasarkan SK Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

No. 00806/ UN4.6/KEP/2024, Tanggal 20 Februari 2024

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



Optimized using
trial version
www.balesio.com

Ucapan Terima Kasih

Alhamdulillah, segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT atas segala berkat, karunia, dan lindungan-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan tesis ini sebagai salah satu syarat dalam menyelesaikan pendidikan Spesialis pada Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Dalam penyelesaian tesis ini, penulis sepenuhnya menyadari bahwa karya ini tidak akan selesai tanpa bantuan dan dukungan dari pihak-pihak yang telah ikhlas membantu serta memberikan dukungan kepada penulis sehingga tesis ini dapat terselesaikan dengan baik.

Ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya penulis ungkapkan kepada kepada :

1. **Dr. dr. Idar Mappangara, Sp.PD, SpJP (K)**, sebagai pembimbing utama atas segala ilmu, bimbingan, bantuan dan dukungan dalam segala tahap penyusunan tesis ini dimulai dari pemilihan judul, penyusunan proposal, pelaksanaan hingga dengan penulisan tesis ini.
2. **Dr. dr. Akhtar Fajar Muzakkir, Sp.JP (K)**, sebagai pembimbing pendamping dan pembimbing akademik atas segala ilmu, bimbingan, bantuan dan motivasi yang telah diberikan mulai dari ide judul penelitian, kemudahan dalam menggunakan data ACS Registry, pelaksanaan hingga dengan penulisan tesis ini.
3. **Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM**, sebagai pembimbing statistik penelitian atas arahan dan bimbingan dalam penyusunan tesis ini.
4. Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin **Dr. dr. Muzakkir Amir, Sp.JP(K)** dan Sekretaris Program Studi **dr. Az Hafid Nashar, Sp.JP(K)** atas seluruh arahan dan bimbingan yang diberikan kepada penulis selama pendidikan.
5. Seluruh guru-guru kami, **(Alm.) Prof. dr. Junus Alkatiri, Sp.PD-KKV, Sp.JP(K)**, **Prof. Dr. dr. Ali Aspar M, Sp.PD, Sp.JP(K)**, **Prof. dr. Peter Kabo, Ph.D, Sp.FK, Sp.JP(K)**, **Dr. dr. Abdul Hakim Alkatiri, Sp.JP(K)**, **dr. Zaenab Djafar, M.Kes, Sp.PD, Sp.JP(K)**, **dr. Pendrik Tandean, p.PD-KKV**, **Dr. dr. Khalid Saleh, Sp.PD-KKV, MARS**, **dr. Almudai, o.PD, Sp.JP(K)**, **Dr. dr. Yulius Patimang, Sp.A, Sp.JP(K)**, **dr. Andi Alief utama Armyrn, M.Kes, Sp.JP, Subsp.KPPJB(K)**, **dr. Aussie Fitriani haznawie, Sp.JP(K)**, **dr. Fadillah Maricar, Sp.JP(K)**, **dr. Amelia**



Ariendanie, Sp.JP, dr. Bogie Putra Palinggi, Sp.JP(K), dr. Muhammad Asrul Apris, Sp.JP(K), Dr. dr. Sumarni Sp.JP(K), dr. Irmariyani Sudirman, Sp.JP(K), dr. Sitti Multazam Sp.JP dan dr. Fritz Alfred Tandean Sp.JP dan dr. Muhammad Nuralim Mallapassi, Sp.B, Sp.BTKV(K) atas ilmu, bimbingan, motivasi dan nasehat kepada penulis selama pendidikan.

6. Kedua orang tua yang terkasih Ayahanda **Muh. Syahrir Abdullah** dan Ibunda **St. Rukmawati Amin**, suami tercinta **Chandra Gustaman, S.Pd, MM.Pd**, dan saudara **Resky, Rukayah, Ratih, Riana, Rijal** serta keluarga besar atas segala doa yang senantiasa dipanjatkan, perhatian, dukungan dan motivasi dalam menjalani pendidikan.
7. Teman sejawat rekan PPDS-1 Kardiologi dan Kedokteran Vaskular terkhusus angkatan periode **Juli 2019 (Que Sera-Sera)** atas kebersamaan, bantuan dan kerja samanya selama proses pendidikan.
8. **dr. Nina Indriyani Nasruddin, M.Kes, M.Gizi** dan **dr. Andi Tiara S. Adam** atas bimbingan dan arahan dalam memahami statistik dan pengolahan data penelitian.
9. Staff administrasi Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bantuannya terutama dalam hal administratif selama proses pendidikan.
10. Seluruh Direksi dan Civitas Hospitalia di RS Wahidin Sudirohusodo Makassar khususnya di Pusat Jantung Terpadu serta rumah sakit jejaring atas bantuan yang diberikan selama proses pendidikan.
11. Seluruh pasien yang telah bersedia mengikuti penelitian ini sehingga penelitian ini dapat berjalan sebagaimana mestinya.

Peneliti menyadari bahwa masih banyak kekurangan dan ketidak sempurnaan dalam penyusunan tesis ini. Untuk itu peneliti mengharapkan kritik dan saran untuk perbaikan selanjutnya. Akhir kata, besar harapan penulis semoga tesis ini dapat memberikan manfaat dalam perkembangan ilmu kardiologi dan kedokteran vaskular di masa yang akan datang.

Penulis,

Rufiat



ABSTRAK

RUFAT. Penilaian skor GRACE dan *Red Blood Cell Distribution Width* (RDW) sebagai prediktor *Major Adverse Cardiac Events* (MACE) jangka menengah pada penderita sindrom koroner akut (dibimbing oleh Idar Mappangara, Akhtar Fajar Muzakir, Andi Alfian Zainuddin)

Kombinasi skor risiko GRACE dan RDW untuk mengevaluasi kejadian MACE pada pasien STEMI dan NSTEMI masih belum banyak diteliti. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kombinasi skor risiko GRACE dan RDW dalam memprediksi kejadian MACE jangka menengah pada pasien STEMI dan NSTEMI. Penelitian ini dirancang sebagai studi kohor retrospektif yang merekrut pasien dengan penyakit STEMI dan NSTEMI antara Januari 2019 dan Juni 2020 di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar, Indonesia. Kejadian MACE dalam penelitian ini merupakan gabungan semua penyebab kematian, gagal jantung, infark miokard berulang, revaskularisasi koroner, dan stroke. Penelitian ini melibatkan 386 pasien. Hubungan antara parameter klinis dan hasil klinis dievaluasi menggunakan model regresi Cox dan analisis karakteristik operasi penerima (ROC). MACE terjadi pada 76 (19,4%) pasien. Pasien dalam kelompok Mace memiliki skor GRACE dan RDW yang jauh lebih tinggi dibandingkan pasien dalam kelompok non-Mace. Berdasarkan model Cox, skor GRACE dan RDW adalah prediktor independen terpenting terhadap Mace. Nilai batas terbaik Skor GRACE untuk memprediksi terjadinya peristiwa MACE adalah 123,5 (AUC = 0,709, 95% CI:0,641–0,777, $P < 0,001$) dan untuk RDW adalah 12,95% (AUC = 0,726, 95% CI :0,651–0,802, $P < 0,001$). Kombinasi skor RDW dan GRACE meningkatkan prediktor MACE (AUC = 0,791, 95% CI: 0,730–0,853, $P < 0,001$). Kombinasi tingkat RDW dan skor GRACE mungkin merupakan prediktor independen yang berharga dan sederhana terhadap MACE pada pasien STEMI dan NSTEMI. Juga dapat menjadi alat yang berguna untuk stratifikasi risiko dan dapat mengindikasikan hasil klinis jangka menengah.

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



ABSTRACT

RUFIAIAT. Assessment of GRACE scores and Red Blood Cell Distribution Width (RDW) as medium-term predictors of Major Adverse Cardiac Events (MACE) in patients with Acute coronary syndrome (supervised by Idar Mappangara, Akhtar Fajar Muzakkir, Andi Alfian Zainuddin)

The combined value of GRACE risk score and RDW for evaluating major adverse cardiovascular events (MACE) in STEMI and NSTEMI patients has not been fully investigated. This study was designed to determine the combine value of GRACE risk score and RDW on predicting medium-term MACE in STEMI and NSTEMI patients. This study was designed as a retrospective cohort study that recruited patients with STEMI and NSTEMI disease between January 2019 and June 2020 in Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital, Makassar, Indonesia. The primary outcome was a composite outcome that included all-cause mortality, heart failure, recurrent myocardial infarction, coronary re-vascularization, and strokes. This study included 386 patients. The relationship between clinical parameters and clinical outcomes was evaluated using Cox regression model and receiver operating characteristic (ROC) analysis. Mace occurred in 76 (19.4%) patients. Patients in Mace group had significantly higher GRACE score and RDW than the patients in non-Mace group. GRACE score and RDW were the most important independent predictors of MACE. The best cut-off value for GRACE Score to predict the occurrence of MACE events was 123.5 (AUC = 0.709, 95% CI:0.641–0.777, $P < 0.001$) and that for RDW was 12.95% (AUC = 0.726, 95% CI:0.651–0.802, $P < 0.001$). The combination of RDW and GRACE score were more valuable (AUC = 0.791, 95% CI: 0.730–0.853, $P < 0.001$). The combination of RDW level and GRACE score may be valuable and simple independent predictors of Mace in STEMI and NSTEMI patients. They may be useful tools for risk stratification and may indicate medium-term clinical outcomes.

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



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
PERNYATAAN PENGAJUAN	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.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	4
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.3.1. Tujuan Umum :.....	4
1.3.2. Tujuan Khusus :	4
1.4. Hipotesis Penelitian	4
1.5. Manfaat Penelitian	4
1.5.1. Manfaat Teori	4
1.5.2. Manfaat Implikasi Klinik.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1. Sindroma Koroner Akut	6
2.1.1. Definisi Sindrom Koroner Akut	6
2.1.2. Patofisiologi Sindrom Koroner Akut.....	7
2.1.3. Diagnosis Sindrom Koroner Akut	16
2.2. Stratifikasi Prognosis Pasien Sindrom Koroner Akut	22
2.2.1. Stratifikasi Risiko Berdasarkan Klinis dan Elektrokardiogram	22
2.2.2. Stratifikasi Risiko Dengan Petanda Biokimia.....	25
a. Red Blood Cell Distribution Width (RDW).....	25
b. Hubungan GRACE Score dengan Sindrom Koroner Akut.....	29
c. Hubungan RDW dengan Sindrom Koroner Akut	29



BAB III KERANGKA PENELITIAN.....	33
3.1. Kerangka Teori	33
3.2. Kerangka Konsep	34
BAB IV METODE PENELITIAN	35
4.1. Desain Penelitian	35
4.2. Tempat dan Waktu Penelitian	35
4.3. Populasi Penelitian	35
4.4. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	35
4.5. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	36
4.5.1. Kriteria Inklusi	36
4.5.2. Kriteria Eksklusi	36
4.6. Definisi Operasional	37
4.7. Cara Pengumpulan Data	40
4.8. Alur Penelitian	41
4.9. Pengolahan dan Analisis Data	41
4.10. Izin Penelitian dan Ethical Clearance	42
BAB V HASIL PENELITIAN	43
5.1. Karakteristik Subjek Penelitian	43
5.2. Hubungan antar variabel dengan kejadian MACE	49
5.3. Analisis Regresi Logistik	51
5.4. Analisis Regresi Logistik	51
BAB VI PEMBAHASAN	56
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN	65
7.1. Kesimpulan	65
7.2. Saran	65
DAFTAR PUSTAKA	66



DAFTAR TABEL

Nomor urut	Halaman
Tabel 1. Perbedaan thrombosis akibat ruptur atau Erosi plak aterosklerotik.....	13
Tabel 2. Tanda dan Gejala infark Miokard.....	18
Tabel 3. Nilai ambang diagnostik EKG STEMI	19
Tabel 4. Komponen skor GRACE	24
Tabel 5. Stratifikasi risiko berdasarkan skor GRACE	24
Tabel 6. Kondisi fisiologis yang dapat mengubah nilai RDW.....	26
Tabel 7. Penanda laboratorium dan faktor risiko terkait peningkatan RDW.	28
Tabel 8. Hubungan kuartil RDW dengan hs-CRP dan LED.....	28
Tabel 9. Definisi Operasional.....	37
Tabel 10. Karakteristik sampel penelitian berdasarkan diagnosis masuk RS	44
Tabel 11. Profil laboratorium berdasarkan diagnosis saat masuk rumah sakit..	45
Tabel 12. Karakteristik klinis berdasarkan sebaran Grace Score	47
Tabel 13. Karakteristik klinis berdasarkan sebaran tertile RDW	48
Tabel 14. <i>Major Adverse Cardiac Events</i> (MACE) berdasarkan Grace score	48
Tabel 15. <i>Major Adverse Cardiac Events</i> (MACE) berdasarkan tertile RDW	49
Tabel 16. Hubungan variabel dan MACE pada pasien STEMI dan NSTEMI	50
Tabel 17. Analisis Regresi Logistik	51
Tabel 18. <i>Area Under the Curve</i> Variabel.....	53
Tabel 19. Indeks <i>Youden</i> nilai <i>cutoff</i> optimal Grace Score terhadap MACE	54
Tabel 20. Indeks <i>Youden</i> nilai <i>cutoff</i> optimal RDW terhadap kejadian MACE....	54
Tabel 21. Indeks <i>Youden</i> gabungan Grace Score dan RDW	55



DAFTAR GAMBAR

Nomor urut	Halaman
Gambar 1. Spektrum Pasien Sindroma Koroner Akut.....	6
Gambar 2. Empat mekanisme Sindroma Koroner Akut.....	7
Gambar 3. Ketidakseimbangan jalur imun adaptif plak aterosklerosis	9
Gambar 4. Mekanisme stress akut dan inflamasi vaskular dan ruptur plak	10
Gambar 5. Kristal kolesterol mengaktivasi jalur imun plak aterosklerotik.....	11
Gambar 6. Jalur thrombosis arteri yang diakibatkan oleh Erosi superfisial	12
Gambar 7. Mekanisme seluler spasme epikardial arteri.....	14
Gambar 8. Gambaran nyeri dada dengan kecurigaan iskemia	17
Gambar 9. Akibat dari trombosis koroner.	20
Gambar 10. Waktu Timbulnya Berbagai Jenis Marka Jantung.	21
Gambar 11. Algoritme rule- out dan rule-in hs- cTn.	22
Gambar 12. Kurva distribusi normal volume sel darah merah.....	27
Gambar 13. Metode yang umum digunakan untuk menghitung RDW.	27
Gambar 14. Proses patofisiologi RDW pada penyakit kardiovaskular.	30
Gambar 15. Kerangka teori	33
Gambar 16. Kerangka konsep penelitian	34
Gambar 17. Alur Penelitian.....	41
Gambar 18. Alur Perekrutan Subjek Penelitian	43
Gambar 19. Distribusi Grace Score berdasarkan diagnosis masuk RS	45
Gambar 20. Distribusi RDW berdasarkan diagnosis masuk RS.....	46
Gambar 21. ROC Curve RDW dan Grace Score	52



DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti dan Penjelasan
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>
BNP	: <i>Brain Natriuretic Peptide</i>
CABG	: <i>Coronary Artery Bypass Graft</i>
CAD	: <i>Coronary Artery Disease</i>
CBC	: <i>Complete Blood Count</i>
CCS	: <i>The Canadian Cardiovascular Society</i>
CHF	: <i>Congestive Heart Failure</i>
CK-MB	: <i>Creatine Kinase Myocardial Band</i>
CREB	: <i>cAMP- responsive element binding protein</i>
CV	: <i>Coefficient Variation</i>
EKG	: Elektrokardiografi
eGFR	: <i>estimated Glomerular Filtration Rate</i>
ESC	: <i>European Society of Cardiology</i>
ESR	: <i>European Sedimentation Rate</i>
GRACE	: <i>Global Registry of Acute Coronary Events</i>
HDL	: <i>High Density Lipoprotein</i>
Hs-CRP	: <i>High Sensitivity C-Reactive Protein</i>
Hs-CTN	: <i>High Sensitivity- Cardiac Troponin</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
LBBS	: <i>Left Bundle Branch Block</i>
LDL	: <i>Low Density Lipoprotein</i>
LED	: Laju Endap Darah
MACE	: <i>Major Adverse Cardiac Events</i>
MB	: <i>Myocardial Bridging</i>
MCP-1	: <i>Monocyte Chemoattractant Protein-1</i>
MCV	: <i>Mean Corpuscular Volume</i>
MINOCA	: <i>Myocardial Infarction with Non- Obstructive Coronaries</i>
MMPs	: <i>Matrix Metalloproteinases</i>
MPV	: <i>Mean Platelet Volume</i>
NET	: <i>Neutrophil Extracellular Trap</i>
NSTEMI	: <i>Non ST Elevation Myocardial Infarction</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
OCT	: <i>Optical Coherence Tomography</i>
OR	: <i>Odds Ratio</i>
PCI	: <i>Percutaneous Coronary Intervention</i>
RA	: Penyakit Jantung Koroner
ROS	: Protein Tirosin Fosfatase N22
RBC	: <i>Red Blood Cell</i>
RBCW	: <i>Red Blood Cell Distribution Width</i>
RKD	: Riset Kesehatan Dasar
ROC	: <i>Receiver Operating Characteristic</i>



Das

Singkatan	Arti dan Penjelasan
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
RSUP	: Rumah Sakit Umum Pusat
SCAD	: <i>Spontaneous Coronary Artery Dissection</i>
SD	: <i>Standard Deviation</i>
SKA	: Sindrom Koroner Akut
STEMI	: <i>ST Elevation Myocardial Infarction</i>
TF ⁺	: <i>Tissue Factor</i>
TIMI	: <i>Trombolysis in Myocardial Infarction</i>
TLR	: <i>Toll-like receptor</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
TTGO	: Tes Toleransi Glukosa Oral
UA	: <i>Unstable Angina</i>
VSD	: <i>Ventricular Septal Defect</i>
VSMC	: <i>Vascular Smooth Muscle Cell</i>
VTE	: <i>Venous Thromboembolism</i>
WBC	: <i>White Blood Cell</i>



BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Selama beberapa dekade, Penyakit Kardiovaskular/ *Cardiovascular Disease* (CVD) telah menjadi penyebab utama kematian secara global. Pada tahun 2021, terdapat 20,5 juta orang meninggal karena CVD, sebuah angka yang menyumbang sekitar sepertiga dari seluruh kematian global dan merupakan peningkatan yang signifikan dari 12,1 juta kematian akibat penyakit CVD yang tercatat pada tahun 1990. Lebih dari tiga perempat kematian akibat CVD terjadi di negara-negara berpendapatan rendah dan menengah. Sindroma koroner akut (SKA) merupakan masalah kardiovaskular utama dan menyebabkan tingginya angka morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia. Terdapat 7,4 juta kematian akibat penyakit kardiovaskular disebabkan oleh SKA. Bahkan diperkirakan akan mencapai angka yang lebih tinggi hingga mencapai 23,3 juta kematian pada tahun 2030 (WHO, 2021).

Tren peningkatan penyakit jantung di Indonesia juga menunjukkan hal yang serupa, dimana dengan prevalensi mencapai 1,5%. Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab kematian utama di Indonesia dengan angka kematian sekitar 35% pada tahun 2016. Sementara itu, prevalensi penyakit jantung di Provinsi Sulawesi Selatan pada tahun 2018 masih cukup tinggi yaitu 1,46% atau terdapat 49.396 kasus (Juzar *et al.*, 2018; Riskesdas Kab/kota, 2018; Tim Riskesdas, 2019)

Sindrom Koroner Akut (SKA) terdiri dari manifestasi akut yang melibatkan adanya plak ateroma pembuluh darah koroner yang koyak atau pecah akibat perubahan komposisi dan menipisnya tudung fibrosa yang menutupi plak tersebut diikuti oleh proses agregasi trombosit sehingga mengaktifasi jalur koagulasi dan membentuk trombus yang kaya akan trombosit. Keberadaan trombus ini akan menyumbat saluran pembuluh darah koroner, baik secara total maupun parsial; atau menjadi mikroemboli yang menyumbat pembuluh koroner yang terletak lebih distal. Selain itu terjadi pelepasan zat vasoaktif yang menyebabkan vasokonstriksi

memperberat gangguan aliran darah koroner. Berkurangnya aliran darah menyebabkan iskemia miokardium. Pasokan oksigen yang berhenti kurang lebih 20 menit sehingga menyebabkan miokardium mengalami



nekrosis, yang disebut sebagai infark miokard (IMA) (Juzar *et al.*, 2018)

Kejadian *Major adverse cardiac events* (MACE) pada pasien SKA menjadi *end points* yang mencerminkan keamanan serta efektivitas berbagai macam pendekatan tatalaksana. MACE sering digunakan dalam berbagai penelitian kardiovaskular sebagai luaran klinis dalam menilai prognosis. MACE dapat dinilai dalam 3 periode waktu, yaitu jangka pendek (30 hari) digunakan untuk menilai terjadinya MACE selama perawatan di rumah sakit, jangka menengah (60-90 hari) untuk menilai morbiditas dan mortalitas setelah perawatan, dan jangka panjang (> 1 tahun). Sebuah studi menunjukkan prevalensi MACE pada pasien SKA sebesar 34,4,% pada tahun pertama dan meningkat menjadi 48,4% ditahun ketiga (Okkonen *et al.*, 2021)

Penatalaksanaan pasien SKA harus melibatkan penilaian prognosis untuk menentukan pasien mana yang memiliki risiko yang lebih tinggi sehingga dapat diberikan intervensi yang tepat. Stratifikasi awal pasien SKA dengan risiko terjadinya MACE sangat penting dievaluasi untuk menentukan kelompok risiko tinggi yang membutuhkan tindakan pencegahan berbasis strategi invasif awal atau strategi konservatif inisial. Stratifikasi risiko dapat dilakukan dengan cara penilaian risiko demografi individual atau secara klinis disertai faktor-faktor multipel lain, sistem skor, atau melalui pemeriksaan 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*). Skor Grace merupakan model yang paling banyak direkomendasikan dan digunakan dalam praktek sehari-hari karena memiliki performa yang lebih baik dibandingkan model lainnya sebagai prediktor kematian dan MACE jangka pendek, menengah maupun jangka panjang. Pada pasien SKA dengan profil yang kompleks dibutuhkan alat stratifikasi awal estimasi risiko terjadinya MACE seperti Skor Grace dengan penambahan beberapa variabel prediktor independen yang kuat agar lebih akurat, informatif, mudah, sederhana, dan memiliki keseimbangan antara kelengkapan dengan keakuratannya (D'Ascenzo *et al.*, 2012; Collet *et al.*, 2020; Bergmark *et al.*, 2022a; Byrne, Rossello, J. Coughlan, *et al.*, 2023)

Stratifikasi risiko lain yang dapat digunakan pada kasus SKA adalah pemeriksaan laboratorium/ biomarker. Biomarker adalah parameter yang digunakan sebagai indikator status biologik, baik marka resiko pada biologik yang normal, skrining proses patogen baik subklinikal maupun



klinikal, progresivitas dan tingkat keparahan penyakit, respon farmakologik terhadap intervensi terapi dan prognosis. Tidak hanya berperan dalam menegakkan diagnosis SKA, tetapi juga menjadi bagian integral dalam pengelolaan pasien penyakit jantung dan pembuluh darah. Pada pasien dengan keluhan nyeri dada atau sesak napas akut, penanda biokimia memegang peranan penting dalam proses penegakan diagnosis, stratifikasi risiko, dan memandu pemberian terapi. Penanda biokimia juga menggambarkan berbagai aspek dari patofisiologi SKA, mulai dari aspek imuno-inflamasi, kerusakan miokardium, aktivasi platelet hingga aktivasi neurohormonal. (Collet *et al.*, 2020; Bergmark *et al.*, 2022a; Byrne, Rossello, J. Coughlan, *et al.*, 2023)

Dalam beberapa dekade terakhir banyak penemuan biomarker baru yang berimplikasi klinis bagi pasien PJK, salah satunya adalah Lebar Distribusi Sel Darah Merah (*Red Blood Cell Distribution Width*) atau RDW sebagai suatu penanda inflamasi. RDW merupakan sebuah parameter yang secara rutin diukur bersifat sederhana, mudah, murah, dan cepat untuk mengukur distribusi ukuran eritrosit. RDW merupakan hasil bagi deviasi standar volume sel darah merah dan volume rata-ratanya dan dinyatakan sebagai persentase. RDW yang lebih tinggi mencerminkan variasi yang lebih besar dalam volume sel darah merah. Beberapa studi menunjukkan bahwa nilai RDW berhubungan dengan kejadian kardiovaskular yang tidak diharapkan dalam jangka panjang serta mortalitas akut maupun kronik seperti infark miokard, gagal jantung, angina pectoris stabil, stroke dan penyakit arteri perifer, bahkan pada pasien yang tidak menderita penyakit jantung koroner sekalipun. Akan tetapi, manfaat RDW sebagai prediktor prognosis pada pasien sindrom koroner akut belum diketahui secara jelas (Bujak *et al.*, 2015; Abraham *et al.*, 2018; Collet *et al.*, 2020; Bergmark *et al.*, 2022b)

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah skor Grace dan nilai RDW dapat dijadikan prediktor prognosis jangka menengah pada pasien SKA serta apakah kombinasi keduanya memiliki nilai prediktif yang lebih tinggi sebagai prediktor dengan SKA, sehingga dapat menghasilkan model prediksi yang sederhana, mudah digunakan, lengkap dan akurat dalam stratifikasi risiko jangka menengah pasien SKA. Pada akhirnya dapat meningkatkan prediksibilitas MACE sehingga memudahkan para klinisi dalam menentukan strategi pelaksanaan an menurunkan angka morbiditas dan mortalitas pasien SKA.



1.2. Rumusan Masalah

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

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum :

Menentukan model prognostik terjadinya *Major Adverse Cardiac Events* (MACE) jangka menengah pada pasien sindrom koroner akut berdasarkan *Grace Score* dan RDW

1.3.2. Tujuan Khusus :

1. Menentukan hubungan antara *Grace Score* dengan *Major Adverse Cardiac Events* (MACE) jangka menengah pasien dengan sindrom koroner akut
2. Menentukan hubungan antara nilai RDW dengan *Major Adverse Cardiac Events* (MACE) jangka menengah pasien dengan sindrom koroner akut
3. Menentukan *Grace Score* sebagai prediktor *Major Adverse Cardiac Events* (MACE) jangka menengah pasien dengan sindrom koroner akut.
4. Menentukan nilai RDW sebagai prediktor *Major Adverse Cardiac Events* (MACE) jangka menengah pasien dengan sindrom koroner akut.
5. Menentukan *Grace Score* dan nilai RDW sebagai prediktor *Major Adverse Cardiac Events* (MACE) jangka menengah pasien dengan sindrom koroner akut.

1.4. Hipotesis Penelitian

Grace Score dan 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

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



1.5.2. Manfaat Implikasi Klinik

Bila hasil penelitian berhasil membuktikan bahwa Grace score dan nilai RDW berhubungan dengan prognosis pada pasien dengan sindrom koroner akut, maka dapat 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. Melalui penilaian Grace Score dan pemeriksaan RDW yang merupakan pemeriksaan yang rutin dan mudah dilakukan, akan meningkatkan kemampuan identifikasi dan stratifikasi awal pasien dengan sindrom koroner akut yang berisiko terjadi MACE dalam jangka menengah sehingga meningkatkan kewaspadaan terhadap risiko terjadinya MACE serta mampu memberikan penatalaksanaan yang lebih optimal, tepat guna serta *Cost Effective* pada pasien dengan SKA.



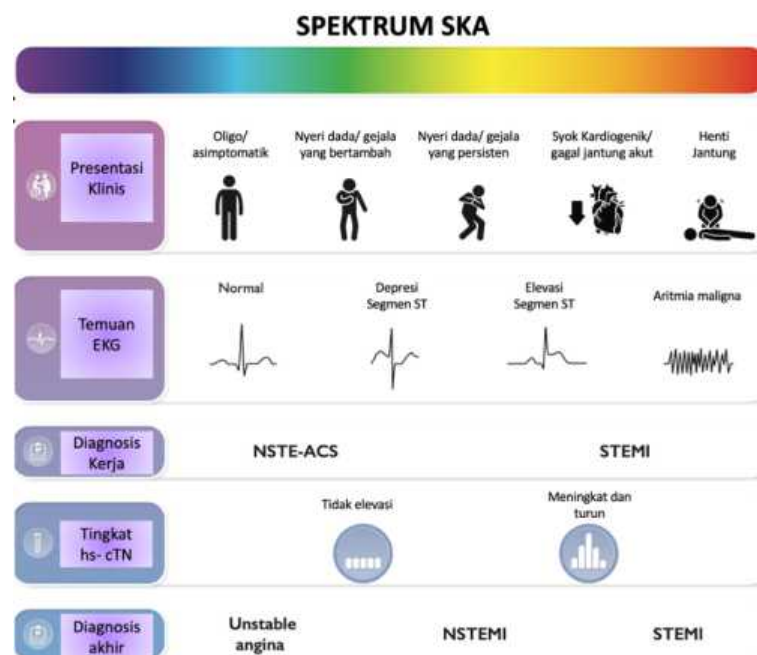
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Sindroma Koroner Akut

2.1.1. Definisi Sindrom Koroner Akut

Sindroma koroner akut (SKA) merupakan spektrum kondisi pasien yang mengalami perubahan gejala atau tanda klinis baru, dengan atau tanpa perubahan pada elektrokardiografi (EKG) 12 sadapan, dan dengan atau tanpa peningkatan konsentrasi troponin jantung secara akut (cTn). Pasien dengan suspek SKA dapat didiagnosis sebagai IMA maupun angina tidak stabil atau *unstable angina* (UA). (Byrne, Rossello, J. Coughlan, *et al.*, 2023)



Gambar 1. Spektrum Pasien SKA
(Byrne, Rossello, J. Coughlan, *et al.*, 2023)

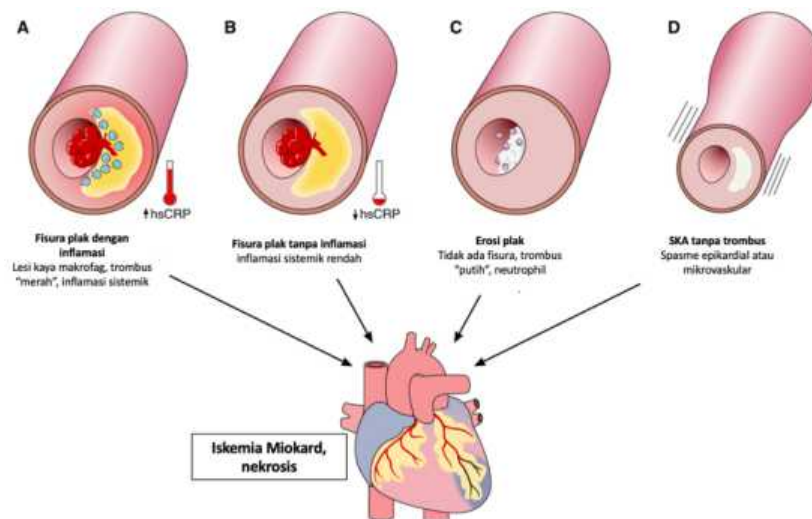
Angina tidak stabil didefinisikan sebagai iskemia miokard pada saat istirahat atau aktivitas minimal tanpa adanya cedera/ nekrosis kardiomiosit yang terjadi secara akut. Hal ini ditandai dengan temuan klinis spesifik berupa angina yang berkepanjangan (>20 menit) saat istirahat; angina pektoris berat yang baru; angina yang frekuensinya semakin meningkat, durasinya lebih lama, atau batasnya lebih rendah; atau angina yang terjadi setelah episode IMA. Untuk SKA terkait dengan presentasi klinis yang luas, pasien dapat datang tanpa



adanya keluhan hingga mengeluh adanya nyeri dada, serta pasien yang mengalami henti jantung, ketidakstabilan hemodinamik, atau syok kardiogenik. (Collet *et al.*, 2020; Byrne, Rossello, J. Coughlan, *et al.*, 2023) Gambar 1 menunjukkan spektrum pasien dengan SKA.

2.1.2. Patofisiologi Sindrom Koroner Akut

Sindrom koroner akut (SKA) dimulai ketika plak aterosklerotik yang terganggu di arteri koroner menstimulasi terbentuknya agregasi trombosit dan pembentukan trombus. Trombus tersebut yang menyumbat pembuluh darah dan mencegah terjadinya perfusi miokard. Hal ini dapat menyebabkan STEMI, NSTEMI dan UA. Terdapat empat mekanisme SKA yang berbeda. (Overbaugh, 2009; Crea and Libby, 2017; Theofilis *et al.*, 2023; Yuan *et al.*, 2023) Gambar 2 menunjukkan empat mekanisme dari SKA.



Gambar 2. Empat mekanisme SKA. A) Ruptur plak dengan inflamasi. B) Ruptur plak tanpa inflamasi. C) Erosi plak. D) Vasospasme (Crea and Libby, 2017)

2.1.2.1. Ruptur Plak Dengan Inflamasi Sistemik

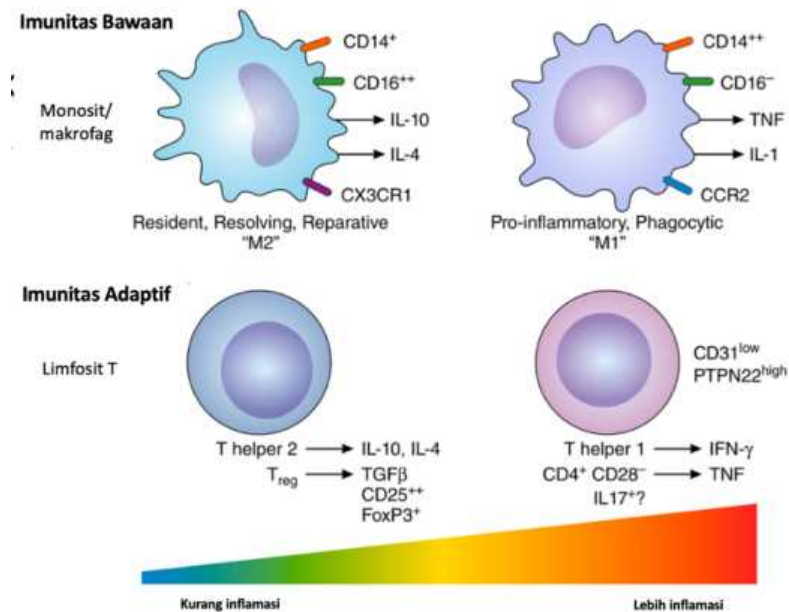
Ruptur plak terjadi ketika penutup fibrosa yang menutupi inti nekrotik yang kaya lipid pecah atau retak (fisura), sehingga darah yang mengandung protein an potensial bersentuhan dengan zat prokoagulan (seperti *tissue factor*) di lipid, yang akan memicu terjadinya trombosis. Studi laboratorium dan di pada plak manusia menunjukkan mekanisme inflamasi sebagai utama rapuhnya lapisan fibrosa dan potensi trombogenik pada inti lipid.



Sehingga makrofag kemungkinan besar membuka jalan terjadinya ruptur lapisan fibrosa pada plak: Ketika teraktivasi, sel-sel ini menguraikan enzim yang mendegradasi semua komponen matriks ekstraseluler arteri. Enzim- enzim ini termasuk matriks metaloproteinase dan cathepsin tertentu. Berbagai mekanisme meregulasi proteinase pendegradasi matriks, yaitu : transkripsi, translasi, aktivasi prekursor zymogen, dan keseimbangan inhibitor endogen seperti inhibitor jaringan matriks metaloproteinase atau sistatin. Hal tersebut menyebabkan peningkatan proteinase teraktivasi atau menurunkan tingkat inhibitor yang bertanggung jawab dalam memecahkan plak matriks ekstraselular. (Crea and Libby, 2017; Yuan *et al.*, 2023)

Inflamasi merupakan hal yang penting terhadap dimulai dan terjadinya rupture plak. Monosit yang bersirkulasi menempel pada sel endotel aktif dan berpindah ke tunika intima, untuk berdiferensiasi menjadi makrofag. Lipoprotein densitas- rendah teroksidasi secara internal, makrofag ini berubah menjadi sel busa dan berkontribusi terhadap pembentukan inti yang kaya lipid. Sitokin inflamasi, seperti interleukin- 6 (IL-6) dan *tumor necrosis factor*- alpha (TNF- α), meningkatkan kerentanan plak dengan mempromosikan inflamasi. Subset limfosit T, yang merupakan partisipan utama dalam imunitas adaptif, dapat memicu terjadinya inflamasi plak lokal (sel T efektor) atau, dalam kasus sel T regulator (T_{reg}), menekan inflamasi. Meskipun banyak jalur yang mengatur fungsi sel T, penanda dan mekanisme yang digambarkan pada gambar 3 menggambarkan prinsip bahwa ketidakseimbangan aktivitas sel T dapat terjadi pada plak. Rendahnya tingkat ekspresi penanda *resurface* CD31 dan tingginya aktivitas protein tirosin fosfatase N22 (PTPN22; yang juga dikenal sebagai Lyp) menjadi ciri sel T efektor. Tingginya tingkat aktivasi CREB (*cAMP- responsive element binding protein*) merupakan ciri T_{reg} dapat meredam respon imun adaptif lokal pada plak. (Crea and Libby, 2017; Theofilis *et al.*, 2023) Gambar 3 menunjukkan jalur imun adaptif yang dapat memodulasi aktivitas plak aterosklerosis.





Gambar 3. Ketidakseimbangan jalur imun adaptif yang memodulasi aktivitas plak aterosklerosis. (Crea and Libby, 2017)

Beberapa obat anti- inflamasi menguntungkan pada kondisi ini. Sebagai contoh, kolsisin merupakan obat anti- inflamasi yang telah lama dikenal dan dapat mengurangi kejadian kardiovaskular. Studi yang dilakukan oleh Nidorf dkk terhadap pasien dengan penyakit koroner stabil. Pemberian kolkisin sebesar 0,5 mg/ hari sebagai terapi tambahan, efektif dalam mencegah kejadian kardiovaskular pada penyakit koroner stabil. (Nidorf *et al.*, 2013; Crea and Libby, 2017)

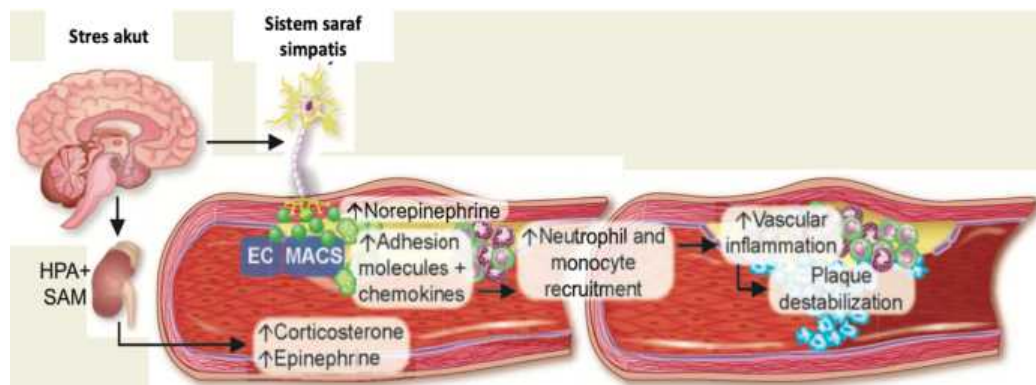
2.1.2.2. Ruptur Plak Tanpa Inflamasi Sistemik

Ketika terjadi rupture plak tanpa adanya aktivasi inflamasi sistemik, dapat terjadi mekanisme lain yang mungkin berkontribusi terhadap pathogenesis ini, seperti gangguan emosional ekstrem mulai dari peristiwa eksternal yang berdurasi singkat seperti gempa bumi dan kekalahan tim tercinta dalam pertandingan sepak bola hingga manifestasi akut dari gangguan emosional jangka panjang. Aktivitas fisik yang intens dan tekanan mekanis lokal pada dinding arteri, baik peningkatan tekanan sirkumferensial atau penurunan tekanan geser, juga dapat menjadi predisposisi terjadinya ruptur plak. Selain itu, adanya inflamasi subklinis di lingkungan mikro dari penyebab stenosis dapat memperberat rantai penyakit yang

berdapat ketidakstabilan koroner, meskipun pemicu dan efektor inflamasi berbeda dengan pasien dengan inflamasi sistemik. (Crea and Libby,



Hubungan antara stress psikologis dan rupture plak dapat terkait dengan aktivasi sistem saraf dan pelepasan katekolamin. Stres kronik merupakan salah satu faktor resiko independent atherosklerosis. Stres menyebabkan pengeluaran stress hormon yang menyebabkan pelepasan kortisol dan katekolamin yang meregulasi aliran darah dan tekanan darah. Hal tersebut menyebabkan cedera endotel, pelepasan platelet dan proliferasi *hematopoietic stem cell* dimana hal ini dapat menyebabkan ruptur dari plak. Selain itu, stres dapat menyebabkan gangguan pada metabolisme lipid, mempengaruhi pola epigenetic, memicu depresi, mengaktifasi makrofag dan mempromosi terbentuknya sel busa yang memicu terbentuknya plak aterosklerotik. (Crea and Libby, 2017; Yao *et al.*, 2019; Hinterdobler *et al.*, 2021) Gambar 4 menunjukkan gambaran hubungan stres dengan ruptur plak.

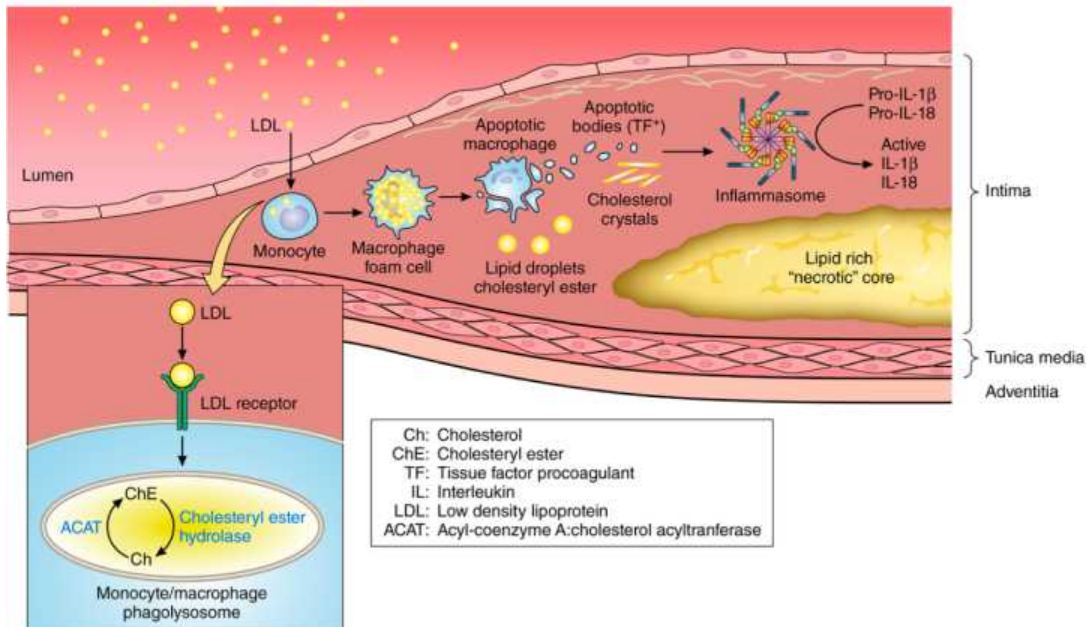


Gambar 4. Mekanisme stress akut terhadap inflamasi vaskular dan ruptur plak (Crea and Libby, 2017)

Perubahan lokal pada keseimbangan antara kolesterol teresterifikasi dan bebas dapat menyebabkan ruptur plak (Gambar 5). Pembentukan kristal kolesterol dalam inti lipid dapat meningkatkan risiko ruptur plak dan trombosis serta dapat mengkoaktivasi inflammasome, suatu kompleks multimerik intraseluler yang menghasilkan IL-1 β dan IL-18 aktif. Plasma lipoprotein densitas rendah dapat memasuki dinding arteri dan terakumulasi dalam fagosit mononuklear melalui reseptor *scavenger*. Sel busa makrofag yang sarat lipid dapat mati, berkontribusi terhadap akumulasi ester kolesterol ekstraseluler dan kristal kolesterol monohidrat di nekrotik plak yang kaya lipid. Makrofag yang sekarat juga dapat melepaskan badan apoptosis dan mikropartikel yang mengandung *tissue factor* prokoagulan yang kuat. Kristal-kristal kolesterol dapat mengkoaktivasi struktur supramolekul intraseluler yang menghasilkan bentuk sitokin



proinflamasi interleukin (IL)-1 β dan IL-18 yang aktif secara biologis. Kristal besar juga dapat menyebabkan gangguan mekanis pada tutup fibrosa. (Duewell *et al.*, 2010; Crea and Libby, 2017)



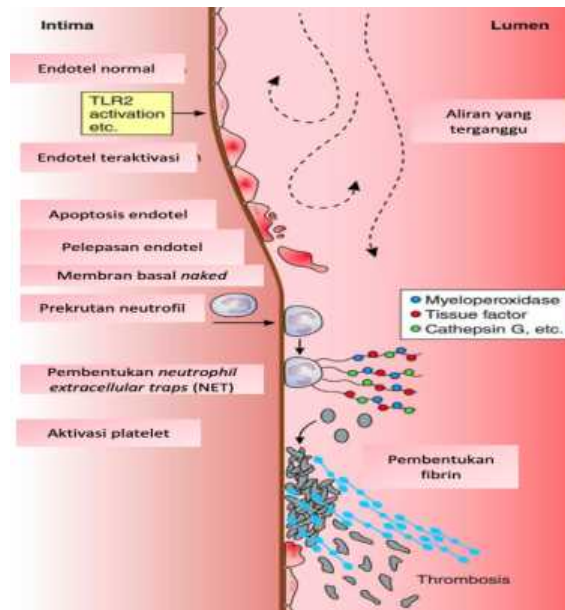
Gambar 5. Kristal kolesterol mengaktivasi jalur imun bawaan pada plak aterosklerotik (Crea and Libby, 2017)

2.1.2.3. Erosi Plak

Erosi plak mengacu pada oklusi trombotik pada arteri koroner tanpa adanya gangguan dari penutup fibrous di dekat daerah endotel yang gundul. Mekanisme trombosis plak yang dijelaskan oleh ahli patologi sebagai erosi superfisial tidak melibatkan inflamasi yang dimediasi oleh makrofag, seperti pada kasus fraktur penutup fibrous. Erosi superfisial memiliki epidemiologi dan morfologi yang berbeda dan melibatkan mekanisme patofisiologis yang berbeda dari pecahnya lapisan fibrosa. Aktivasi neutrofil berperan penting dalam trombosis akibat erosi plak. Pasien SKA terkait dengan erosi plak yang ditentukan oleh *Optical Coherence Tomography* (OCT) memiliki tingkat mieloperoksidase sistemik yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien dengan ruptur plak. Selain itu, pada spesimen arteri koroner postmortem, trombus luminal yang menempel pada plak



tersebut mengandung lebih banyak sel mieloperoksidase positif dibandingkan dengan ruptur plak. (Ferrante *et al.*, 2010; Crea and Libby, 2017; Neofilis *et al.*, 2023; Yuan *et al.*, 2023) Gambar 6 merupakan jalur erosi arteri yang disebabkan oleh erosi superfisial.



Gambar 6. Jalur thrombosis arteri yang diakibatkan oleh Erosi superfisial (Crea and Libby, 2017)

Stimulus seperti gangguan aliran atau keterlibatan reseptor imun bawaan seperti *Toll-like receptor-2* (TLR2) dapat mengaktifkan sel endotel yang melapisi tunika intima arteri. Sel-sel ini dapat mengalami kematian sel, misalnya melalui apoptosis, yang digambarkan oleh sel dengan membran dan inti piknotik yang terputus (gambar 6). Sel endotel yang terluka atau mati dapat mengalami deskuamasi sehingga membran basal terlihat. Neutrofil yang tertarik oleh kemokin yang diproduksi oleh sel endotel teraktivasi dapat berkumpul di intima yang gundul dan ketika gilirannya dapat mengalami degranulasi dan mati, melepaskan *neutrophil extracellular trap* (NETs). Untaian DNA yang diekstrusi dapat mengikat isi granula neutrofil dan protein lain, misalnya mieloperoksidase atau *tissue factor*. NET dapat membentuk reaktor padat yang menghasilkan oksidan seperti asam hipoklorit dan menstimulasi terjadinya koagulasi secara lokal. Trombosit yang berinteraksi dengan membran basal dapat mengaktifkan, melepaskan isi granularnya, termasuk kemokin yang dapat merekrut leukosit secara lanjut, dan membentuk nidus trombus putih. (Crea and Libby, 2017)



Tabel 1. Perbedaan thrombosis akibat ruptur atau Erosi plak aterosklerotik

	Erosi	Ruptur
Penutup Fibrosa Trombus	Tebal dan intak "Putih" Kaya platelet	Tipis, fisura "Merah" Kaya fibrin
Mekanisme aktivasi	Kolagen	<i>Tissue factor</i>
Sel yang berperan Remodeling	Sel- sel otot polos Derajat rendah, <i>remodeling</i> keluar	Makrofag <i>Remodeling</i> positif
Adanya NET	++	+/- ±
Hasil klinis yang dapat terjadi	NSTEMI	STEMI

Sumber: (Theofilis *et al.*, 2023)

2.1.2.4. Plak Tanpa Trombus

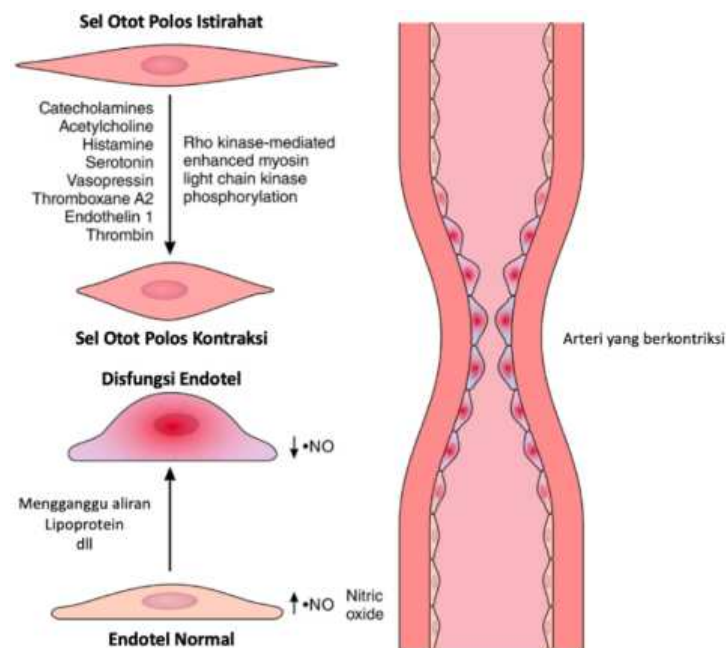
Pada pasien SKA tanpa plak trombus, kemungkinan penyebabnya adalah perubahan fungsional sirkulasi koroner iskemia akut yang melibatkan arteri koroner epikardial besar atau mikrosirkulasi koroner. Vasospasme koroner epikardial dapat terjadi pada pasien yang angiografi koronernya tidak menunjukkan adanya plak aterosklerotik obstruktif. Penyebab umum SKA non-aterosklerotik antara lain vasospasme koroner, diseksi arteri koroner spontan atau *spontaneous coronary artery dissection* (SCAD), *myocardial bridging* (MB), kardiomiopati akibat stres (sindrom Takotsubo) dan emboli arteri koroner akibat trombus dari bagian tubuh lain yang dapat menyebabkan obstruksi. (Crea and Libby, 2017; Yuan *et al.*, 2023)

Sel otot polos di lapisan media pembuluh arteri koroner dapat berkontraksi sebagai respons terhadap stimulus dari sistem saraf otonom (seperti asetilkolin), respons lokal terhadap *autacoids* (seperti histamin), dan stimulus farmakologis. Hiperreaktivitas lokal sel otot polos yang dimediasi terutama oleh peningkatan aktivitas Rho kinase menyebabkan terjadinya spasme sebagai respons terhadap rangsangan konstriktor. Sel endotel normal menghasilkan zat vasodilator endogen, seperti *nitric oxide* (NO). Sejumlah besar literatur mendukung kontribusi disfungsi endotel terhadap penyempitan arteri koroner dan arteri lainnya yang tidak tepat. Hal ini dapat dilihat pada gambar 7. (Crea and Libby, 2017).



asospasme koroner didefinisikan sebagai penyempitan arteri koroner sementara yang menyebabkan oklusi pembuluh darah hingga iskemia. Etiologi infark miokard tipe 2 dan *myocardial infarction with non-*

obstructive coronaries (MINOCA) adalah vasospasme koroner. Vasospasme koroner lebih sering terjadi pada pria, dengan rentang usia antara 40 dan 70 tahun dan sering terjadi pada populasi Jepang. Mekanisme patofisiologi pasti dari vasospasme koroner masih belum jelas dan diduga disebabkan oleh berbagai faktor, seperti gangguan sistem saraf otonom, disfungsi endotel, inflamasi, stres oksidatif, hiperresponsif *vascular smooth muscle cell* (VSMC), dan genetik. (Mehta, Thobani and Vaccarino, 2019; Yasue *et al.*, 2019; Yuan *et al.*, 2023)



Gambar 7. Mekanisme seluler spasme epikardial arteri yang relevan dengan pathogenesis sindrom koroner akut. (Crea and Libby, 2017)

SCAD merupakan salah satu penyebab SKA, yang dapat terjadi pada pasien muda tanpa faktor risiko, dan sering terjadi pada wanita. SCAD adalah penyakit arteri koroner langka dengan etiologi yang tidak jelas. Terdapat hubungan dengan faktor seperti displasia serat otot, perubahan hormonal tubuh, persalinan, dan penyakit jaringan ikat. SCAD merupakan penyebab sekunder dari pembentukan lumen palsu di tunika intima-media koroner, yang sering menyebabkan terbentuknya hematoma intramural dan kompresi pada lumen pembuluh darah, sehingga mengakibatkan obstruksi pada aliran darah koroner hingga SKA. Mekanisme pemicu SCAD belum dipahami dengan baik. Terdapat mekanistik utama, yaitu (i) adanya ruptur primer atau diseksi pada intima, yang diikuti dengan infiltrasi dan akumulasi darah dari lumen dinding vaskular, membentuk lumen palsu yang menyebabkan kompresi



dan stenosis arteri koroner dan (ii) terbentuknya hematoma antar membran akibat ruptur dan perdarahan pada pembuluh darah yang memberi nutrisi pada dinding pembuluh darah. Perdarahan dapat mengisi lumen palsu dan membentuk ruang tertutup. Lumen vaskular dikompresi dengan gaya “luar ke dalam” yang mengakibatkan terjadinya iskemia. (Kim, 2020; Teruzzi *et al.*, 2021; Yuan *et al.*, 2023)

Myocardial bridging (MB) adalah kelainan bawaan arteri koroner di mana segmen arteri koroner yang seharusnya berjalan di epikardium menembus lapisan otot jantung. Segmen arteri koroner ini disebut arteri koroner mural, dan otot jantung yang menutupinya disebut MB. MB sebagai anomali kongenital paling sering melibatkan arteri desenden anterior kiri. Kebanyakan MB bersifat asimtomatik, namun efek hemodinamiknya berhubungan dengan ketebalan dan panjangnya *bridging*, dan MB dikaitkan dengan angina stabil, SKA, dan henti jantung mendadak. Berdasarkan kedalaman mural arteri koroner, MB dibagi menjadi dua tipe, yaitu tipe superfisial yang berjalan di *groove* ventrikel dan tipe dalam yang berjalan dekat dengan septum ventrikel kanan. Pada siklus jantung, serabut miokard pada segmen arteri koroner mural berputar dan berkontraksi, menekan pembuluh darah, mengakibatkan cedera endotel dan penurunan cadangan aliran koroner, yang selanjutnya dapat menyebabkan stenosis luminal dan perubahan aterosklerotik pada dinding pembuluh darah. Pada kasus berat, dapat terjadi iskemia miokard hingga infark miokard akut. (Sternheim *et al.*, 2021; Kimani *et al.*, 2023; Yuan *et al.*, 2023)

Kardiomiopati akibat stres merupakan penyakit sementara dan reversibel yang terjadi akibat stres dan ditandai dengan kelainan sementara pada gerakan dinding ventrikel kiri, dengan manifestasi klinis mirip STEMI pada EKG. Hal ini sebagian besar terjadi pada wanita pasca menopause. Kelainan ini disebut sebagai sindrom Takotsubo. Hal ini dikarenakan bentuk ventrikel kiri pada kondisi ini mirip dengan pot gurita di Jepang. Sindrom ini pertama kali ditemukan oleh dokter Jepang sekitar tahun 1990. (Couch, Channon and Thum, 2022; Yuan *et al.*, 2023)

Emboli koroner mengacu pada proses patologis di mana emboli dari jantung atau dinding arteri proksimal atau bagian lain tubuh memasuki arteri melalui darah, menyebabkan obstruksi pada aliran darah koroner dan bukan iskemia miokard, sehingga terjadi cedera miokard bahkan nekrosis. Ini bertanggung jawab atas 3- 5% ACS. Terdapat berbagai sumber emboli,



seperti terlepasnya trombus darah dari tempat lain, tumor, lemak, udara, dan benda asing. Infektif endokarditis dan penggantian katup dianggap sebagai penyebab paling sering terjadinya emboli koroner. Emboli menyebabkan obstruksi atau oklusi aliran darah koroner, yang pada akhirnya menyebabkan iskemia miokard hingga SKA. Emboli arteri koroner dibagi menjadi tiga jenis, yaitu langsung, paradoks, dan iatrogenik. (Monin *et al.*, 2022; Yuan *et al.*, 2023)

2.1.3. Diagnosis Sindrom Koroner Akut

Dalam mendiagnosis suatu sindrom koroner akut maka perlu dilakukan evaluasi terhadap riwayat klinis pasien, gambaran elektrokardiografi, dan penanda kardiak. (Juzar *et al.*, 2018; Bergmark *et al.*, 2022a; Byrne, Rossello, J. Coughlan, *et al.*, 2023)

2.1.3.1. Anamnesis dan Pemeriksaan Fisis

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 (> 15 menit hingga 1 jam). Keluhan angina tipikal sering disertai keluhan penyerta seperti diaforesis (keringat dingin), mual/muntah, nyeri abdominal, sesak napas, dan sinkop. (Juzar *et al.*, 2018; Collet *et al.*, 2020; Byrne, Rossello, J. Coughlan, *et al.*, 2023) Gambar 8 merupakan gambaran nyeri dada dengan kemungkinan iskemik.

Presentasi angina atipikal yang sering dijumpai antara lain nyeri di daerah penjaran 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). (Juzar *et al.*, 2018)

Presentasi klinik NSTEMI dan angina pectoris tidak stabil pada umumnya (Juzar *et al.*, 2018)

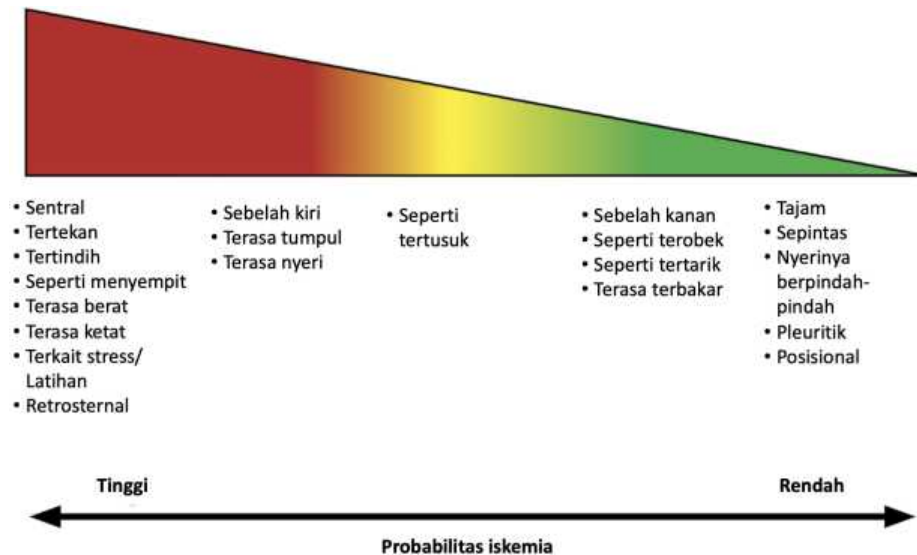
Angina tipikal yang persisten selama lebih dari 20 menit yang dialami oleh sebagian besar pasien (80%).

Angina awitan baru (*de novo*) kelas III klasifikasi *The Canadian Cardiovascular*



Society (CCS) (20%).

- 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.



Gambar 8. Gambaran nyeri dada dengan kecurigaan iskemia (Gulati et al., 2021)

Presentasi klinis 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. (Juzar *et al.*, 2018; Collet *et al.*, 2020)

Pemeriksaan fisik mencakup pemeriksaan denyut nadi, pengukuran tekanan darah pada kedua lengan, auskultasi jantung dan paru-paru, penilaian tanda-tanda gagal jantung atau gangguan sirkulasi, mengetahui adanya gangguan hemodinamik, dan tanda-tanda komplikasi mekanik infark miokard. Takikardia, tekanan nadi yang sempit, hipotensi, dan tanda-tanda kongesti (misalnya edema u perfusi yang tidak adekuat (misalnya ekstremitas dingin) merupakan risiko klinis yang tinggi. (Bergmark *et al.*, 2022a; Byrne, Rossello, J. 1, *et al.*, 2023)



Tabel 2. Tanda dan Gejala infark Miokard

1 . Karakteristik Nyeri	Berat, persisten, biasa substernal
2. Efek simpatis	- Diaforesis - Kulit dingin dan basah
3. Efek parasimpatis (efek vagal)	- Mual, muntah - Lemah
4. Respon inflamasi	- Demam ringan
5. Temuan kardial	- S4 gallop (dan S3 jika terdapat disfungsi sistolik) - Terdapat diskinetik (jika IMA dinding anterior) - Murmur sistolik (jika terdapat regurgitasi mitral atau VSD)
6. Lain- lain	- Rhonki paru (jika terdapat gagal jantung) - Distensi vena jugular (jika terdapat gagal jantung atau IMA ventrikel kanan)

Sumber: (Rhee, Sabatine and Lily, 2011)

2.1.3.2. Pemeriksaan Elektrokardiogram

Semua pasien dengan keluhan nyeri dada atau keluhan lain yang mengarah kepada iskemia harus dilakukan pemeriksaan EKG 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. Rekaman EKG dibuat dalam 10 menit sejak kedatangan pasien di ruang gawat darurat. Pemeriksaan EKG sebaiknya diulang setiap keluhan angina timbul kembali. (Juzar *et al.*, 2018)

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 sadapanyang 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 (Tabel

LBBB, diagnosis EKG untuk IMA sulit ditegakkan tetapi seringkali jika ditemukan abnormalitas segmen ST yang bermakna. Terdapat algoritme kompleks untuk membantu diagnosis, tetapi tidak memberikan diagnostic. Adanya elevasi segmen ST konkordan merupakan salah satu



indikator terbaik infarkmiokard yang sedang berlangsung dengan arteri infark yang mengalami oklusi. Pasien dengan dugaan iskemia miokard dengan LBBB baru/ dianggapbaru, dirawat sebagai pasien STEMI. (Juzar *et al.*, 2018)

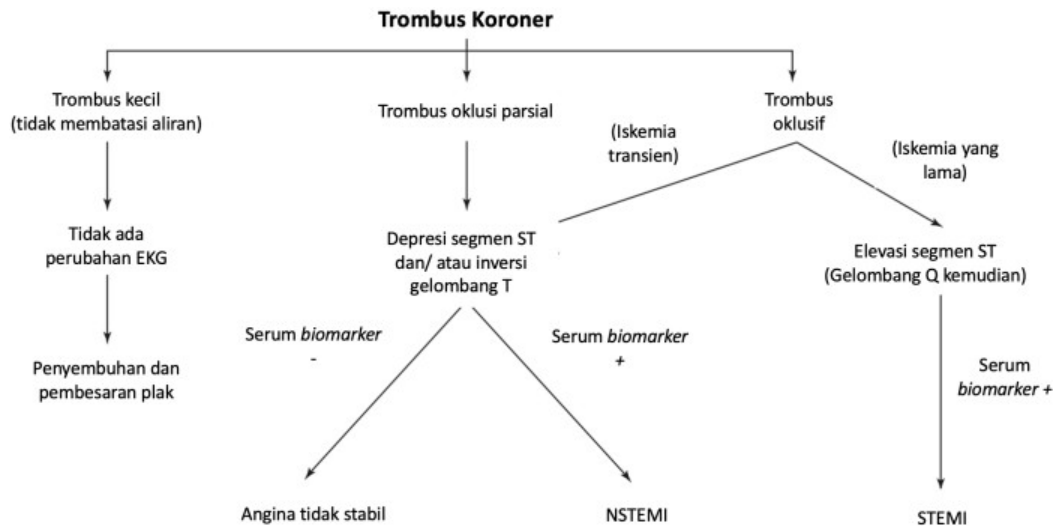
Tabel 3. Nilai ambang diagnostik EKG STEMI

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

Sumber: (Juzar *et al.*, 2018)

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. (Juzar *et al.*, 2018) Rekaman EKG pada kondisi NSTEMI-ACS dapat terlihat normal dan hal tersebut didapatkan pada lebih dari sepertiga pasien, kelainan EKG yang khas sering muncul dan meningkatkan kemungkinan diagnostik SKA. Kelainan EKG ini meliputi depresi segmen ST dan perubahan gelombang T (terutama gelombang T bifasik atau gelombang T negatif yang menonjol [tanda Wellens, berhubungan dengan stenosis arteri desendens anterior kiri proksimal berat]). (Byrne, Rossello, J. Coughlan, *et al.*, 2023)



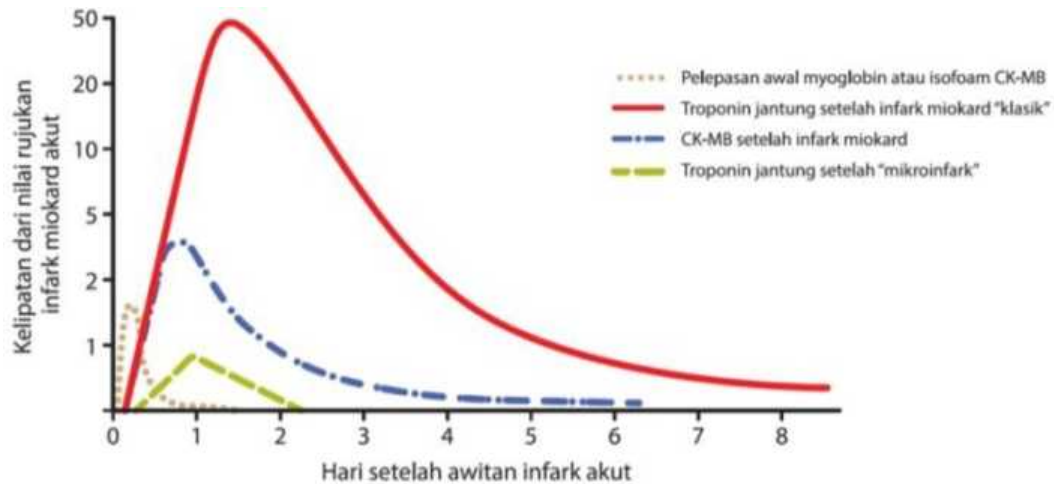


Gambar 9. Akibat dari trombosis koroner. (Rhee, Sabatine and Lily, 2011)

2.1.3.3. Pemeriksaan Biomarka Jantung

Setelah mengeksklusi tanda klinis dan EKG yang menunjukkan STEMI atau NSTEMI-ACS risiko sangat tinggi, biomarker berperan dalam melengkapi diagnosis, stratifikasi risiko, dan penatalaksanaan pasien suspek SKA. Pemeriksaan biomarker terhadap cedera kardiomyosit, seperti *high sensitivity-cardiac troponin* (hs-cTn), direkomendasikan pada semua pasien dengan suspek SKA. Pemeriksaan kreatinin kinase-MB (CK-MB) atau troponin I/T merupakan biomarka nekrosis miokard 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. (Juzar *et al.*, 2018; Byrne, Rossello, J. Coughlan, *et al.*, 2023)

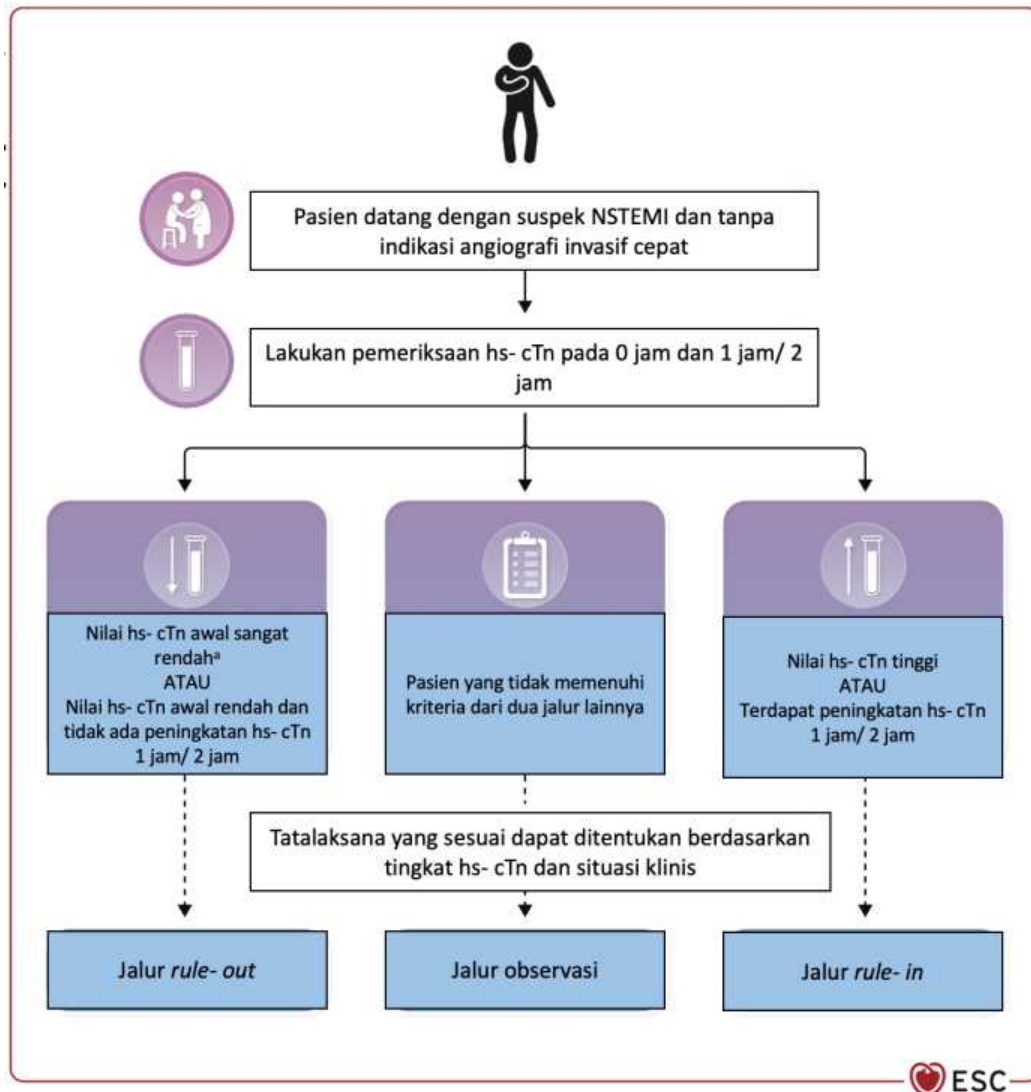




Gambar 10. Waktu Timbulnya Berbagai Jenis Marka Jantung. (Juzar et al., 2018)

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 11. Algoritme *rule- out* dan *rule-in* *hs- cTn*. ^a hanya dilakukan pada pasien dengan onset nyeri dada > 3 jam sebelum dilakukan pemeriksaan *hs- cTn* 0 jam. (Byrne, Rossello, J. Coughlan, et al., 2023)

2.2. Stratifikasi Prognosis Pasien Sindrom Koroner Akut

Pasien sindrom koroner akut yang datang ke rumah sakit untuk pertama kalinya dapat memiliki presentasi klinis yang berbeda- beda mulai dari manifestasi keluhan yang ringan hingga komplikasi yang mengancam nyawa. Penilaian stratifikasi resiko awal dan akhir berguna dalam penentuan keputusan pasien yang datang dengan SKA. (Byrne, Rossello, J. Coughlan, et al., 2023)



Stratifikasi Risiko Berdasarkan Klinis dan Elektrokardiogram

semua pasien SKA (khususnya, pasien dengan STEMI) sebaiknya dinilai awal terhadap risiko jangka pendek, seperti evaluasi terhadap

luasnya kerusakan miokard, keberhasilan reperfusi, dan adanya penanda klinis risiko tinggi atau kejadian lebih lanjut (yaitu usia tua, takikardia, hipotensi, kelas Killip >I, IMA anterior, IMA sebelumnya, peningkatan serum kreatinin awal, riwayat gagal jantung, penyakit arteri perifer atau anemia). Beberapa skor risiko telah dikembangkan berdasarkan parameter yang mudah diidentifikasi pada fase akut sebelum reperfusi. 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. (Hammami *et al.*, 2018; Ibanez *et al.*, 2018; Byrne, Rossello, J. Coughlan, *et al.*, 2023)

Awalnya, skor GRACE dikembangkan untuk memperkirakan risiko kematian di rumah sakit. semua model skor GRACE yang dihitung saat datang ke rumah sakit menggunakan delapan variabel yang sama (empat variabel kontinyu: usia, tekanan darah sistolik, denyut nadi, dan serum kreatinin); tiga variabel biner, yaitu: henti jantung saat masuk rumah sakit, peningkatan biomarker jantung, dan deviasi segmen ST; dan satu variabel kategori: kelas Killip saat presentasi) untuk prediksi risiko. Skor GRACE direkomendasikan secara global untuk stratifikasi risiko pasien NSTEMI-ACS yang dirawat di rumah sakit, sehingga mereka dapat memperoleh perawatan berbasis bukti sesuai dengan kelompok risikonya untuk potensi kejadian iskemik di masa depan. Penilaian risiko berdasarkan skor risiko GRACE terbukti lebih unggul dibandingkan penilaian subjektif dokter dalam hal terjadinya kematian atau IMA. Studi yang dilakukan Kumar dkk mendapatkan bahwa skor GRACE memiliki nilai prediktif yang baik untuk memprediksi mortalitas di rumah sakit dan mortalitas 6 bulan pada pasien NSTEMI-ACS. (Bing *et al.*, 2018; Kumar *et al.*, 2021; Byrne, Rossello, J. J. Coughlan, *et al.*, 2023)



Tabel 4. Komponen skor GRACE

Prediktor	Skor
Usia dalam tahun	
<40	0
40-49	18
50-59	36
60-69	55
70-79	73
80	91
Laju denyut jantung (kali per menit)	
<70	0
70-89	7
90-109	13
110-149	23
150-199	36
>200	46
Tekanan darah sistolik (mmHg)	
<80	63
80-99	58
100-119	47
120-139	37
140-159	26
160-199	11
>200	0
Kreatinin ($\mu\text{mol/L}$)	
0-34	2
35-70	5
71-105	8
106-140	11
141-176	14
177-353	23
≥ 354	31
Gagal jantung berdasarkan Killip	
I	0
II	21
III	43
IV	64
Henti jantung saat tiba di RS	43
Peningkatan marka jantung	15
Deviasi segmen ST	30

Sumber: (Juzar *et al.*, 2018)

Tabel 5. Stratifikasi risiko berdasarkan skor GRACE

Prediktor Kematian di RS		Prediktor Kematian 6 bulan	
Skor	Risiko	Skor	Risiko
≤ 108	<1%	≤ 88	Rendah (<3%)
109-140	1-3%	89-118	Sedang (3-8%)
>140	>3%	>118	Tinggi (>8%)

Sumber: (Juzar *et al.*, 2018)



2.2.2. Stratifikasi Risiko Dengan Petanda Biokimia

Petanda biokimia merupakan salah satu bagian penting dalam tatalaksana pasien kardiovaskular. Selain itu petanda biokimia juga menggambarkan gambaran patofisiologi sindrom koroner akut, mulai dari aspek imuno- inflamasi, kerusakan miokardium, aktivasi platelet hingga aktivasi neurohormonal. Pemeriksaan troponin jantung merupakan salah satunya. Selain kegunaan diagnostik, tingkat cTn awal menambah informasi prognostik selain adanya gambaran klinis dan EKG dalam hal memprediksi risiko kematian jangka pendek dan jangka panjang. Pemeriksaan hs- cTn T dan I memiliki akurasi diagnostik yang sebanding, tetapi hs-cTn T memiliki akurasi prognostik yang sedikit lebih besar mengenai mortalitas. Didapatkan bahwa pengukuran serial berguna untuk mengidentifikasi tingkat puncak cTn untuk tujuan stratifikasi risiko pada pasien dengan IMA. Semakin tinggi kadar hs-cTn, semakin besar risiko kematian. Pemeriksaan serum kreatinin dan *estimated glomerular filtration rate* (eGFR) juga harus ditentukan pada semua pasien dengan SKA karena mempengaruhi prognosis dan merupakan elemen kunci dari skor risiko GRACE. (Anavekar *et al.*, 2004; Byrne, Rossello, J. Coughlan, *et al.*, 2023)

Penggunaan *brain natriuretic peptide* (BNP) atau *N-termina pro B- type natriuretic peptide* (NT-pro BNP) digunakan untuk menilai adanya dan beratnya stress hemodinamik dan gagal jantung pada pasien dengan PJK *left main* atau tiga pembuluh darah tanpa adanya SKA dapat membantu Tim Jantung memutuskan apakah akan menggunakan *percutaneous coronary intervention* (PCI) atau *coronary artery bypass graft* (CABG) sebagai strategi pilihan revaskularisasi. Penggunaan biomarker lain, seperti hs- CRP, pro-adrenomedullin regional tengah, faktor diferensiasi pertumbuhan 15, protein pengikat asam lemak tipe jantung, dan copeptin memiliki nilai prognostik. Namun, penggunaannya belum digunakan dalam pedoman *European Society of Cardiology* (ESC). (Byrne, Rossello, J. J. Coughlan, *et al.*, 2023)

2.3. Red Blood Cell Distribution Width (RDW)

Red Blood Cell Distribution Width (RDW) adalah sebuah parameter yang dilaporkan secara rutin dalam hitung darah lengkap di sebagian besar laboratorium. RDW sendiri menggunakan ukuran numerik dari variabilitas ukuran ang bersirkulasi. Normalnya, ukuran sel darah merah (sel darah merah) i antara 80 hingga 100 fL dalam darah. RDW secara rutin dilaporkan okter dalam praktik klinis sebagai bagian dari hitung darah lengkap atau *blood count* (CBC) otomatis, yang berfungsi sebagai indeks tambahan



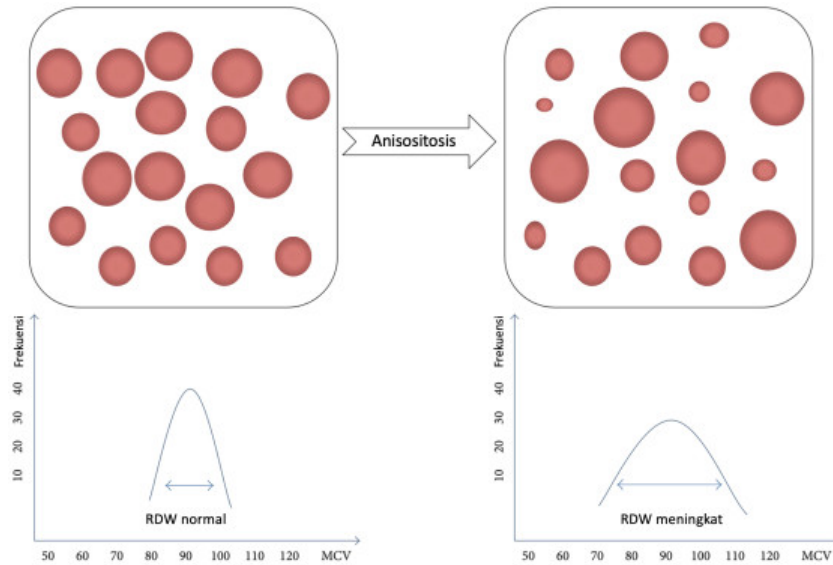
dalam diagnosis banding anemia mikrositik. Kondisi klinis di mana sel darah merah secara rutin meningkat atau menurun biasanya disebabkan oleh produksi sel darah merah yang tidak efektif termasuk kekurangan zat besi, kekurangan vitamin B12 dan folat, peningkatan kerusakan sel darah merah, dan transfusi darah. Perubahan eritropoiesis dapat mengakibatkan heterogenitas ukuran sel darah merah yang luas, yang menunjukkan bahwa beberapa perubahan patologi sedang terjadi pada organisme. (Su *et al.*, 2014; Li, Zhou and Tang, 2017; Abrahan *et al.*, 2018) Tabel 6 memperlihatkan kondisi fisiologis yang dapat mengubah nilai RDW.

Tabel 6. Kondisi fisiologis yang dapat mengubah nilai RDW (Li, Zhou and Tang, 2017)

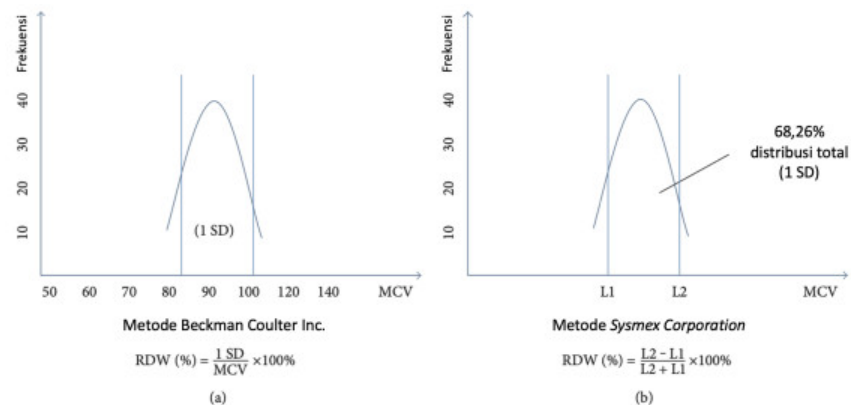
Nilai RDW	Normal	Meningkat
Penurunan MCV	- Anemia penyakit kronik - <i>Hemoglobin E trait</i> - Talasemia hererozigos	- Defisiensi besi - Talasemia HbS/ Beta - Anemia hemolitik - Anemia hemolitik mikroangiopatik
Peningkatan MCV	- Penyakit liver kronik - Anemia aplastic - Kemoterapi/ antiviral/ alkohol	- Defisiensi vitamin B12, asam folat - Anemia hemolitik imun - Sferositosis herediter
Normal MCV	- Anemia penyakit kronik - Kehilangan darah akut atau hemolisis	- Defisiensi vitamin B12, asam folat awal - Anemia <i>sickle cell</i> - Transfusi - Penyakit hepatobilier kronik

Metode pengukuran ukuran sel darah merah, instrumen, peneliti, standar laboratorium, dan pendekatan statistik tidak sama di laboratorium yang berbeda, hingga saat ini belum ada rentang referensi universal. Kisaran referensi normal RDW yang paling banyak digunakan di laboratorium adalah 11-15%. Nilai normal RDW- SD adalah 39 sampai 48 fL. Semakin tinggi nilai RDW maka semakin besar variasi ukuran sel. (Li, Zhou and Tang, 2017; Putra and U. Y. Bintoro, 2019) Gambar 12 menunjukkan distribusi normal sel darah merah dan variasi relatif RDW. Gambar 13 menunjukkan metode yang digunakan untuk menghitung RDW.





Gambar 12. Kurva distribusi normal volume sel darah merah dari penganalisis hematologi berbasis impedansi dan variasi relatif RDW. (Li, Zhou and Tang, 2017)



Gambar 13. Metode yang umum digunakan untuk menghitung RDW. (Li, Zhou and Tang, 2017)

RDW berkorelasi dengan beberapa *marker* antara lain *high sensitivity C-reactive protein* (hsCRP), *erythrocyte sedimentation rate* (ESR), interleukin-6, *soluble transferrin receptor*, *soluble tumour necrosis factor (TNF) receptor I*, dan *soluble TNF receptor II* (tabel 7). Meningkatnya sitokin pada status inflamasi akan mencetuskan anisositosis dengan cara desensitisasi sel progenitor sumsum tulang dan menghambat maturasi dari sel darah merah. ESR dan CRP merupakan inflamasi lain. Berdasarkan studi yang dilakukan oleh Esmaili dkk dimana membandingkan antara RDW, ESR dan CRP. Mereka mendapatkan RDW berkorelasi dengan hs- CRP pada kelompok anemik dan non anemik, tidak berkorelasi pada RDW dengan ESR. Mereka menyimpulkan bahwa



RDW dapat digunakan sebagai penanda yang berpotensi pada inflamasi. (Esmaili, 2014; Putra and U. Y. Bintoro, 2019)

RDW dapat digunakan sebagai penanda diagnostik dan prognostik pada berbagai kondisi dan penyakit patologis. Seperti contoh, peningkatan kadar RDW dikaitkan dengan tingginya angka kematian dan morbiditas pada penyakit kardiovaskular dan gagal jantung kronis. Dimana telah ditemukan bahwa RDW berhubungan dengan beberapa penyakit kardiovaskular seperti hipertensi, penyakit jantung koroner (PJK), gagal jantung, *venous thromboembolism* (VTE) dan hipertensi pulmonal. RDW juga berhubungan dengan faktor risiko seperti usia, obesitas, rendahnya *cardiorespiratory fitness*, merokok, dan konsumsi alkohol berlebih. RDW berhubungan dengan macam- macam penyakit baik anemia maupun non anemia. (Putra and U. Y. Bintoro, 2019)

Tabel 7. Penanda laboratorium dan faktor risiko terkait peningkatan RDW.

Marker Laboratorium	Faktor Risiko Tradisional
Marker inflamasi	Usia
BNP (<i>brain natriuretic peptide</i>)	Obesitas
eGFR (<i>estimated glomerular filtration rate</i>)	Merokok
Mikroalbuminuria	Rendahnya <i>cardiorespiratory fitness</i>
Troponin T	Konsumsi alkohol berlebihan
	<i>Obstructive sleep syndrome</i>

Sumber: (Putra and U. Y. Bintoro, 2019)

Tabel 8. Hubungan kuartil RDW dengan hs-CRP dan LED (Quartile I : $\leq 12,9\%$, Quartile II : $12,9\%-13,5\%$, Quartile III : $13,5\%-14,6\%$, Quartile IV : $\geq 14,6\%$) (Lippi, Filippozzi, *et al.*, 2009)

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



2.4. Hubungan GRACE Score dengan Sindrom Koroner Akut

GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) score adalah salah satu skor risiko yang digunakan untuk memprediksi hasil akhir pada pasien dengan Sindrom Koroner Akut (SKA), termasuk Major Adverse Cardiovascular Events (MACE). Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa GRACE score dapat memprediksi risiko MACE pada pasien SKA. Sebuah penelitian yang diterbitkan dalam jurnal BMC Cardiovascular Disorders pada tahun 2022 menunjukkan bahwa GRACE score juga terbukti dapat memprediksi risiko MACE pada pasien dengan Non-ST Elevation Myocardial Infarction (NSTEMI) dan penyakit multivessel. Penelitian ini menunjukkan bahwa GRACE score dapat digunakan sebagai alat yang efektif untuk memprediksi risiko MACE pada pasien dengan NSTEMI dan penyakit multivessel. Dalam penelitian lain yang diterbitkan dalam jurnal Frontiers in Cardiovascular Medicine pada tahun 2022, pengembangan nomogram risiko yang mencakup karakteristik klinis konvensional dan parameter ANS tunggal (LF/HF) dapat menjadi metode sederhana yang dapat digunakan oleh klinisi untuk menilai risiko MACE pada pasien dengan SKA. Namun, GRACE score tetap menjadi salah satu skor risiko yang paling banyak digunakan untuk memprediksi hasil akhir pada pasien SKA, termasuk MACE (Kumar et al., 2021).

2.5. 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. Beberapa hipotesis mengatakan hal ini terkait dengan inflamasi, pelepasan sitokin, gangguan mikrovaskular, stress oksidatif, disfungsi hepar dan renal. (Li, Zhou and Tang, 2017) Gambar 14 merupakan proses patofisiologi RDW pada penyakit kardiovaskular.

Sel darah merah memiliki banyak fungsi fisiologis penting dalam tubuh kita, termasuk membawa oksigen dan karbon dioksida serta pertukaran gas antara darah dan jaringan. Hal ini dikarenakan sel darah merah memiliki kemampuan untuk berubah bentuk dan mengalir dalam jaringan mikrovaskuler. Perubahan osmolalitas pada beberapa kondisi patofisiologis dapat mempengaruhi kemampuan sel darah merah untuk berubah bentuk dan mengakibatkan peningkatan kadar RDW, yang pada akhirnya akan mengakibatkan





30

jarak dalam jaringan yang menentukan oksigenasi jaringan miokard. (Li, Zhou and Tang, 2017)

Pada studi yang dilakukan Pierce dkk telah membuktikan bahwa sitokin inflamasi dapat menghambat maturasi eritrosit yang diinduksi eritropoietin melalui penghambatan sumsum tulang, yang sebagian tercermin dari peningkatan RDW. Pada IMA, terjadi inflamasi dan stres oksidatif yang dapat meningkatkan tingkat RDW dengan mengganggu metabolisme zat besi dan mempersempit masa hidup sel darah merah untuk memodulasi respons terhadap eritropoietin melalui sumsum tulang. (Pierce and Larson, 2005; Li, Zhou and Tang, 2017)

Merokok dapat menyebabkan stres oksidatif dan peningkatan RDW berkorelasi dengan jumlah rokok yang dihisap per hari serta durasi. Merokok juga merupakan salah satu faktor risiko IMA. Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Pei- Chun Chen dkk di Taiwan telah mengidentifikasi hubungan kuat antara RDW dan IMA di kalangan perokok, yang mendukung hipotesis bahwa tingkat RDW dapat mencerminkan status inflamasi. (Chen *et al.*, 2010; Li, Zhou and Tang, 2017)

Di sisi lain, terbukti bahwa peran *reactive oxygen species* (ROS) dan stres oksidasi merupakan asal muasal hipertensi. Stimulus hipertensi seperti angiotensin II dapat meningkatkan produksi ROS di ginjal, otak, dan pembuluh darah, sehingga berkontribusi terhadap hipertensi. Sementara itu, peningkatan stres oksidasi pada sel darah merah dapat mengakibatkan penurunan sifat mekanik sel-sel tersebut dan menimbulkan gangguan perfusi jaringan, yang tercermin pada peningkatan kadar RDW. (Karthikeyan and Lip, 2006; Li, Zhou and Tang, 2017)

Perubahan patologis pada membran eritrosit yang memiliki banyak kolesterol bebas dapat menyebabkan penumpukan eritrosit di dalam plak ateromatosa. Deposisi kolesterol bebas dari membran eritrosit ke plak aterosklerotik akan memicu aterosklerosis sehingga membentuk membran kaya lipid menjadi sel busa, yang disebarkan melalui kaskade inflamasi. Di sisi lain, nilai membran eritrosit kolesterol yang lebih tinggi juga merupakan salah satu penyebab memburuknya deformabilitas sel, yang secara langsung dapat mempengaruhi masa hidup sel darah merah yang bersirkulasi, dan hal ini menyebabkan pergantian sel yang lebih besar dan peningkatan kadar RDW.

Selain itu, perubahan lipid bahkan dapat menurunkan fluiditas membran sel darah merah menyebabkan gangguan mikrosirkulasi. Inilah sebabnya mengapa orang dengan IMA terkadang mempunyai reperfusi jaringan yang buruk setelah serangan jantung. (Li *et al.*, 2015; Li, Zhou and Tang, 2017)



Studi yang dilakukan oleh Lippi mendapatkan pemeriksaan RDW ketika pasien masuk rumah sakit secara signifikan tinggi pada pasien dengan diagnose SKA daripada pada pasien dengan nyeri dada non-kardiak. 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 gen ini. Fitranul HI melaporkan dalam penelitiannya bahwa RDW merupakan prediktor independent MACE jangka menengah pada pasien SKA. (Lippi, Filippozzi, *et al.*, 2009; Leksmono *et al.*, 2016; Fitranul *et al.*, 2022)

