

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Nyeri dada merupakan salah satu gejala yang paling sering memicu pasien datang ke unit gawat darurat. Nyeri dada dapat disebabkan oleh berbagai spektrum penyakit mulai dari yang tidak mengancam jiwa sampai mengancam jiwa. Deteksi adanya penyebab nyeri dada yang mengancam jiwa merupakan prioritas utama dalam mengevaluasi pasien dengan nyeri dada. Sekitar 20-25% dari pasien yang datang ke unit gawat darurat dengan keluhan nyeri dada disebabkan oleh sindroma koroner akut (Cervellin dan Rastelli, 2016).

Sindroma koroner akut (SKA) merupakan manifestasi penyakit jantung koroner yang paling sering ditemui. Penyakit jantung koroner merupakan penyebab utama kecacatan dan kematian di dunia. Sekitar 7,4 juta kematian di dunia disebabkan oleh penyakit jantung koroner di tahun 2015 (Jayaraj *et al*, 2018). Prevalensi penyakit jantung koroner di Indonesia adalah sebesar 0,5% atau sekitar 883.447 orang berdasarkan data dari Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI, 2013. Angka mortalitas penyakit jantung koroner di Indonesia lebih dari 150 per 100.000 jiwa per tahun. Angka ini lebih tinggi daripada angka di negara Asia Tenggara lain yaitu Thailand dan Malaysia (Hata dan Kiyohara, 2013).

Sindroma koroner akut dibedakan menjadi 3 kondisi, yaitu *ST-elevation myocardial infarction* (STEMI), *non-ST segmen elevation myocardial infarction* (NSTEMI) dan *unstable angina* (UA). Nekrosis miokard yang ditandai oleh peningkatan kadar penanda biologis kerusakan jantung telah terjadi pada kondisi

STEMI dan NSTEMI sehingga kedua kondisi ini secara tersendiri disebut infark miokard akut (IMA). Nekrosis miokard dan peningkatan kadar penanda kerusakan jantung belum terjadi pada UA. Pasien SKA umumnya datang dengan nyeri dada kardiak atau angina yang berlangsung lebih dari 20 menit pada saat istirahat. Pemeriksaan klinis, elektrokardiogram (EKG) dan laboratorium diperlukan untuk membedakan ketiga kondisi SKA. Pemeriksaan yang cepat dan akurat diperlukan untuk stratifikasi risiko yang selanjutnya menentukan terapi yang akan diberikan. Pasien infark miokard memiliki risiko kematian lebih tinggi sehingga memerlukan intervensi invasif dini untuk merevaskularisasi miokard yang masih hidup (Kumar dan Cannon, 2009).

Penanda biologis nekrosis miokard digunakan untuk membedakan kondisi IMA dan UA pada pasien dengan kecurigaan SKA. Isoform *cardiac troponin* (cTn) yaitu troponin I dan troponin T merupakan penanda biologis pilihan utama untuk diagnosis IMA karena keduanya bersifat sangat sensitif dan spesifik terhadap adanya kerusakan miokard. Pedoman tatalaksana di Eropa maupun Amerika Serikat menyatakan cTn lebih dipilih sebagai *biomarker* IMA dibandingkan penanda biologis lainnya seperti *creatin kinase myocardial band* (CK-MB)(Reed *et al*, 2017).

Angka kematian SKA mulai berkurang seiring dengan pemberian terapi yang tepat dan modifikasi gaya hidup masyarakat yang lebih baik, meskipun demikian IMA masih menjadi masalah kesehatan dunia. IMA menyebabkan lebih dari 2,4 juta kematian di Amerika Serikat dan lebih dari 4 juta kematian di Eropa dan Asia Utara. Lebih dari 15% kematian di dunia disebabkan karena IMA (Reed *et al*, 2017). Lima belas persen pasien NSTEMI mengalami *reinfarction* dan

sekitar 30% pasien UA akan mengalami infark miokard dalam 3 bulan (Turpie, 2016).

Sebagian besar kasus SKA diawali oleh adanya ruptur atau erosi plak aterosklerosis pada arteri koroner. Ruptur atau erosi plak ini selanjutnya dapat menyebabkan dilepaskannya dan terpaparnya berbagai materi trombogenik yang ada di dalam plak aterosklerosis terhadap peredaran darah. Kondisi ini akan menyebabkan aktivasi platelet, inisiasi kaskade koagulasi, pembentukan trombus mural yang berakhir sebagai sumbatan yang mengganggu sirkulasi pembuluh darah jantung. Oklusi lumen arteri koroner total akan menyebabkan STEMI, sedangkan oklusi sebagian atau oklusi yang masih bisa tertangani dengan sirkulasi kolateral dapat memberikan gambaran NSTEMI atau UA. Nekrosis jaringan miokard yang menyebabkan kerusakan miokard terjadi pada IMA (Anderson dan Morrow, 2017; Reed *et al*, 2017).

Platelet berperan penting dalam patogenesis SKA. Platelet berperan dalam pembentukan plak aterosklerosis dan pembentukan trombus setelah terjadinya ruptur plak aterosklerosis. Konsumsi platelet pada lokasi pembentukan plak aterosklerosis dapat menyebabkan pelepasan platelet oleh sumsum tulang yang berukuran besar. Platelet yang berukuran besar bersifat lebih aktif secara metabolik maupun enzimatis karena mengandung materi protrombotik seperti tromboksan A₂ lebih banyak dan mengekspresikan glikoprotein IIb/III a yang lebih banyak (Slavka *et al*, 2011; Syahrir *et al*, 2017). Aktivasi dan rekrutmen platelet lebih lanjut terjadi pada proses pembentukan trombus setelah terjadinya erosi atau ruptur plak aterosklerosis (Slavka *et al*, 2011; Syahrir *et al*, 2017; Patil dan Karchi, 2017).

Indeks platelet merupakan parameter platelet yang bisa didapatkan melalui pemeriksaan *complete blood count* (CBC) rutin. Pemeriksaan ini merupakan pemeriksaan sederhana dan rutin dilakukan di berbagai laboratorium. Berbagai indeks platelet yang bisa didapatkan yaitu jumlah platelet, *mean platelet volume* (MPV), *platelet distribution width* (PDW), *plateletcrit* (PCT), *platelet-large cell ratio* (P-LCR). Berbagai penelitian telah dilakukan untuk mengetahui nilai berbagai parameter ini pada penyakit kardiovaskular.

Parameter *mean platelet volume* (MPV) merupakan parameter yang menggambarkan rerata ukuran platelet. Peningkatan MPV berhubungan dengan penanda aktivitas platelet lainnya, seperti peningkatan agregasi platelet peningkatan sintesis tromboksan dan pelepasan β - trombomodulin serta peningkatan ekspresi molekul adesi (Chu *et al*, 2010). MPV yang lebih tinggi didapatkan pada beberapa gangguan metabolik yang berhubungan dengan penyakit kardiovaskular. *Mean platelet volume* yang lebih tinggi didapatkan pada pasien diabetes tipe 2 dibandingkan pasien non diabetes (Papanas *et al*, 2004). Peningkatan MPV juga didapatkan pada pasien dengan hipertensi, hiperkolesterolemia, merokok dan obesitas dibandingkan kontrol tanpa kondisi tersebut. Pasien IMA memiliki MPV yang lebih tinggi dibandingkan pasien dengan penyakit jantung koroner stabil dan pasien tanpa penyakit arteri koroner (Coban *et al*, 2005).

Parameter *platelet distribution width* (PDW) memberikan informasi mengenai heterogenitas ukuran platelet. Variasi ukuran platelet dipengaruhi oleh adanya sejumlah platelet yang berukuran besar diantara platelet berukuran kecil sehingga secara tidak langsung juga dapat merefleksikan aktivitas platelet. PDW

meningkat jika terdapat peningkatan jumlah platelet yang besar dan adanya platelet berukuran kecil di sirkulasi. Nilai MPV dan PDW didapatkan yang lebih tinggi pada pasien STEMI dibandingkan dengan pasien nyeri dada bukan STEMI (Alvitigala *et al*, 2018).

Parameter *platelet-large cell ratio* (P-LCR) mencerminkan proporsi platelet yang berukuran lebih dari 12 fL dibandingkan keseluruhan platelet. Parameter ini dapat mencerminkan aktivitas platelet dan secara tidak langsung merupakan parameter yang dapat menilai stimulasi platelet seperti yang telah disampaikan sebelumnya bahwa ukuran platelet berhubungan dengan aktivitas platelet. Nilai P-LCR dan MPV pada pasien SKA didapatkan lebih tinggi dibandingkan orang tanpa SKA (Gawlita *et al*, 2015). P-LCR juga dapat menjadi faktor prediktor mortalitas pada pasien STEMI yang dilakukan *percutaneous coronary intervension* (PCI). P-LCR lebih dari 38,1% memiliki angka mortalitas yang lebih tinggi dibandingkan individu dengan nilai P-LCR yang lebih rendah (Rechciński *et al*, 2013).

Parameter *plateletcrit* (PCT) merupakan volume darah yang terisi platelet yang disajikan dalam bentuk persentase dan dihitung berdasarkan rumus $PCT = \text{jumlah platelet} \times \text{MPV} / 10.000$. Jumlah platelet yang bersirkulasi dalam darah dipertahankan dalam posisi konstan pada orang sehat (Budak *et al*, 2016). Penelitian sebelumnya mengenai parameter ini pada pasien SKA menunjukkan hasil yang tidak konsisten. Nilai PCT pada pasien IMA lebih rendah dibandingkan dengan kontrol sehat (Pipliwal *et al*, 2015). Penelitian lain mendapatkan hasil sebaliknya, yaitu nilai PCT pada pasien IMA dan UA didapatkan lebih tinggi daripada kontrol sehat (Al-Obeidi *et al*, 2013)

Immature platelet merupakan platelet yang belum matang yang baru dikeluarkan dari sumsum tulang. Platelet ini kadang disebut sebagai *reticulated platelet* karena masih memiliki sejumlah asam nukleat di dalam sitoplasmanya. Fraksi dari platelet yang dikeluarkan ini dapat diketahui melalui pemeriksaan *flowcytometry* yang menggunakan cat yang dapat mencat asam nukleat sehingga dapat mendeteksi adanya platelet muda ini sebagai parameter *immature platelet fraction* (IPF). *Immature platelet* memiliki ukuran yang relatif lebih besar dan lebih reaktif jika dibandingkan platelet yang sudah matang. Proporsi *immature platelet* yang dikeluarkan dari sumsum tulang ini dapat meningkat jika *turn over* platelet meningkat sehingga parameter ini dapat mencerminkan produksi dan *turn over* platelet. Kondisi SKA dapat memicu aktivasi dan konsumsi platelet, serta dilepaskannya berbagai sitokin proinflamasi yang merangsang respons inflamasi yang dapat meningkatkan *platelet turn over*. Hal ini dapat mengakibatkan peningkatan mobilisasi dan pelepasan *immature platelet*. Peningkatan *reticulated platelet* didapatkan pada pasien IMA dibandingkan pasien dengan kontrol sehat (Khalifa *et al*, 2017). Nilai IPF juga didapatkan lebih tinggi pada pasien SKA daripada kontrol orang sehat (Grove *et al*, 2009).

Stratifikasi risiko diantara pasien SKA merupakan hal yang penting sehingga dapat mempercepat intervensi yang diberikan. Indeks platelet merupakan parameter sederhana yang bisa didapatkan dari pemeriksaan CBC rutin. IPF merupakan parameter yang bisa didapatkan pula pada pemeriksaan hematologi menggunakan *hematology analyzer* otomatis. Kedua pemeriksaan ini merupakan pemeriksaan sederhana yang hasilnya didapatkan secara cepat. Perbandingan berbagai parameter indeks platelet dan IPF antara pasien STEMI, NSTEMI dan

UA belum sepenuhnya diketahui. Pengetahuan mengenai hal tersebut diharapkan dapat membantu dalam membedakan ketiga kondisi tersebut.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan nilai berbagai indeks platelet dan IPF antara pasien STEMI, NSTEMI dan *unstable angina*?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Menganalisis perbedaan berbagai indeks platelet dan IPF antara pasien STEMI, NSTEMI dan *unstable angina*.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Menganalisis perbedaan jumlah platelet antara pasien STEMI, NSTEMI dan *unstable angina*.
2. Menganalisis perbedaan MPV antara pasien STEMI, NSTEMI dan *unstable angina*.
3. Menganalisis perbedaan PDW antara pasien STEMI, NSTEMI dan *unstable angina*.
4. Menganalisis perbedaan PCT antara pasien STEMI, NSTEMI dan *unstable angina*.
5. Menganalisis perbedaan P-LCR antara pasien STEMI, NSTEMI dan *unstable angina*.
6. Menganalisis perbedaan IPF antara pasien STEMI, NSTEMI dan *unstable angina*.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat teoritis

Memberikan pengetahuan mengenai perbedaan nilai berbagai indeks platelet dan IPF antara pasien STEMI, NSTEMI dan *unstable angina*.

1.4.2. Manfaat Praktis

Memberikan parameter alternatif untuk membedakan kondisi STEMI, NSTEMI dan *unstable angina* berdasarkan berbagai nilai indeks platelet dan IPF.