



**HUBUNGAN PENINGKATAN NILAI LAJU ENDAP DARAH
TERHADAP KEJADIAN SINDROM KORONER AKUT DAN
STABLE ANGINA DI RSD DR.SOEBANDI KABUPATEN
JEMBER**

SKRIPSI

Oleh:
Rizki Nur Fitria
NIM 122010101096

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS JEMBER
2015**



**HUBUNGAN PENINGKATAN NILAI LAJU ENDAP DARAH
TERHADAP KEJADIAN SINDROM KORONER AKUT DAN
STABLE ANGINA DI RSD DR.SOEBANDI KABUPATEN
JEMBER**

SKRIPSI

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat
untuk menyelesaikan pendidikan di Fakultas Dokter (S1)
dan mencapai gelar Sarjana Kedokteran

Oleh
Rizki Nur Fitria
NIM 122010101096

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS JEMBER
2015**

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk :

1. Allah SWT dengan seluruh kasih sayang dan anugerah-Nya yang membuat saya tidak berhenti bersyukur, atas nikmat iman dan Islam sehingga sampai detik ini saya bisa belajar ilmu yang luar biasa ini;
2. kedua orang tua saya, Bapak Sumaidi dan Ibu Sri Swidah, dan seluruh keluarga yang tidak pernah absen hadir memberikan doa, dukungan, bimbingan, kasih sayang, serta pengorbanan sehingga saya bisa sampai pada tahap ini;
3. guru-guru saya dan semua orang yang telah memberikan saya ilmu dan mendidik saya dengan penuh sabar untuk membentuk saya menjadi pribadi yang bertakwa juga berilmu;
4. nusa, bangsa, agama, dan almamater Fakultas Kedokteran Universitas Jember atas seluruh kesempatan menimba ilmu yang berharga ini.

MOTO

Maka nikmat Tuhanmu yang manakah yang kamu dustakan? *)

*) Surat Ar-Rahman ayat 13. Al Qur'anul Karim

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Rizki Nur Fitria

Nim : 122010101096

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul: “Hubungan Peningkatan Nilai Laju Endap Darah terhadap Kejadian Sindrom Koroner Akut dan Stable Angina di RSD dr.Soebandi Kabupaten Jember” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali jika dalam pengutipan substansi disebutkan sumbernya, dan belum diajukan pada institusi manapun, serta bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa adanya tekanan dan paksaan dari pihak manapun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 21 Desember 2015

Yang menyatakan,

Rizki Nur Fitria

NIM 122010101096

SKRIPSI

**HUBUNGAN PENINGKATAN NILAI LAJU ENDAP DARAH
TERHADAP KEJADIANSINDROM KORONER AKUT DAN
STABLE ANGINA DI RSD DR.SOEBANDI KABUPATEN
JEMBER**

Oleh

Rizki Nur Fitria
NIM 122010101096

Pembimbing:

Dosen Pembimbing Utama : dr. Suryono, Sp.JP.FIHA

Dosen Pembimbing Anggota : dr. Rini Riyanti, Sp.PK

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Hubungan Peningkatan Nilai Laju Endap Darah terhadap Kejadian Sindrom Koroner Akut dan Stable Angina di RSD dr.Soebandi Kabupaten Jember” telah diuji dan disahkan oleh Fakultas Kedokteran Universitas Jember pada :

hari, tanggal : Senin, 21 Desember 2015

tempat : Fakultas Kedokteran Universitas Jember

Tim Penguji:

Penguji I,

Penguji II,

dr. Yuli Hermansyah, Sp.PD
NIP 196607111996011001

dr. Ancah Caesarina NM, Ph.D
NIP 198203092008122002

Penguji III,

Penguji IV,

dr. Suryono, Sp.JP.FIHA
NIP 196910112000031001

dr.Rini Riyanti, Sp.PK
NIP 197203281999032001

Mengesahkan
Dekan FK Unej,

dr. Enny Suswati, M.Kes
NIP 19700214 199903 2 001

RINGKASAN

Hubungan Peningkatan Nilai Laju Endap Darah terhadap Kejadian Sindrom Koroner Akut dan Stable Angina di RSD dr.Soebandi Kabupaten Jember; Rizki Nur Fitria, 122010101096; 2015; 79 halaman; Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Penyakit jantung koroner menjadi salah satu penyakit tidak menular utama yang ditetapkan oleh WHO. Hal ini karena angka kejadian dan kematian dari penyakit jantung koroner masih cukup tinggi. Sindrom koroner akut merupakan salah satu manifestasi klinis dari penyakit jantung koroner. Sindrom koroner akut terbagi menjadi 3 spektrum, yaitu *unstable angina*, NSTEMI, dan STEMI (PERKI, 2015).

Sindrom koroner akut terjadi karena adanya trombus oklusif pada pembuluh darah koroner. Trombus ini terbentuk apabila terjadi ruptur dari plak aterosklerotik yang terdapat pada pembuluh darah (Gough 2006; Lenglet dkk. 2013). Saat ini, muncul paradigma baru bahwa ruptur plak aterosklerotik yang memicu SKA terkait dengan respons inflamasi vaskuler (Fong, 2002). Insisi terbentuknya aterosklerosis pada dasarnya merupakan inflamasi kronis pada dinding arteri (Ross R, 1999). Nilai laju endap darah merupakan salah satu marker terjadinya inflamasi yang bisa diukur dengan cara yang mudah dan biaya yang cukup murah. Menurut Erikssen *et al*, nilai laju endap darah dapat digunakan sebagai marker aterosklerosis dan prediktor untuk mortalitas dari penyakit kardiovaskuler. Tujuan dari penelitian ini adalah membuktikan adanya hubungan antara nilai laju endap darah dengan kejadian sindrom koroner akut dan *stable angina*.

Dalam penelitian ini, jenis penelitian yang dilakukan adalah analitik observasional dengan menggunakan design studi *cross sectional*. Data dari penelitian ini didapatkan dari rekam medis pasien sindrom koroner akut di RSD dr.Soebandi

Jember. Sampel adalah pasien dengan diagnosis SKA meliputi *unstable angina*, NSTEMI, dan STEMI, serta pasien rawat jalan yang didiagnosis *stable angina*. Kriteria eksklusi dari penelitian ini adalah pasien atau individu yang sedang mendapat terapi antibiotik dan antiinflamasi; pasien atau individu yang menderita anemia, sirosis hepatis, sindrom nefrotik; pasien atau individu yang mengalami leukositosis, hipoalbuminemia; dan pasien atau individu yang mengalami peradangan dan infeksi. Kelompok dibagi menjadi empat yaitu Kelompok *stable angina*, kelompok UA, kelompok NSTEMI, dan kelompok STEMI. Besar sampel untuk masing-masing kelompok adalah 10 pasien. Teknik pemilihan sampel menggunakan *simple random sampling*.

Variabel bebas (independen) dalam penelitian ini adalah nilai laju endap darah. Variabel terikat (dependen) dalam penelitian ini adalah kejadian sindrom koroner akut di RSD dr.Soebandi Jember. Nilai laju endap darah sampel untuk tiap kelompok dikategorikan menjadi normal dan meningkat. Pengkategorian ini berdasarkan pada nilai normal pemeriksaan LED di laboratorium RSD dr.Soebandi, yakni <15mm/jam untuk laki-laki dan <20mm/jam untuk perempuan.

Untuk mengetahui distribusi normal dari kelompok dilakukan Uji Normalitas *Shapiro Wilk*. Analisis statistik yang digunakan untuk mengetahui hubungan peningkatan nilai laju endap darah dengan kejadian sindrom koroner akut menggunakan *Two-sample Kolmogorov-Smirnov test*.

Hasil penelitian ini didapatkan nilai laju endap darah rata-rata kelompok *stable* sebesar 12,1 mm/jam; kelompok UA 20,7 mm/jam; kelompok NSTEMI 28,9 mm/jam; dan kelompok STEMI sebesar 25,3 mm/jam. Kelompok *stable angina* memiliki nilai laju endap darah yang masih normal sedangkan kelompok UA, NSTEMI, dan STEMI sudah mengalami peningkatan nilai LED lebih dari nilai normal. Pada analisis data diperoleh nilai *significancy* 0,001 (*sig*<0,05) yang berarti terdapat hubungan peningkatan nilai laju endap darah terhadap kejadian sindrom koroner akut dan *stable angina* di RSD dr.Soebandi Kabupaten Jember.

PRAKATA

Alhamdulillah, segala puji dan syukur hanya milik Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Hubungan Peningkatan Nilai Laju Endap Darah terhadap Kejadian Sindrom Koroner Akut dan Stable Angina di RSD dr.Soebandi Kabupaten Jember.” Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis menyampaikan terima kasih kepada:

1. dr. Enny Suswati, M.Kes selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Jember;
2. dr. Suryono, Sp. JP.FIHA selaku Dosen Pembimbing Utama yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk ikut serta dalam penelitian beliau, serta dr. Rini Riyanti, Sp.PK selaku Dosen Pembimbing Anggotayang keduanya telah meluangkan waktu, pikiran, tenaga, dan perhatiannya dalam penulisan tugas akhir ini;
3. dr. Yuli Hermansyah, Sp.PDdan dr. Ancah Caesarina NM, Ph.Dsebagai dosen penguji yang banyak memberikan kritik dan saran yang membangun dalam penulisan tugas akhir ini;
4. Bapak dan Ibu tercinta yang senantiasa memberikan motivasi berupa ilmu, doa, dan kasih sayang kepada saya untuk tetap semangat melanjutkan apa yang sudah saya jalani;

5. Kakak laki-laki saya beserta istrinya, Aa'Yudi dan Mbak Dian, serta seluruh keluarga, yang selalu ada kapanpun saya membutuhkan bantuan, dan selalu memberi semangat kepada saya;
6. Kelompok penelitian SKA, yaitu drg.Susi, dr.Hairrudin, Della, Rena, Fida dan Galih, terimakasih atas kerjasama dan bantuan yang diberikan selama penyelesaian penelitian dan skripsi ini;
7. Sahabat-sahabat saya seperjuangan, Rena, Risky, Aryn, Suci, Elisa, Dian, dan yang tidak dapat saya sebutkan satu-persatu;
8. Keluarga besar TBM Vertex FK UJ, terutama angkatan X, terimakasih telah menjadi keluarga dimana saya selalu pulang;
9. Angkatan 2012 FK UNEJ Panacea terimakasih untuk tahun-tahun yang spesial;
10. Kepengurusan BPM yang memberi pelajaran bagi saya akan berharganya waktu dan tanggung jawab, terimakasih pula atas motivasi yang diberikan;
11. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Penulis juga menerima segala kritik dan saran yang membangun dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Akhirnya penulis berharap, semoga skripsi ini dapat bermanfaat.

Jember, 21 Desember 2015

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
HALAMAN MOTO	iv
HALAMAN PERNYATAAN	v
HALAMAN PEMBIMBING	vi
HALAMAN PENGESAHAN	vii
RINGKASAN	viii
PRAKATA	x
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Sindrom Koroner Akut	7
2.1.1 Definisi.....	7
2.1.2 Faktor Risiko.....	8

2.1.3	Patofisiologi.....	9
2.1.4	<i>Unstable Angina</i> (UA)	11
2.1.5	<i>Non-ST Elevation Myocard Infarction</i> (NSTEMI) ...	14
2.1.6	<i>ST Elevation Myocard Infarction</i> (STEMI)	15
2.2	<i>Stable Angina</i>	16
2.3	<i>Ruptur Plak Aterosklerotik</i>	17
2.4	Laju Endap Darah	18
2.4.1	Definisi.....	18
2.4.2	Fase-Fase LED	19
2.4.3	Makna LED dalam Klinik.....	20
2.4.4	Faktor-Faktor yang Mempengaruhi LED.....	21
2.4.5	Faktor yang Meningkatkan LED.....	21
2.4.6	Faktor yang Menurunkan LED	22
2.4.7	Metode Pemeriksaan LED	22
2.4.8	Faktor yang Mempengaruhi Hasil Pemeriksaan	24
2.5	Hubungan Ruptur Plak Aterosklerosis dengan Nilai Laju Endap Darah	24
2.6	Kerangka Konsep Penelitian	26
2.7	Hipotesis Penelitian	27
BAB 3.	METODE PENELITIAN	28
3.1	Jenis Penelitian	28
3.2	Rancangan Penelitian	29
3.3	Populasi dan Sampel Penelitian	29
3.3.1	Populasi Penelitian.....	29
3.3.2	Sampel Penelitian	30
3.3.3	Besar Sampel	31
3.3.4	Teknik Pengambilan Sampel	31
3.4	Tempat dan Waktu Penelitian	32
3.4.1	Tempat Penelitian.....	32

3.4.2 Waktu Penelitian	32
3.5 Variabel Penelitian	32
3.5.1 Variabel Dependen	32
3.5.2 Variabel Independen	32
3.6 Definisi Operasional Variabel	32
3.6.1 Laju Endap Darah	32
3.6.2 Pasien Sindrom Koroner Akut	32
3.6.3 Pasien Stable Angina	33
3.6.4 Nilai LED Meningkat	33
3.7 Instrumen Penelitian	33
3.8 Prosedur Kerja Penelitian	33
3.8.1 Mendapatkan Sampel Pasien Sindrom Koroner Akut dan Stable Angina	33
3.8.2 Teknik Perolehan Data Sampel Sindrom Koroner Akut dan Stable Angina	33
3.9 Pengambilan dan Analisis Data	34
3.9.1 Pengambilan Data	34
3.9.2 Analisis Data	35
3.10 Alur Penelitian	36
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	37
4.1 Hasil Penelitian	37
4.2 Analisis Data	40
4.3 Pembahasan	42
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN	47
5.1 Kesimpulan	47
5.2 Saran	47
DAFTAR PUSTAKA	49
LAMPIRAN	54

DAFTAR TABEL

	Halaman
3.1 Tabel Data Pasien	34
4.1 Nilai Normal LED Laboratorium RSD dr.Soebandi Jember	39
4.2 Hasil Uji Normalitas Data Peningkatan Nilai LED terhadap Kejadian Sindrom Koroner Akut	41
4.3 Hasil <i>Uji Kolmogorov Smirnov</i> Nilai LED dengan Kejadian SKA...	42

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Spektrum dan Definisi dari SKA	8
2.2 Percabangan Arteri Koroner dan Obstruksi yang Terjadi.....	10
2.3 Perubahan Dinding Vaskuler pada Aterosklerosis	11
2.4 Fase Terjadi <i>Rouleaux</i>	19
2.5 Kerangka Konsep Penelitian.....	26
3.1 Rancangan Penelitian.....	29
3.2 Skema Alur Penelitian	36
4.1 Hasil Rata-Rata Nilai LED	37
4.2 Distribusi Usia Sampel	38
4.3 Distribusi Jenis Kelamin pada Tiap Kelompok	39
4.4 Distribusi Frekuensi Nilai LED berdasarkan Nilai Normal Laboratorium RSD dr.Soebandi.....	40

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. Etik Penelitian	54
B. Analisis Data Sekunder	55
C. Uji Normalitas Data	58
D. Analisis Hasil Penelitian	61

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit jantung koroner juga merupakan salah satu dari empat penyakit tidak menular utama yang ditetapkan oleh WHO. Serangan jantung merupakan penyebab kematian nomor satu pada individu di atas 40 tahun di seluruh dunia (WHO, 2007), termasuk di Indonesia. Di Indonesia, penyakit jantung koroner menjadi urutan ke-9 pola penyebab kematian semua umur (Depkes, 2008). Sebanyak 8,7% kematian pada usia 45-54 tahun disebabkan oleh penyakit jantung koroner. Pada tahun 2008, hasil *Jakarta Cardiovascular study* menyebutkan bahwa prevalensi infark miokard pada wanita mencapai 4,12% dan 7,6% pada pria, serta 5,29% secara keseluruhan. Sedangkan pada tahun 2000, prevalensi infark miokard hanya 1,2% saja. Prevalensi sindrom koroner akut yang cukup tinggi juga didapatkan di RSUP DR. M. Djamil Padang. Selama periode April 2010-April 2012, pasien rawat inap SKA mencapai 35,19% dari seluruh pasien rawat inap.

Penyakit jantung koroner adalah penyebab utama kematian di seluruh dunia. Sindrom koroner akut merupakan salah satu manifestasi klinis dari Penyakit Jantung Koroner (PJK) yang utama dan paling sering mengakibatkan kematian (Departemen Kesehatan, 2008). Sindrom koroner akut merupakan rangkaian gangguan klinis yang disebabkan oleh penyakit akut iskemik jantung, termasuk *unstable angina*, *non-ST-elevation myocardial infarction*, dan *ST-elevation myocardial infarction*.

Sindrom koroner akut (SKA), biasanya disebabkan oleh trombus oklusif pada arteri koroner yang menghambat atau menghentikan aliran darah menuju jantung. Pembentukan trombus terjadi bila terdapat kerusakan (*rupture*) pada kolagen selaput pelindung (*fibrous cap*) plak aterosklerotik (*atherosclerotic plaque rupture*, APR).

Hasil studi histologis terhadap jaringan plak aterosklerotik yang ruptur dari penderita SKA memperlihatkan adanya proporsi inti lemak yang besar dengan *fibrous cap* yang tipis dan rapuh (Gough 2006; Lenglet dkk. 2013). Kondisi *fibrous cap* yang rapuh inilah yang menyebabkan seseorang beresiko tinggi mengalami sindrom koroner akut walaupun tidak ada keluhan sebelumnya. Trombus yang terbentuk akibat ruptur plak aterosklerotik tersebut dapat menyebabkan sumbatan total ataupun sebagian. Sumbatan total akan menyebabkan SKA kelompok STEMI (*ST-elevation myocardial infraction*), sedangkan sumbatan sebagian akan menyebabkan *unstable angina* (UA) dan *non-STelevation myocardial infraction* (NSTEMI).

Selain sindrom koroner akut, penyakit jantung koroner juga bermanifestasi klinis sebagai *stable angina*. *Stable angina* merupakan nyeri dada yang timbul akibat iskemia miokardium (Rahman, 2009). *Stable angina* disebabkan oleh kebutuhan metabolic otot jantung dan energi yang dibutuhkan tidak dapat dipenuhi oleh karena penyempitan pada pembuluh darah koroner (Djohan, 2004). Perbedaan mendasar pada sindrom koroner akut dan *stable angina* adalah terjadinya ruptur plak pada spectrum sindrom koroner akut.

Dekade yang lalu, muncul paradigma baru bahwa ruptur plak aterosklerotik yang memicu SKA terkait dengan respons inflamasi vaskuler (Fong, 2002). Insisiasi terbentuknya aterosklerosis pada dasarnya merupakan inflamasi kronis pada dinding arteri (Ross R, 1999). Hal ini menjadi dasar penelitian mengenai biomarker inflamasi sebagai indikator resiko pada penyakit jantung koroner, sebagai contoh fibrinogen dan *C-reactive protein* (Ricker *et al*, 1997). Pada tahun 1988, The International Committee of Standardization in Haematology menyarankan laju endap darah sebagai tes untuk monitoring proses inflamasi kronis.

Proses inflamasi bisa terjadi karena adanya infeksi, trauma, autoimun, dan keganasan. Hal ini menstimulasi produksi beberapa sitokin yang dapat mempengaruhi regulasi peningkatan dan penurunan protein fase akut. Protein fase akut ini diproduksi oleh hepatosit. Fibrinogen merupakan salah satu protein fase akut yang diproduksi oleh hepatosit (Adelstein dan Baker, 2014). Peningkatan kadar fibrinogen sering

dihubungkan dengan inflamasi sistemik. Fibrinogen memiliki fungsi penting, yaitu membentuk bekuan darah pada proses koagulasi. Selain itu fibrinogen juga berfungsi meningkatkan viskositas darah, agregasi trombosit dan eritrosit, dan adhesi leukosit (Handayani, 2013). Peningkatan konsentrasi kandungan protein plasma seperti fibrinogen cenderung akan meningkatkan nilai laju endap darah (LED) (Kiswari, 2014).

Laju endap darah (LED) disebut juga *erythrocyte sedimentation rate (ESR)* atau *sedimentation rate (sed rate)* atau *bezinking-snelheid der erythrocyten (BSE)* adalah kecepatan pengendapan sel-sel eritrosit di dalam tabung berisi darah yang telah diberi antikoagulan dalam waktu satu jam (Bridgen, 2005; Norderson, 2002). Hasil pemeriksaan LED digunakan sebagai penanda non spesifik perjalanan penyakit, khususnya memantau proses inflamasi dan aktivitas penyakit akut (Isbister dan Pittiglio, 1999). Peningkatan nilai LED menunjukkan suatu proses inflamasi dalam tubuh seseorang, baik inflamasi akut maupun kronis, atau adanya kerusakan jaringan (Norderson, 2002).

Penelitian mengenai biomarker terjadinya aterosklerotik dan penyakit jantung koroner sudah banyak dilakukan. Beberapa biomarker yang biasa digunakan sebagai penanda terjadinya aterosklerotik dan penyakit jantung koroner antara lain CK-MB, troponin, serum amyloid A, dan hs-CRP (Purba, 2012). Nilai laju endap darah sebagai salah satu biomarker terjadinya inflamasi juga bisa dijadikan sebagai penanda terjadinya aterosklerosis (Erikssen, 2000). Penggunaan LED sebagai biomarker aterosklerosis dan penyakit jantung koroner memiliki beberapa keuntungan yakni bisa dilakukan di fasilitas kesehatan tingkat pertama, prosedur yang mudah dan murah, serta bisa dilakukan sebagai pemeriksaan *point-of-care* dan tetap memiliki arti klinis yang penting (Bridgen, 2005).

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Erikssen *et al* menyebutkan bahwa ada korelasi yang signifikan antara laju endap darah, level hemoglobin, total kolesterol, tekanan darah sistolik, dan status merokok. Dimana hal-hal tersebut

merupakan faktor resiko dari serangan jantung. Seseorang dengan laju endap darah yang rendah memiliki faktor resiko serangan jantung yang lebih baik daripada seseorang dengan nilai LED tinggi. Nilai laju endap darah merupakan prediktor yang kuat terhadap kematian akibat penyakit jantung koroner dan bisa digunakan sebagai marker pada perjalanan penyakit jantung yang agresif. Nilai laju endap darah juga telah dilaporkan memiliki signifikansi klinis dengan penyakit arteri koroner (Kiswari, 2014).

Menurut Erikssen, pemeriksaan nilai LED yang mudah dilakukan dan cukup murah bisa menjadi salah satu prediktor mortalitas SKA pada laki-laki usia pertengahan. Penelitian tersebut menyebutkan bahwa mortalitas SKA sebanyak 38,9 pasien angina pectoris dan 23,8 pasien angina tanpa tes EKG dengan nilai LED sebesar 15-29mm/jam. Selain itu, sebanyak 13,4% pasien laki-laki tanpa infark miokard sebelumnya dengan LED 15-29mm/jam juga mengalami kematian. Berdasarkan hasil penelitian Erikssen dapat dikatakan bahwa pasien dengan nilai LED lebih besar dari 15mm/jam merupakan kelompok dengan resiko tinggi.

Berdasarkan fakta bahwa ruptur plak aterosklerotik yang menginduksi SKA terkait dengan terjadinya proses inflamasi pada dinding pembuluh darah yang mengalami aterosklerosis, maka sangat logis untuk menggunakan laju endap darah sebagai prediktor untuk mengetahui perjalanan SKA. Berdasarkan permasalahan yang telah dijelaskan di atas, peneliti tertarik untuk meneliti hubungan peningkatan nilai LED terhadap kejadian sindroma koroner akut dan *stable angina* di RSD dr.Soebandi Jember

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, rumusan masalah dari penelitian ini adalah apakah terdapat hubungan antara peningkatan nilai LED terhadap kejadian sindrom koroner akut dan *stable angina* di RSD dr.Soebandi Jember ?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah di atas, tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan peningkatan nilai LED terhadap kejadian sindrom koroner akut dan *stable angina* di RSD dr.Soebandi Jember. Adapun tujuan khusus dari penelitian ini, antara lain :

- a. untuk mengetahui distribusi rata-rata nilai laju endap darah pada pasien SKA dan *stable angina*;
- b. untuk mengetahui distribusi usia pada pasien SKA dan *stable angina*;
- c. untuk mengetahui distribusi jenis kelamin pada pasien SKA dan *stable angina*;
- d. untuk mengetahui distribusi frekuensi nilai laju endap darah pada pasien SKA dan *stable angina*.

1.4 Manfaat Penelitian

Adapun manfaat yang dapat diperoleh dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

- a. sebagai informasi untuk dinas kesehatan dan institusi kesehatan dalam mendukung pengambilan kebijaksanaan bidang kesehatan;
- b. sebagai pedoman untuk sarana diagnostik selain troponin untuk sindrom koroner akut, terutama di pelayanan kesehatan tingkat pertama;
- c. dapat memberikan pedoman untuk melaksanakan tindakan prevensi yang tepat sehingga insidensi kematian karena sindrom koroner akut dapat diturunkan;
- d. menjadi dasar bagi institusi untuk pengembangan penelitian selanjutnya, khususnya pada bidang kardiovaskular;
- e. sebagai sumber informasi dan ilmu pengetahuan bagi masyarakat, sehingga dapat mengatur pola hidup untuk menghindari sindrom koroner akut;

- f. memberikan sumbangan informasi terhadap ilmu pengetahuan dan teknologi kedokteran (IPTEKDOK) khususnya tentang prediktor kejadian sindrom koroner akut.



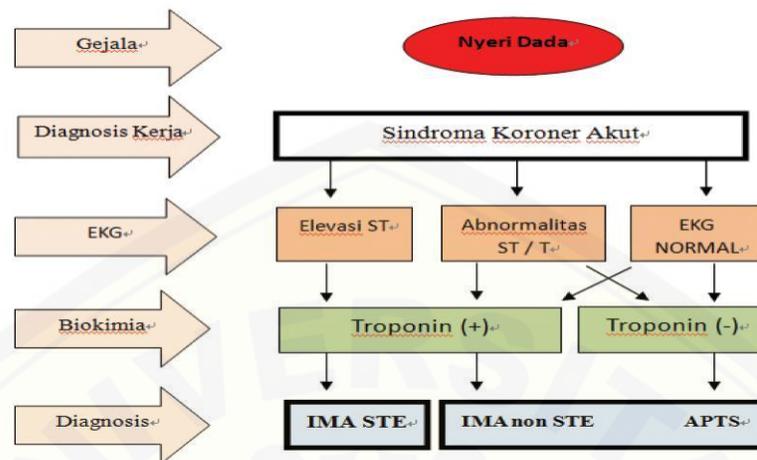
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Sindrom Koroner Akut (SKA)

2.1.1 Definisi

Sindrom Koroner Akut adalah kumpulan gejala dari penyakit jantung dan pembuluh darah yang disebabkan karena penyempitan arteri koroner termasuk angina tidak stabil, non-ST elevasi miocard infraction, dan ST-elevasi miocard infraction. Bisa dikatakan SKA adalah kumpulan gejala dari beberapa penyakit jantung koroner. Penyempitan pembuluh darah terjadi karena proses aterosklerosis atau spasme atau kombinasi keduanya. Aterosklerosis yang terjadi karena timbunan kolesterol dan jaringan ikat pada dinding pembuluh darah secara perlahan-lahan (Supriyono, 2008). Hal ini sering ditandai dengan keluhan nyeri pada dada. Serangan jantung adalah manifestasi dari sindrom koroner akut (SKA), biasanya disebabkan oleh trombus oklusif pada arteri koroner yang menghambat atau menghentikan aliran darah menuju jantung.

Penyumbatan pembuluh darah koroner terjadi akibat adanya proses aterosklerosis, yang diawali dengan penimbunan lemak pada lapisan-lapisan pembuluh darah tersebut. Selain proses aterosklerosis ada juga proses lain, yaitu spasme (penyempitan) pembuluh darah koroner tanpa adanya kelainan anatomis, yang secara tersendiri atau bersama-sama memberikan gejala iskemia. Pemeriksaan yang paling terpercaya untuk mengetahui penyumbatan arteri koronaria adalah angiografi koroner atau disebut kateterisasi jantung. Bila ditemukan penyempitan yang bermakna, maka ada beberapa pilihan penyelesaian, yaitu melebarkannya dengan balon atau bedah pintas (Supriyono, 2008).



Gambar 2.1 Spektrum dan Definisi dari SKA (PERKI,2012)

2.1.2 Faktor Risiko

Framingham Heart Study berpendapat bahwa PJK bukanlah penyakit manusia lanjut usia (manula) atau nasib buruk yang tidak dapat dihindari. Dalam hubungan ini dikenal adanya “Faktor Risiko PJK”, yaitu kondisi yang berkaitan dengan meningkatnya risiko timbulnya PJK (Boudi, 2014).

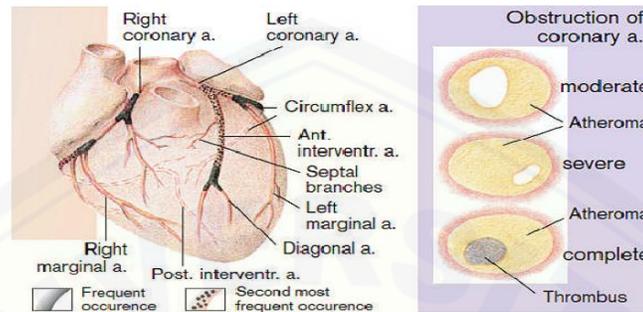
Faktor risiko terjadinya PJK dibagi menjadi faktor risiko konvensional, faktor risiko yang dapat dimodifikasi, dan faktor risiko non-tradisional. Faktor risiko konvensional terdiri atas: usia >45 tahun pada pria dan >55 tahun pada wanita, riwayat sakit jantung dini pada keluarga dimana ayah atau saudara laki-laki didiagnosis mengalami sakit jantung sebelum usia 55 tahun dan ibu atau saudara perempuan didiagnosis mengalami sakit jantung sebelum usia 65 tahun dan perbedaan ras. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi terdiri atas: kadar kolesterol darah tinggi, hipertensi, merokok, Diabetes Mellitus, obesitas, kurangnya aktivitas fisik, sindroma metabolik, stress dan depresi. Sedang faktor risiko non-tradisional terdiri atas: peningkatan kadar CRP di darah, peningkatan lipoprotein a, peningkatan homosistein, aktivator plasminogen jaringan, fibrinogen, dan berbagai faktor lain

seperti end-stage renal disease (ESRD), penyakit inflamasi kronik yang mempengaruhi jaringan ikat seperti lupus, rheumatoid arthritis, infeksi human immunodeficiency virus (HIV) (acquired immunodeficiency syndrome [AIDS] dan highly active antiretroviral therapy [HAART]). Sebagian faktor risiko konvensional dan modifikasi disebut juga faktor risiko mayor (Boudi, 2014). Referensi lain mengatakan bahwa faktor risiko PJK diantaranya adalah tekanan darah, merokok, lipid, diabetes mellitus, obesitas, dan riwayat keluarga dengan penyakit jantung (Supriyono, 2008).

2.1.3 Patofisiologi

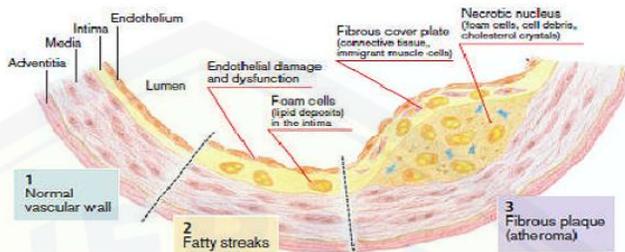
Aterosklerosis terjadi pada arteri termasuk aorta dan arteri koroner, femoralis, iliaka, karotis interna, dan serebral. Penyempitan yang diakibatkan oleh aterosklerosis pada arteri koroner dapat bersifat fokal dan cenderung terjadi pada percabangan arteri. Penyempitan tidak mengganggu aliran darah kecuali bila telah melebihi 70% dari lumen arteri (Daniels SR, 2008).

Aliran darah miokardium berasal dari dua arteri koroner yang berasal dari aorta. Biasanya arteri koroner kanan memperdarahi sebagian besar ventrikel kanan, dan arteri koroner kiri sebagian besar memperdarahi ventrikel kiri. Saat aktivitas atau stress, kebutuhan oksigen pada miokardium akan meningkat sehingga dalam memenuhi kebutuhannya, perfusi arteri koroner dapat ditingkatkan sampai lima kali dari perfusi saat istirahat. Keadaan ini disebut *coronary reverse*. Karakteristik dari penyakit jantung koroner adalah penurunan dari *coronary reverse* dengan penyebab utama penyempitan arteri koroner akibat aterosklerosis (Silbernagl S, 2000).



Gambar 2.2. Percabangan arteri koroner dan obstruksi yang terjadi (Silbernagl *et al*, 2000)

Terdapat berbagai hipotesis tentang pathogenesis terjadinya aterosklerosis antara lain, teori infiltrasi lemak, kerusakan endotel, monoclonal, serta *clonal senescence*. (1) Menurut teori infiltrasi lemak, sebagai akibat kadar *low-density lipoprotein* (LDL) yang tinggi di dalam plasma maka terjadi peningkatan pengangkutan lipoprotein plasma melalui endotel. Peninggian kadar lemak pada dinding pembuluh darah akan menyebabkan kemampuan sel untuk mengambil lemak melewati ambang batas sehingga terjadi penimbunan. (2) Teori trauma endotel terjadi akibat berbagai faktor termasuk hiperlipidemia, hipertensi, disfungsi hormonal, dll. (3) Teori *monoclonal* menyatakan tiap lesi aterosklerosis berasal dari sel otot polos tunggal yang bertindak sebagai sumber untuk proliferasi sel lain. (4) Teori *clonal senescence* didasarkan pada hubungan antara pertambahan umur dan berkurangnya aktivitas replikatif sel pada biakan (Morrison AC. *et al*, 2007).



Gambar 2.3. Perubahan dinding vascular pada aterosklerosis (Silbernagl *et al*, 2000)

Abnormalitas yang paling dini terjadi pada aterosklerosis adalah *fatty streak* yaitu akumulasi dari lemak yang berisi makrofag pada tunika intima. Lesi ini datar dan tidak merusak lumen dari arteri. Perjalanan penyakit dari lesi ini sesuai dengan meningkatnya penebalan dari plak. Hal ini disebabkan akumulasi yang berkelanjutan dari lipid dan proliferasi dari makrofag dan sel otot polos. Pada lesi ini *smooth muscle type cells* membentuk *fibrous cap* diatas deposisi dari jaringan nekrotik, Kristal kolesterol, dan pada akhirnya kalsifikasi pada dinding arteri. Lesi yang menebal ini yang menyebabkan infark miokardium akibat peningkatan ukuran dan obstruksi dari lumen arteri atau akibat ruptur, yang menyebabkan pelepasan substansi thrombogenik dari daerah nekrotik. Beberapa penelitian menunjukkan plak fibrosis pada otot polos cenderung berkembang pada daerah dimana *fatty streaks* terbentuk saat kanak-kanak. Plak secara umum cenderung berkembang pada arteri koroner terlebih dahulu sebelum timbul pada arteri serebral (De Luca N. *et al*, 2001).

2.1.4 Unstable Angina (UA)

Angina pectoris tidak stabil adalah suatu spektrum dari sindroma iskemik miokard akut yang berada di antara angina pectoris stabil (*Stable Angina*) dan infark miokard akut.

Terminologi ATS harus tercakup dalam kriteria penampilan klinis sebagai berikut :

a. Angina pertama kali

Angina timbul pada saat aktifitas fisik. Angina yan timbul baru pertama kali dialami oleh penderita dalam periode 1 bulan terakhir

b. Angina progresif

Angina timbul saat aktifitas fisik dan pola timbulnya berbeda dalam periode 1 bulan terakhir, yaitu menjadi lebih sering, lebih berat, lebih lama, timbul dengan pencetus yang lebih ringan dari biasanya dan tidak hilang dengan cara yang biasa dilakukan. Penderita sebelumnya menderita angina pektoris stabil.

c. Angina waktu istirahat

Angina timbul tanpa didahului aktifitas fisik ataupun hal-hal yang dapat menimbulkan peningkatan kebutuhan O₂ miokard. Lama angina sedikitnya 15 menit.

d. Angina sesudah IMA

Angina yang timbul dalam periode dini (1 bulan) setelah IMA.

Kriteria penampilan klinis tersebut dapat terjadi per kriteria itu sendiri atau bersamaan, dengan tanpa adanya gejala IMA. Nekrosis miokard yang terjadi pada IMA harus disingkirkan dengan pemeriksaan enzim serial dan pencatatan EKG.

Gejala angina pektoris pada dasarnya timbul karena iskemik akut yang tidak menetap akibat ketidak seimbangan antara kebutuhan dan suplai O₂ miokard.

Beberapa keadaan yang dapat merupakan penyebab baik tersendiri ataupun bersama-sama yaitu :

a. Faktor di luar jantung

Pada penderita stenosis arteri koroner berat dengan cadangan aliran koroner yang terbatas maka hipertensi sistemik, takiaritmia, tirotoksikosis dan pemakaian obat-obatan simpatomimetik dapat meningkatkan kebutuhan O₂ miokard sehingga mengganggu keseimbangan antara kebutuhan dan suplai O₂. Penyakit paru menahun dan penyakit sistemik seperti anemi dapat menyebabkan tahikardi dan menurunnya suplai O₂ ke miokard.

b. Sklerotik arteri koroner

Sebagian besar penderita angina pektoris tidak stabil (*Unstable Angina*) mempunyai gangguan cadangan aliran koroner yang menetap yang disebabkan oleh plak sklerotik yang lama dengan atau tanpa disertai trombosis baru yang dapat memperberat penyempitan pembuluh darah koroner. Sedangkan sebagian lagi disertai dengan gangguan cadangan aliran darah koroner ringan atau normal yang disebabkan oleh gangguan aliran koroner sementara akibat sumbatan maupun spasme pembuluh darah.

c. Agregasi trombosit

Stenosis arteri koroner akan menimbulkan turbulensi dan stasis aliran darah sehingga menyebabkan peningkatan agregasi trombosit yang akhirnya membentuk trombus dan keadaan ini akan mempermudah terjadinya vasokonstriksi pembuluh darah.

d. Trombosis arteri koroner

Trombus akan mudah terbentuk pada pembuluh darah yang sklerotik sehingga penyempitan bertambah dan kadang-kadang terlepas menjadi mikroemboli dan menyumbat pembuluh darah yang lebih distal. Trombosis akut ini diduga berperan dalam terjadinya ATS.

e. Pendarahan plak ateroma

Robeknya plak ateroma ke dalam lumen pembuluh darah kemungkinan mendahului dan menyebabkan terbentuknya trombus yang menyebabkan penyempitan arteri koroner.

f. Spasme arteri koroner

Peningkatan kebutuhan O₂ miokard dan berkurangnya aliran koroner karena spasme pembuluh darah disebutkan sebagai penyebab ATS. Spasme dapat terjadi pada arteri koroner normal ataupun pada stenosis pembuluh darah koroner. Spasme yang berulang dapat menyebabkan kerusakan arteri, pendarahan plak aterosklerotik, agregasi trombosit dan trombus pembuluh darah.

Untuk menyingkirkan adanya IMA, pada pasien terdiagnosis perlu dilakukan pencatatan EKG saat serangan angina. Bila dilakukan pencatatan EKG saat istirahat didapatkan hasil normal, harus dilakukan *stress test* dengan *treadmill* ataupun sepeda ergometer. Tes ini bertujuan untuk mengetahui apakah nyeri dada berasal dari jantung atau tidak serta menilai beratnya penyakit. Gambaran EKG penderita ATS dapat berupa depresi segmen ST, depresi segmen ST disertai inversi gelombang T, elevasi segmen ST, hambatan cabang ikatan His dan tanpa perubahan segmen ST dan gelombang T. Perubahan EKG pada ATS bersifat sementara dan masing-masing dapat terjadi sendiri-sendiri ataupun bersamaan. Perubahan tersebut timbul di saat serangan angina dan kembali ke gambaran normal atau awal setelah keluhan angina hilang dalam waktu 24 jam. Bila perubahan tersebut menetap setelah 24 jam atau terjadi evolusi gelombang Q, maka disebut sebagai IMA.

Selain pencatatan EKG, pada pasien harus dilakukan pemeriksaan enzim LDH, CPK dan CK-MB dimana pada *Unstable Angina* kadar enzim LDH dan CPK dapat normal atau meningkat tidak lebih dari 50% diatas nilai normal. CK-MB merupakan enzim yang paling sensitif untuk nekrosis otot miokard, tetapi dapat terjadi positif palsu. Hal ini menunjukkan pentingnya pemeriksaan kadar enzim secara serial untuk menyingkirkan adanya IMA.

2.1.5 *Non-ST-Elevation Myocard Infarct* (NSTEMI)

NSTEMI secara umum dibedakan dengan STEMI melalui refleksi gambaran infark miokard dan nekrosis berdasarkan hasil EKG. Perbedaan tersebut disebabkan karena adanya perbedaan luas area yang mengalami infark dan juga perbedaan lokasi terjadinya obstruksi (Bode dan Zirlik, 2007). Kerusakan area yang terjadi pada

NSTEMI tidak seluas yang terjadi pada STEMI karena gangguan suplai darah hanya bersifat parsial dan sementara. NSTEMI didefinisikan berdasarkan ketinggian biomarker jantung tanpa adanya elevasi segmen ST (Daga dkk, 2011). Biomarker yang sering dijadikan acuan adalah troponin T dan troponin I karena lebih spesifik daripada enzim jantung yang lain. Peningkatan troponin pada daerah perifer terjadi setelah 3-4 jam dan dapat menetap sampai 2 minggu.

NSTEMI dapat disebabkan oleh penurunan suplai oksigen dan atau peningkatan kebutuhan oksigen miokard yang diperberat oleh obstruksi koroner. NSTEMI terjadi karena trombosis akut atau proses vasokonstriksi koroner. Trombosis akut pada arteri koroner diawali dengan adanya ruptur plak yang tak stabil. Plak yang tidak stabil ini biasanya mempunyai inti lipid yang besar, densitas otot polos yang rendah, fibrous cap yang tipis dan konsentrasi faktor jaringan yang tinggi. Selain itu, juga terdapat faktor patofisiologi lain yang terjadi pada NSTEMI yaitu adanya infalamsi vaskuler dan kerusakan pada ventrikel kiri (Harun dan Alwi, 2009).

NSTEMI sering terjadi pada orang tua yang telah memiliki penyakit jantung dan non-jantung sebelumnya. Gambaran klinis yang tampak yaitu nyeri dada dengan lokasi khas substernal atau kadangkala di epigastrium dengan ciri seperti diikat, perasaan terbakar, nyeri tumpul, rasa penuh, berat atau tertekan. Selain itu juga terdapat gejala tidak khas yang sering terjadi pada pasien yang berusia diatas 65 tahun seperti dispneu, mual, diaforesis, sinkop, nyeri di lengan, bahu atas atau pun di leher.

2.1.6 *ST-Elevation Myocard Infark (STEMI)*

Infark miokard akut dengan elevasi ST (*ST elevation myocardial infarction* =STEMI) merupakan bagian dari spektrum sindrom koroner akut (SKA) yang terdiri dari angina pectoris tak stabil, IMA tanpa elevasi ST dan IMA dengan elevasi ST. Diketahui pula bahwa *ST elevation myocardial infarction* (STEMI) merupakan salah satu spektrum sindroma koroner akut yang paling berat (Kumar dan Cannon, 2009).

STEMI umumnya terjadi jika aliran darah koroner menurun secara mendadak setelah oklusi trombus pada plak aterosklerotik yang sudah ada sebelumnya. Oklusi ini akan mengakibatkan berhentinya aliran darah (perfusi) ke jaringan miokard (Firdaus, 2011). Diagnosis STEMI ditegakkan jika terdapat keluhan angina pectoris akut disertai elevasi segmen ST yang persisten di dua sadapan yang bersebelahan. Penilaian ST elevasi dilakukan pada *J point* dan ditemukan pada 2 sadapan yang bersebelahan. Nilai ambang elevasi segmen ST untuk diagnosis STEMI untuk pria dan perempuan pada sebagian besar sadapan adalah 0,1 mV. (PERKI, 2015)

Ruptur plak aterosklerotik merupakan tahapan kritis yang menentukan timbulnya manifestasi SKA, seperti angina pectoris, IMA, infark serebral dan sudden death (Shah, 2001; Gough dkk., 2006). Ruptur plak aterosklerotik menjadi penyebab SKA karena memicu trombosis. Pada sebagian besar kasus, infark terjadi jika plak aterosklerosis mengalami fisur, ruptur atau ulserasi dan jika kondisi lokal atau sistemik memicu trombogenesis, sehingga terjadi trombus mural pada lokasi ruptur yang mengakibatkan oklusi arteri koroner. Penelitian histologist menunjukkan plak koroner cenderung mengalami ruptur jika mempunyai *fibrous cap* yang tipis dan inti kaya lipid (*lipid rich core*). Pada kondisi yang jarang, STEMI dapat juga disebabkan oleh oklusi arteri koroner yang disebabkan oleh emboli arteri koroner, abnormalitas kongenital, spasme koroner dan berbagai penyakit inflamasi sistemik (Antman dan Braunwald, 2005).

2.2 *Stable Angina*

Stable angina atau sering juga disebut angina pectoris stabil merupakan rasa nyeri yang timbul karena iskemia miokardium. Biasanya memiliki karakteristik tertentu, yaitu :

- a. Lokasinya di dada, substernal, atau sedikit di kiri, dengan penjaran ke leher, rahang, bahu kiri sampai dengan lengan dan jari-jari bagian ulnar, dan pundak kiri.

- b. Kualitas nyeri biasanya nyeri tumpul seperti tertindih di dada, rasa desakan yang kuat dari dalam atau dari bawah diafragma. Pada keadaan berat biasanya disertai keringat dingin dan sesak napas.
- c. Nyeri berhubungan dengan aktivitas, hilang dengan istirahat. Biasanya juga dipicu oleh 4 E, yaitu *eat, exercise, emotion, exposure to cold*.
- d. Kuantitas nyeri yang pertama kali timbul biasanya agak nyata, dari beberapa menit sampai kurang dari 20 menit.

Pada angina pectoris stabil, nyeri dada yang tadinya agak berat berangsur-angsur turun kuantitas dan intensitasnya dengan atau tanpa pengobatan, kemudian menetap (misalnya beberapa hari sekali dan baru timbul bila dipicu oleh 4 E). Angina pectoris stabil terjadi jika otot-otot jantung membutuhkan lebih banyak aliran darah daripada yang didapatkan. Misalnya saat melakukan aktivitas fisik atau saat emosi yang kuat.

2.3 Ruptur Plak Aterosklerotik

Ruptur plak aterosklerotik merupakan tahapan kritis yang menentukan timbulnya manifestasi SKA, seperti angina pectoris, IMA, infark serebral dan sudden death (Shah, 2001; Gough dkk., 2006). Ruptur plak aterosklerotik menjadi penyebab SKA karena memicu trombosis. Bila trombosis menyebabkan oklusi pembuluh darah dan terjadi pada pembuluh yang memasok organ-organ vital seperti otak dan jantung, akan menyebabkan iskhemia, stroke, infark serebral, infark miokardial akut (IMA), bahkan kematian mendadak.

SKA sering terjadi berkaitan dengan aterosklerosis, penyakit pada arteri koroner yang ditandai dengan timbulnya plak aterosklerotik (ateroma), yaitu suatu tungkul pada dinding arteri. Bagian inti ateroma mengandung material timbunan lemak terutama kolesterol, sedangkan bagian permukaannya diselubungi oleh lapisan pelindung yang terutama tersusun oleh kolagen disebut *fibrous caps*. Apabila terjadi injuri yang menyebabkan kerusakan fibrous cap, maka platelet akan beragregasi

diikuti aktivasi kaskade pembekuan darah sehingga terbentuk trombus. Jika trombus menyebabkan sumbatan pada pembuluh koroner, dapat menimbulkan gangguan fungsi pompa dan irama jantung yang berakibat fatal meskipun hanya terjadi dalam sekejap. Jadi manifestasi klinis akut aterosklerosis terjadi bila ada trombus oklusif sebagai akibat ruptur plak.

Jadi tahap kritis SKA adalah ruptur plak disusul dengan pembentukan trombus. Kombinasi kedua kejadian tersebut dapat menghasilkan oklusi total atau subtotal dari sirkulasi koroner, perluasan dan durasi oklusi menentukan derajat iskemia miokardial, dan ini menentukan simptom klinisnya. Jadi tidak semua ruptur dan pembentukan trombus mengakibatkan manifestasi klinis akut (Lutgent dkk., 2003). Dengan kata lain, ruptur plak dapat bersifat asimtomatis, tidak selalu menimbulkan kejadian yang fatal. Shah (2001) juga menyatakan, meskipun ruptur plak sering menyebabkan trombosis yang memicu SKA, tetapi ruptur plak juga bisa tanpa disertai manifestasi klinis (*silent plaque rupture*). Faktor lain lain yang menentukan manifestasi klinis trombosis adalah terkait lokasinya, manifestasi akut biasanya terjadi bila trombosis menyumbat pembuluh darah yang memasok darah ke organ-organ vital seperti otak dan jantung.

2.4 Laju Endap Darah

2.4.1 Definisi LED

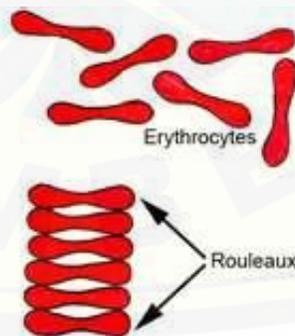
Laju Endap Darah adalah kecepatan mengendapnya eritrosit dari suatusampel darah yang diperiksa dalam suatu alat tertentu yang dinyatakan dalammm/jam. LED sering juga diistilahkan dalam bahasa asing BBS (*BloodBezenking Snelheid*), BSR (*Blood Sedimentation Rate*), ESR (*ErythrocyteSedimentation Rate*) dan dalam bahasa indonesianya adalah KPD (KecepatanPengendapan Darah) (Depkes, 1992).Proses pengendapan darah terjadi dalam 3 tahap yaitu tahappembentukan rouleaux, tahap

pengendapan dan tahap pemadatan. Di laboratorium cara untuk memeriksa Laju Endap Darah (LED) yang sering dipakai adalah cara Wintrobe dan cara Westergren. Menurut Pedoman Interpretasi Data Klinik Kemenkes 2011, nilai normal LED untuk laki-laki <15mm/jam sedangkan wanita <20mm/jam.

2.4.2 Fase-fase LED

a. Fase pertama (fase pembentukan rouleaux)

Pada fase ini terjadi rouleaux formasi yaitu eritrosit mulai saling menyatukan diri. Waktu yang dibutuhkan adalah dari beberapa menit hingga 30 menit. Adanya makromolekul dengan konsentrasi tinggi di dalam plasma, dapat mengurangi sifat saling menolak di antara sel eritrosit, dan mengakibatkan eritrosit lebih mudah melekat satu dengan yang lain, sehingga memudahkan terbentuknya rouleaux. Rouleaux adalah gumpalan eritrosit yang terjadi bukan karena antibodi atau ikatan konvalen, tetapi karena saling tarik-menarik di antara permukaan sel. Bila perbandingan globulin terhadap albumin meningkat atau kadar fibrinogen sangat tinggi, pembentukan rouleaux dipermudah hingga LED meningkat.



Gambar 2.4 Fase Terjadi Rouleaux

b. Fase kedua (fase pengendapan cepat)

Fase ini disebut juga fase pengendapan maksimal, karena telah terjadi agregasi atau pembentukan rouleaux atau dengan kata lain partikel-partikel eritrosit menjadi lebih besar dengan permukaan yang lebih kecil sehingga menjadi lebih cepat pula pengendapannya. Kecepatan pengendapan pada fase ini adalah konstan. Waktunya 30 menit sampai 120 menit.

c. Fase ketiga (fase pengendapan lambat/ pepadatan)

Fase ini terjadi pengendapan eritrosit yang sangat lambat. Dalam keadaan normal dibutuhkan waktu setengah jam hingga satu jam untuk mencapai fase ketiga tersebut. Pengendapan eritrosit ini disebut sebagai laju endap darah dan dinyatakan dalam mm/1jam.

2.4.3 Makna LED dalam Klinik

Nilai LED yang normal dapat memberi petunjuk kemungkinan tidak adanya penyakit organ serius. Sebaliknya, pada LED yang tidak normal, perlu dilakukan pemeriksaan penunjang lain untuk menentukan diagnosis pasti. LED adalah jenis pemeriksaan yang bersifat tidak spesifik, artinya LED bisa meningkat pada semua penyakit atau dalam keadaan patologi bila terjadi peradangan, degenerasi, atau nekrosis jaringan. Penetapan LED berguna untuk memeriksa kemajuan penyakit. Jika kondisi pasien meningkat, LED cenderung turun. Jika kondisi pasien semakin parah, LED cenderung naik (Kiswari, 2014).

2.4.4 Faktor-Faktor yang mempengaruhi LED

a. Faktor eritrosit

Faktor terpenting yang menentukan kecepatan endapan eritrosit adalah ukuran atau masa dari partikel endapan. Pada beberapa penyakit dengan gangguan fibrinogen plasma dan globulin, dapat menyebabkan perubahan permukaan eritrosit dan peningkatan LED, LED berbanding terbalik dengan viskositas plasma.

b. Faktor plasma

Beberapa protein plasma mempunyai muatan positif dan mengakibatkan muatan permukaan eritrosit menjadi netral, hal ini menyebabkan gaya menolak eritrosit menurun dan mempercepat terjadinya agregasi atau endapan eritrosit. Beberapa protein fase akut seperti fibrinogen dan globulin memberikan kontribusi terjadinya agregasi. Selain itu kadar kolesterol yang meningkat juga berbanding lurus dengan peningkatan nilai LED (Kiswari, 2014).

c. Faktor teknik dan mekanik

Faktor terpenting pemeriksaan LED adalah tabung harus betulbetul tegak lurus, perubahan dan menyebabkan kesalahan sebesar 30%. Selain itu selama pemeriksaan rak tabung tidak boleh bergetar atau bergerak. Panjang diameter bagian dalam tabung LED juga mempengaruhi hasil pemeriksaan.(Kiswari, 2014).

2.4.5 Faktor yang meningkatkan LED

- a. Jumlah eritrosit kurang dari normal.
- b. Ukuran eritrosit yang lebih besar dari ukuran normal, sehingga lebih mudah atau cepat membentuk rouleaux, sehingga LED dapat meningkat.

- c. Peningkatan kadar fibrinogen dalam darah akan mempercepat pembentukan rouleaux, sehingga LED dapat meningkat.
- d. Tabung pemeriksaan digoyang/bergetar akan mempercepat pengendapan, LED dapat meningkat.
- e. Suhu saat pemeriksaan lebih tinggi dari suhu ideal (>20 C) akan mempercepat pengendapan, sehingga LED dapat meningkat.

2.4.6 Faktor yang menurunkan LED

Eritrosit dengan bentuk abnormal atau tidak teratur, seperti sel sabit atau sferosit akan menghambat pembentukan *rouleaux* sehingga menurunkan LED. Lekositosis berat, polisitemia, abnormalitas protein (*hyperviskositas*), faktor teknik (problem pengenceran, darah sampel beku, tabung LED pendek, getaran pada saat pemeriksaan). (Kiswari, 2014)

2.4.7 Metode Pemeriksaan LED

Ada beberapa metode yang digunakan untuk tes LED manual, yakni metode Wintrobe dan metode Westergren. Metode Westergren merupakan metode yang disarankan oleh *International Commiteefor Standardization in Hematology* (ICSH). Tes LED manual metode Westergren mempunyai beberapa kelebihan, antara lain memiliki skala tabung yang panjang sehingga memungkinkan untuk menghitung skala pembacaan yang besar. Kekurangannya bila pemasangan tabung tidak tegak lurus akan memberikan hasil yang berbeda (Ibrahim *et al*, 2006).

Pada prosedur pemeriksaan metode Wetergren terdapat dua cara, yakni cara klasik dan cara modifikasi. Perbedaan pada kedua cara tersebut terletak pada antikoagulansia yang digunakan. Tidak ada perbedaan secara signifikan antara nilai LED yang diukur dengan cara Wertergren klasik maupun Westergren modifikasi.

Namun, menurut penelitian yang dilakukan oleh Musa *et al* didapatkan hasil bahwa modifikasi westergren merupakan cara pemeriksaan manual yang paling baik. Hal ini dikarenakan antikoagulan yang digunakan pada metode modifikasi Westergren adalah EDTA yang merupakan antikoagulan yang sering dipakai pada pemeriksaan hematologi (Musa *et al*, 2000). Pada bab ini, penulis akan menjelaskan mengenai metode pemeriksaan led dengan modifikasi Westergren.

a. Alat dan Bahan

Dalam penetapan LED, diperlukan darah yang tidak membeku, sehingga biasanya digunakan antikoagulan. Antikoagulan yang digunakan adalah larutan EDTA, 1 mg untuk tiap 1 ml darah. Sedangkan reagen yang digunakan adalah NaCl 0,9%. Alat yang digunakan untuk pemeriksaan LED dengan modifikasi metode westergren adalah tabung westergren dan rak dari westergren. Spesifikasi alat-alat tersebut, adalah sebagai berikut.

- Tabung Westergren : panjang 300mm, garis tengah dalam 2mm, diberi tanda 0-200 mm, isi tabung kurang lebih 1 ml, dan kedua ujung tabung terbuka.
- Rak dari Westergren untuk menempatkan tabung westergren dalam posisi vertikal di bagian bawah rak, terdapat karet untuk menutup lubang tabung di bagian atas rak, dan terdapat pegas untuk menekan tabung ke bawah.

b. Prinsip Pemeriksaan LED

Darah yang dicampur dengan antikoagulan dimasukkan ke dalam tabung westergren dan diamkan dalam suhu kamar dan posisi tegak lurus, maka eritrosit akan mengendap di dasar tabung dan bagian atas tertinggal plasma.

c. Prosedur Pengukuran LED

1. lakukan sampling vena sebanyak 2 ml kemudian masukkan darah tersebut pada tabung vial yang telah berisi antikoagulan EDTA.
2. Campur dengan baik hingga homogen.
3. Isap larutan NaCl 0,9% sampai tanda 150 dengan menggunakan pipet westergren lalu masukkan dalam vial kosong.

4. Isaplah darah EDTA ke dalam pipet westergren sampai tanda 0 mm kemudian masukkan dalam botol vial yang berisi larutan NaCl 0,9% (perbandingan 4:1).
5. Campur larutan dengan darah sampai homogen.
6. Isap campuran darah ke dalam pipet westergren sampai tanda 0 mm, biarkan pipet tersebut dalam posisi vertikal/tegak lurus dalam rak Westergren selama 60 menit.
7. Setelah tepat 60 menit jarak dari tanda 0 ke atas kolom eritrosit dicatat dalam milimeter sebagai nilai LED.

2.4.8 Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Hasil Pemeriksaan

- a. Adanya gumpalan dalam darah sehingga menyebabkan hasil LED tidak betul.
- b. Gelembung-gelembung udara pada tabung sehingga menyebabkan adanya kesalahan.
- c. Kemiringan tabung LED, tabung harus diletakkan pada posisi vertikal, deviasi dari posisi tabung akan meningkatkan nilai LED.
- d. Sedimentasi sel darah merah akan meningkat pada temperatur yang tinggi.

2.5 Hubungan Ruptur Plak Aterosklerosis dengan Nilai Laju Endap Darah

Sampai saat ini, ruptur plak aterosklerosis dianggap sebagai penyebab terpenting dari kejadian sindrom koroner akut. Plak aterosklerosis terdiri dari inti yang mengandung banyak lemak dan memiliki *fibrous cap*. Plak yang tidak stabil terdiri dari inti yang banyak mengandung lemak dan adanya infiltrasi sel makrofag (Trisnohadi, 2009).

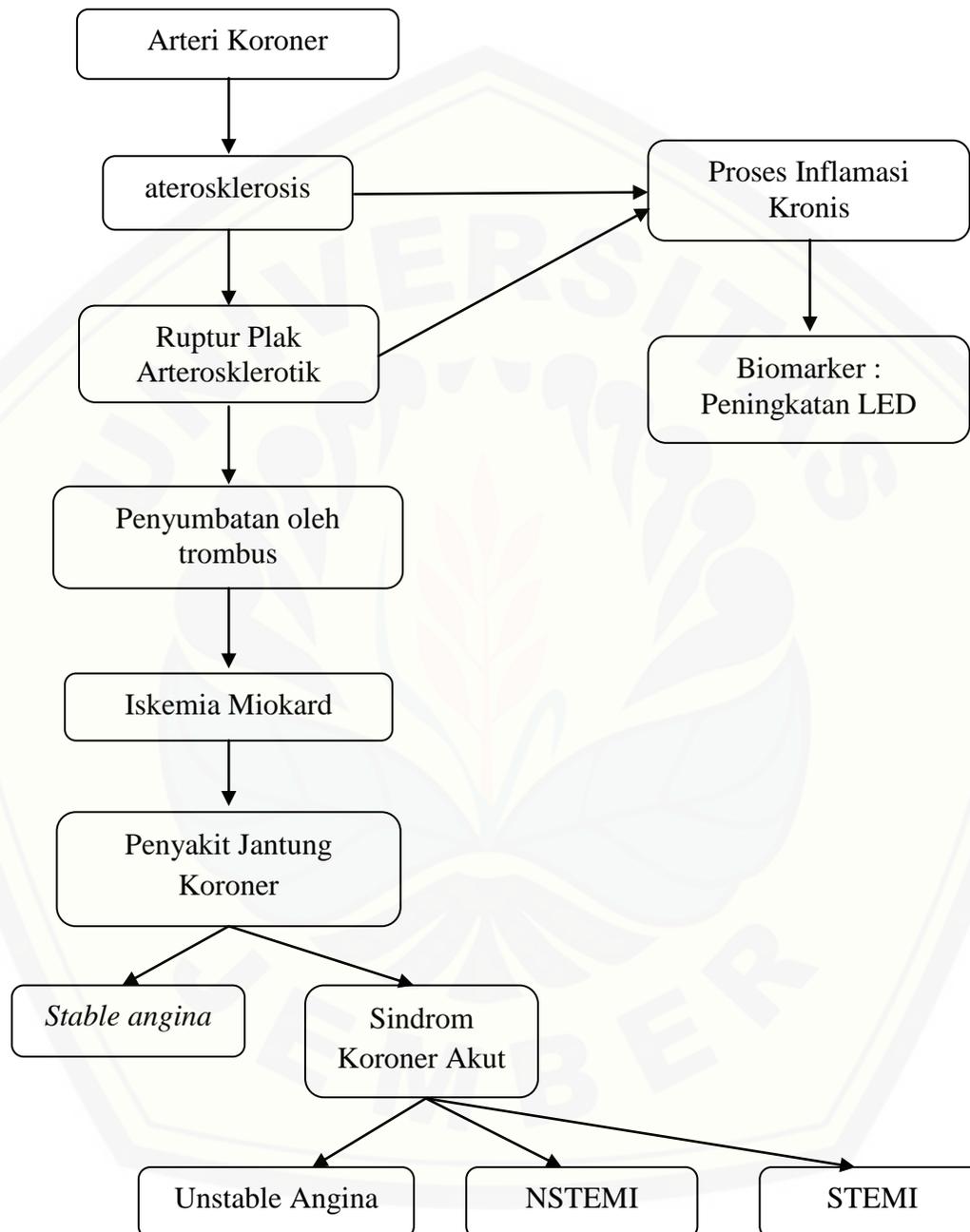
Pembentukan plak aterosklerosis juga merupakan proses inflamasi kronis pada dinding arteri (Fong,2002). Aterosklerosis merupakan gabungan tiga komponen penting yaitu ateroma, sklerosis, dan dan inflamasi yang meibatkan aktifitas makrofag. Makrofag yang ada saat terjadinya proses inflamasi akan mensekresi

sitokin, yaitu interleukin-6. Selanjutnya, IL-6 akan menstimulasi sel-sel hepatosit untuk memproduksi protein-protein fase akut, antara lain fibrinogen, CRP, dan serum amyloid A (Handayani, 2013).

Nilai LED diatur oleh keseimbangan faktor prosedimentasi, terutama fibrinogen dan beberapa faktor penghambat sedimentasi yang disebut dengan eritrosit yang bermuatan negative (zeta potensial). Ketika terjadi penyakit atau proses inflamasi menyebabkan sel-sel darah merah bergerak saling mendekat, menumpuk, satu dengan yang lain dan memberikan bentuk *rouleaux*. Keadaan demikian menyebabkan sel darah merah akan menjadi lebih berat dan akan semakin cepat mengendap (Widmann, 1995).

Dengan demikian, apabila terbentuk plak aterosklerosis hingga terjadi ruptur yang merupakan proses inflamasi maka akan terjadi peningkatan level fibrinogen dan protein fase akut lainnya (Biasucci, 2001). Sedangkan nilai LED diatur oleh keseimbangan antara faktor-faktor propengendapan, terutama fibrinogen, dan faktor-faktor menolak pengendapan, yaitu muatan negatif dari eritrosit (potensial zeta). Ketika sebuah proses inflamasi hadir, tingginya proporsi fibrinogen dalam darah menyebabkan sel-sel darah merah menempel satu sama lain (Koepke, 1993).

2.5 Kerangka Konsep Penelitian



Gambar 2.5 Kerangka Konsep

2.6 Hipotesis Penelitian

Dari rumusan masalah dan tinjauan pustaka yang ada, maka dapat diambil hipotesis dari penelitian ini yaitu sebagai berikut.

Adanya hubungan antara peningkatan nilai laju endap darah pada pasien sindroma koroner akut dan stable angina di RSD dr. Soebandi Kabupaten Jember.



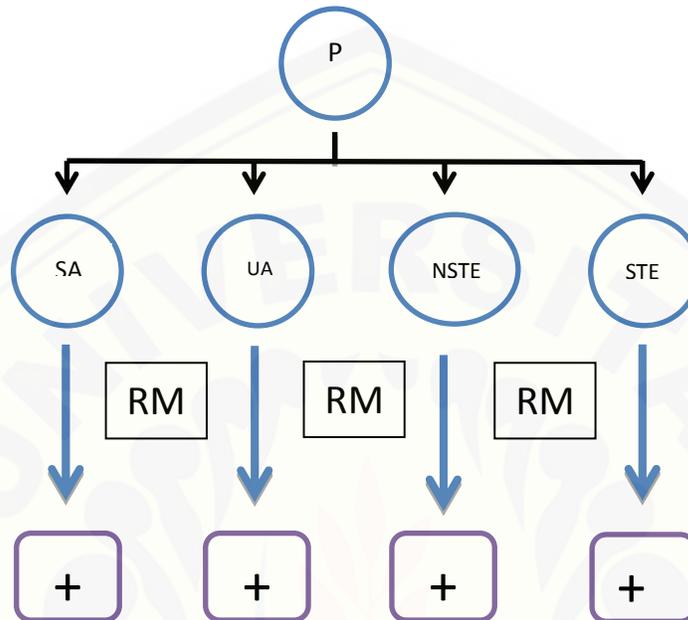
BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Jenis penelitian yang dilakukan adalah analitik observasional dengan menggunakan design studi *cross sectional* (Pratiknya, 2008). Hal ini dilakukan dengan tujuan untuk menganalisis hubungan nilai laju endap darah dalam darah vena perifer (variabel independent) pada pasien sindrom koroner akut dan stable angina (variabel dependent) di Rumah Sakit Umum Daerah (RSD) dr. Soebandi Kabupaten Jember.

3.2 Rancangan Penelitian

Secara skematis rancangan penelitian akan ditunjukkan pada Gambar 3.1 berikut ini.



Gambar 3.1 Rancangan Penelitian

Keterangan :

- P : Populasi
 SA : Stable Angina
 UA : Unstable Angina
 NSTEM : NSTEMI
 STEM : STEMI
 RM : rekam medis

3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

3.3.1 Populasi

Populasi dalam penelitian ini adalah semua pasien dengan diagnosis stable angina dan sindrom koroner akut di RSD dr. Soebandi Jember bulan Agustus-Oktober 2015.

3.3.2 Sampel

Sampel pada penelitian ini dibagi menjadi empat kelompok, yaitu sampel pasien *unstable angina*, pasien NSTEMI, pasien STEMI, dan pasien *stable angina*. Sampel yang akan diambil, didasarkan pada kriteria-kriteria sebagai berikut :

a. Kriteria Inklusi

Sampel pasien SKA

- 1) Data rekam medis pasien yang dirawat di ICCU pada bulan Agustus-Oktober 2015 dengan diagnosa STEMI, NSTEMI atau *unstable angina* di RSD dr. Soebandi Kabupaten Jember.
- 2) Pasien yang memiliki rekam medis yang mencakup nilai laju endap darah dalam darah perifer.

Sampel pasien Stable Angina

- 1) Data rekam medis pasien rawat jalan Poli Jantung pada bulan Agustus-Oktober 2015 dengan diagnosa *stable angina* di RSD dr. Soebandi Kabupaten Jember.
- 2) Pasien yang memiliki rekam medis yang mencakup nilai laju endap darah dalam darah perifer.

b. Kriteria Eksklusi

Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah pasien atau individu yang sedang mendapat terapi antibiotik atau antiinflamasi; pasien atau individu yang menderita anemia, sirosis hepatis, sindrom nefrotik; pasien atau individu yang mengalami leukositosis, hipoalbuminemia; dan pasien atau individu yang mengalami peradangan dan infeksi

3.3.3 Besar Sampel

Berdasarkan teori *Roscoe*, besar sampel yang layak dalam penelitian observasional adalah antara 30-500 orang (Sugiyono, 2009). Pada penelitian ini jumlah sampel untuk setiap kelompok dihitung menggunakan rumus

$$n = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 P(1-P)}{d}$$

$$n = \frac{1,96^2 \cdot 0,5(1-0,5)}{0,05}$$

$$n = 9,8, \text{ dibulatkan menjadi } 10.$$

Ket :

n : besar sampel

$Z_{1-\alpha/2}$: Nilai Z pada derajat kemaknaan (biasanya 95%=1,96)

P : proporsi suatu kasus tertentu terhadap populasi, bila tidak diketahui proporsinya, ditetapkan 50% (0,50)

d : derajat penyimpangan terhadap populasi yang diinginkan : 10% (0,10), 5% (0,05), 1% (0,01).

Dibutuhkan sedikitnya 10 sampel untuk setiap kelompok yang dipilih secara acak dari populasi. Penelitian ini menggunakan 4 kelompok sehingga total jumlah sampel yang dibutuhkan sebanyak 40. Hal ini juga sesuai dengan teori *Roscoe* (Notoatmodjo, 2010).

3.3.4 Teknik Pengambilan Sampel

Teknik pengambilan sampel yang digunakan pada penelitian ini menggunakan *simple random sampling*. Hakikat dari pengambilan sampel secara acak sederhana ini adalah setiap anggota dari populasi memiliki kesempatan yang sama untuk diseleksi sebagai sampel. Pengambilan sampel secara acak sederhana ini dibedakan menjadi dua cara, yaitu teknik undian dan table bilangan. Pada penelitian ini menggunakan teknik undian (Notoatmodjo, 2010).

3.4 Tempat dan Waktu Penelitian

3.4.1 Tempat Penelitian

Pengambilan data dilakukan di Bagian Rekam Medis RSD dr. Soebandi Jember.

3.4.2 Waktu Penelitian

Pengumpulan data dilakukan pada Agustus-Oktober 2015.

3.5 Variabel Penelitian

3.5.1 Variabel Dependen

Variabel dependen (variabel terikat) dalam penelitian ini adalah kejadian sindrom koroner akut di RSD dr. Soebandi Jember.

3.5.2 Variabel Independen

Variabel Independen (variabel bebas) dalam penelitian ini adalah nilai laju endap darah.

3.6 Definisi Operasional Variabel

3.6.1 **Laju Endap Darah** adalah kecepatan pengendapan sel-sel eritrosit di dalam tabung berisi darah yang telah diberi antikoagulan dalam waktu satu jam yang dinyatakan dalam mm/jam, didapatkan dari hasil pemeriksaan laboratorium pasien SKA (Unstable Angina, NSTEMI, dan STEMI) dan Stable Angina yang didapatkan dari rekam medis pasien.

3.6.2 **Pasien Sindroma Koroner Akut** adalah:

- a. Pasien NSTEMI dengan keluhan angina tipikal yang dapat disertai dengan perubahan EKG spesifik, dengan peningkatan marka jantung (troponin positif), yang dirawat di ICCU RSD. dr. Soebandi Jember.
- b. Pasien STEMI adalah pasien dengan keluhan angina tipikal yang disertai dengan elevasi segmen ST pada pemeriksaan EKG disertai dengan peningkatan marka jantung (troponin positif), yang dirawat di ICCU RSD. dr. Soebandi Jember

c. Pasien Unstable Angina adalah pasien dengan keluhan angina tipikal yang dapat disertai dengan perubahan EKG spesifik, tanpa peningkatan marka jantung (troponin negatif), yang dirawat di ICCU RSD. dr. Soebandi Jember.

3.6.3 **Pasien Stable Angina** adalah pasien dengan keluhan nyeri substernal paroksismal yang dapat berulang dan hilang dengan istirahat, yang sedang melakukan rawat jalan di Poli Jantung RSD. dr. Soebandi Jember.

3.6.4 **Nilai LED meningkat** adalah nilai LED diatas angka normal, untuk laki-laki >15mm/jam sedangkan untuk perempuan >20mm/jam.

3.7 Instrumen Penelitian

Instrumen penelitian yang digunakan berupa :

- a. Rekam medis dari pasien SKA yang dirawat di ICCU RSD dr. Soebandi Jember mencakup hasil tes laboratorium berupa nilai LED.
- b. Rekam medis dari pasien *Stable angina* yang sedang rawat jalan di Poli Jantung RSD dr. Soebandi Jember.
- c. *Check list* untuk mendata identitas dan faktor risiko pasien-pasien SKA dan *stable angina*.

3.8 Prosedur Kerja Penelitian

3.8.1 Mendapatkan Sampel Pasien SKA dan Stable Angina

Sampel pasien SKA yang merupakan kelompok uji didapatkan dari rekam medis pasien ICCU RSD dr. Subandi Jember. Sampel pasien Stable Angina didapatkan dari rekam medis pasien rawat jalan Poli Jantung RSD dr. Soebandi Jember.

3.8.2 Teknik Perolehan Data Sampel SKA dan Stable Angina

- a. Langkah I: Permohonan etik penelitian dan surat keterangan persetujuan etik kepada Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Jember.

- b. Langkah II : Permohonan ijin penelitian kepada RSD dr.Soebandi Jember.
- c. Langkah III : Pengambilan data rekam medis di Bagian Rekam Medis RSD dr.Soebandi Jember.
- d. Langkah IV : Mencatat nilai laju endap darah dari rekam medis
- e. Langkah V : Pengolahan data yang telah diperoleh dengan analisa statistik.

3.9 Pengambilan dan Analisis Data

3.9.1 Pengambilan Data

Pengambilan data pada penelitian ini dilakukan dengan cara :

- a. Menyiapkan instrumen penelitian yang akan digunakan.
- b. Mencatat data mengenai hasil tes laboratorium pasien di Laboratorium RSD. Dr.Soebandi Jember melalui rekam medis.
- c. Data yang telah didapatkan dengan jumlah sampel sesuai rumus, dapat dimasukkan dalam tabel berikut :

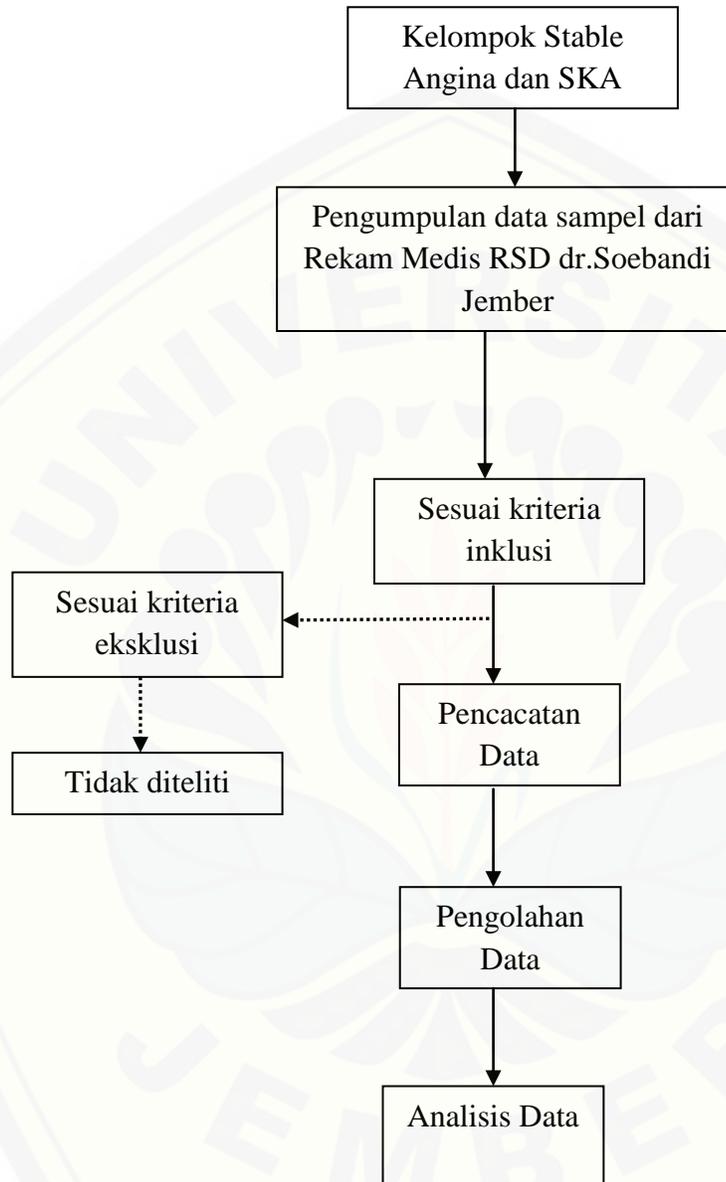
Tabel 3.1 Tabel Data Pasien

No.	Nama	JK	Diagnosis	Nilai LED	Kategori LED	Troponin	Waktu
1.							
2.							
3.							
4.							
5.							
Dst.							

3.9.2 Analisis Data

Data dianalisis dengan uji normalitas *Saphiro Wilk* dengan $p > 0,05$. Kemudian secara statistik data nilai LED secara kategorik akan dianalisis dengan *Two-Sample Kolmogorov-Smirnov Test*.



3.10 Alur Penelitian

Gambar 3.2 Skema Alur Penelitian