

616.1237

MAI

5 a.1

**PERANAN LEUKOSITOSIS
SEBAGAI UJI DIAGNOSTIK TAMBAH
PADA INFARK MIOKARD AKUT**

**Dr. MAISON
NIM : G 3 B 096 074**



TESIS

**Untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar
SPESIALIS PENYAKIT DALAM
Program Pendidikan Dokter Spesialis-i**

**BAGIAN / SMF ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
RUMAH SAKIT UMUM PUSAT Dr. KARIADI
SEMARANG
2000**

HALAMAN PENGESAHAN

PERANAN LEUKOSITOSIS
SEBAGAI UJI DIAGNOSTIK TAMBAH PADA
INFARK MIOKARD AKUT

Oleh

Dr. MAISON

Tesis untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Spesialis Penyakit Dalam
Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Semarang

Disetujui oleh :


I. Pembimbing dan konsultan Penelitian



Dr. Sugiri SpPD -SpJP

NIP : 130 354 874

II. Konsultan Penelitian



Prof. Dr. Soenarto SpPD -KHOM-KR

NIP : 130 426 546

III. Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis -1
Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro



DR. Dr. Darmono SpPD-KE

NIP : 130 368 063

IV. Ketua Bagian / SMF Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi Semarang



Dr. Prijanto Poerjoto SpPD-KKV

NIP : 130 319 062

KATA PENGANTAR

Bismillahir rahmaanir rahim.

Segala puji bagi Allah Yang Maha Kuasa, Maha Tinggi lagi Maha Bijaksana yang telah memberikan rahmat dan hidayahNYA sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan ini, dengan penulisan suatu tesis berjudul :

Leukositosis Sebagai Uji Diagnostik Tambah Pada Infark Miokard Akut.
Penulisan tesis ini sebagai salah satu syarat memperoleh gelar Dokter Spesialis Penyakit Dalam dari Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Tesis ini berupaya untuk mencari cara alternatif dalam menegakkan diagnosis dini pada kasus-kasus *chest pain* yang dicurigai sebagai infark miokard akut, sehingga upaya terapi yang lebih tepat dan dini dapat diberikan terutama didaerah dimana kelengkapan diagnostik belum memadai.

Penulis menyadari bahwa tanpa bimbingan, pengarahan, dorongan semangat, serta sumbangan pikiran dan bantuan lain yang sangat berharga dari banyak pihak, tugas dalam mengikuti pendidikan ini tidak akan terlaksana dengan baik.

Oleh karena itu pada kesempatan yang baik ini, penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada yang terhormat :

1. Semua Pasien yang telah bersedia secara sukarela untuk ikut serta dan berpartisipasi dalam penelitian ini.
2. Dr. Sugiri SpPD-SpJP sebagai pembimbing dan konsultan penelitian. Dengan penuh kesabaran memberi petunjuk, bimbingan dan dorongan semangat dalam menyelesaikan pendidikan ini.
3. Prof. Dr. Soenarto SpPD. KHOM-KR. sebagai konsultan penelitian. Dengan penuh kesabaran banyak memberikan bimbingan, petunjuk dan dorongan semangat dalam penyelesaian pendidikan ini.
4. Dr. F. Soemanto Padmomartono SpPD-KGEH selaku Koordinator Tim Proposal beserta anggota tim yang telah banyak memberikan petunjuk, bimbingan serta koreksi yang berguna dalam melaksanakan pendidikan ini

5. Dr . Prijanto Poerjoto SpPD-KKV , Ketua Bagian / SMF Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang . yang telah memberikan petunjuk , bimbingan , nasehat yang sangat berguna selama proses pendidikan .
6. DR. Dr. Darmono SpPD-KE , Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang . yang telah memberikan petunjuk , bimbingan , nasehat yang sangat berguna selama mengikuti pendidikan ini .
7. Para Guru Besar : Prof. Dr. KRT Boedhi-Darmojo SpPD-SpJP-KGER , Prof.DR.Dr.R. Djokomoeljanto SpPD-KE . Prof.DR.Dr. Imam Parsudi A SpPD-KGH. Prof. Dr. Soenarto. SpPD-KHOM-KR . Prof DR.Dr. Soeharyo Hadisaputro SpPD-KTL. Atas segala bimbingan , petunjuk dan pengarahan beliau yang sangat berharga selama mengikuti PPDS-1.
8. Semua Kepala SubBagian di lingkungan Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP / RSUP Dr.Kariadi Semarang yang dengan tulus dan ikhlas memberikan petunjuk , bimbingan , arahan dalam meningkatkan ilmu pengetahuan selama mengikuti PPDS-1.
9. Semua Staf Pengajar SubBagian di lingkungan Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP / RSUP Dr.Kariadi Semarang yang dengan tulus dan ikhlas memberikan petunjuk , bimbingan , arahan dalam meningkatkan ilmu pengetahuan selama mengikuti PPDS-1.
10. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang , yang telah berkenan memberi kesempatan kepada saya untuk mengikuti Program Studi Ilmu Penyakit Dalam di Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang .
11. Direktur Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan selama mengikuti pendidikan PPDS-I di Bagian / SMF Penyakit Dalam FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang .
12. Dr. Dharminto M.Kes . Staf Pengajar Biostatistik dan Kependudukan FKM UNDIP yang membantu mengolah data-data secara statistik .
13. Seluruh teman sejawat Residen Ilmu Penyakit Dalam FK Undip / RSUP Dr. Kariadi Semarang , yang telah membantu dan bekerjasama selama saya mengikuti PPDS-I ini .

14. Kepada Ayahanda Murad (alm) dan ibunda Darina (alm), Bapak Syofyan dan ibu Darna , yang dengan tulus memanjatkan do'a kehadiran Illahi , semoga saya dapat menyelesaikan program pendidikan dengan baik .
15. Kepada istriku tercinta Esi Fiana dan anak-anakku tersayang Sari & Nadhif ; atas segala pengorbanan , kesetiaan , pengertian , dorongan semangat dan bantuannya yang sangat berharga selama saya menjalani pendidikan ini .

Dan kepada semua pihak yang telah membantu , oleh karena keterbatasan sehingga namanya tidak tercantum dalam naskah ini , penulis mengucapkan banyak terima kasih .

Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan segala rahmat dan karunia-Nya kepada kami sekeluarga dan kepada semua pihak yang telah membantu kami dalam menyelesaikan pendidikan ini .

Amiin Yaa Rabbal 'alamiin .

Wassalam ,

MAISON MURAD

DAFTAR ISI

	Halaman
Kata pengantar	iii
Daftar isi	vi
Daftar tabel	viii
Daftar gambar	ix
Abstrak	x
BAB I PENDAHULUAN	
I.1 Latar belakang penelitian	1
I.2 Rumusan masalah	1
I.3 Manfaat penelitian	2
I.4. Hipotesis	2
I.5 Tujuan penelitian	2
BAB. II TINJAUAN PUSTAKA	
II.1 Epidemiologi	3
II.2 Diagnosis Infark Miokard Akut	4
II.3 Patogenesis leukositosis pada Infark Miokard Akut	6
BAB. III METODE PENELITIAN	
III.1 Desain penelitian	10
III.2 Tempat dan waktu penelitian	10
III.3 Populasi penelitian	10
III.4 Bagan kerangka teori	10
III.5 Bagan alur penelitian	11
III.6 Jumlah sampel	11
III.7 Kriteria inklusi	11
III.8 Kriteria eksklusi	12
III.9 Bahan dan alat	12
III.10 Pengumpulan data	12
III.11 Tempat pengumpulan data	12
III.12 Variabel dan batasan operasional	13
III.13 Pengolahan data	14

BAB.IV	HASIL PENELITIAN	16
BAB. V	PEMBAHASAN	27
BAB. VI.	RINGKASAN	32
BAB. VII.	KESIMPULAN DAN SARAN	
VII.1	Kesimpulan	34
VII.2	Saran	34
DAFTAR PUSTAKA	35
LAMPIRAN	38

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1 Distribusi rerata umur , lama nyeri dada dan pemeriksaan darah , tanda vital penderita IMA dan bukan IMA	16
2 Distribusi lama nyeri dada berdasarkan jenis kelamin	17
3 Distribusi kelompok umur penderita IMA dan bukan IMA	17
4 tabel 2 x 2 leukosit pada IMA dan bukan IMA	18
5 tabel 2 x 2 leukosit pada IMA serangan pertama	18
6 Hitung rerata leukosit pada Interval Kepercayaan (IK) 95% Tabel 2 x 2 ROC pada berbagai titik potong leukosit :	19
7 Titik potong 7000	19
8 Titik potong 8000	19
9 Titik potong 9000	20
10 Titik potong 10.000	20
11 Titik potong 11.000	21
12 Titik potong 12.000	21
13 Rekapitulasi hasil berbagai titik potong	22
14 Hubungan antara leukosit dengan riwayat merokok	26
15 Hubungan antara leukosit dengan riwayat IM terdahulu	26

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1 Hubungan antara leukosit , sel endotel pembuluh darah dan mediator inflamasi (IL-1 , TNF- α)	7
2 Hubungan antara leukositosis ,kerusakan endotel pembuluh darah dan iskemik jaringan	8
3 Bagan patogenesis leukositosis pada IMA	9
4 ROC pada penderita IMA	22

NILAI LEUKOSITOSIS SEBAGAI UJI DIAGNOSTIK TAMBAH PADA INFARK MIOKARD AKUT

Maison , Sugiri , Soenarto

Bagian Penyakit Dalam FK Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi Semarang

ABSTRAK

Latar belakang : Pada infark miokard akut (IMA) selalu diikuti oleh kenaikan jumlah leukosit dalam darah perifer , terjadi mulai dari jam ke 3 sampai hari ke 7 setelah serangan nyeri dada . Hal ini berhubungan dengan mekanisme pertahanan tubuh terhadap reaksi inflamasi , proses metabolik dan stress terhadap nekrosis jaringan miokard akibat iskemik berkepanjangan . Serta kesulitan laboratorium klinik di daerah untuk pemeriksaan CKMB dan biaya lebih mahal , perlu dicarikan pemeriksaan alternatif yang tersedia luas , murah , hasil akurat dan tepat .

Tujuan penelitian : Untuk mengetahui nilai diagnostik pemeriksaan hitung leukosit pada penderita IMA

Metode penelitian : Penderita nyeri dada kiri yang dicurigai menderita IMA yang berobat di Unit Gawat Darurat bagian penyakit dalam dan ICCU RSUP Dr. Kariadi Semarang mulai 1 Februari 1999 - 30 Juni 2000 , dengan desain uji diagnostik , pengambilan sampel secara belah lintang .

Hasil : Selama kurun waktu penelitian didapatkan 62 penderita nyeri dada kiri serangan pertama dan berulang . Didapatkan penderita IMA 32 orang (50,8%) dan bukan IMA 30 orang (49,2%) .

Rerata nilai leukositosis penderita IMA $13.484 \pm 4.342 /\text{mm}^3$ lebih tinggi dibanding dengan rerata bukan IMA $9.130 \pm 2.071 /\text{mm}^3$, ($\chi^2=16.6174$, $df=1$, $p=0,000$) . Hasil uji diagnostik leukositosis sebagai nilai tambah diagnostik pada IMA adalah sensitifitas 71 % . spesifisitas 83 % , nilai duga positif 82 % , nilai duga negatif 73 % . Akurasi 77 % . Dari kurva ROC didapatkan kesan nilai diagnostik tambah leukositosis paling baik adalah pada titik potong $11 \times 10^3 \text{ cell}/\text{mm}^3$.

Kesimpulan : Leukositosis mempunyai nilai diagnostik tambah untuk mendiagnosis penderita IMA , pada titik potong jumlah leukosit $11.000 \text{ cell}/\text{mm}^3$.

Kata kunci : Infark Miokard Akut dan Leukosit .

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 LATAR BELAKANG PENELITIAN

Pada beberapa penelitian besar dengan kasus kontrol dan longitudinal mendapatkan bahwa ada hubungan antara peningkatan jumlah leukosit dengan perkembangan penyakit jantung iskemik, IMA⁽¹⁾. Kebiasaan merokok juga mempunyai hubungan yang kuat dengan peningkatan jumlah leukosit perifer^(2,3,4). Serta manfaat dari penghitungan jumlah leukosit untuk mendiagnosis adanya Infark Miokard Akut (IMA) sudah diketahui sejak puluhan tahun yang lalu. Berdasarkan laporan dari *Dr. E. Libman* yang menemukan adanya peningkatan leukosit polimorfonuklear pada penderita IMA⁽⁴⁾.

Friedman dkk mendapatkan hasil dari penelitian terhadap 464 penderita yang baru pertama kali mendapatkan serangan infark miokard akut, bahwa terjadi peningkatan jumlah leukosit yang signifikan pada kasus dibandingkan kontrol ($p < 0,001$). Peningkatan leukosit akan meningkatkan risiko infark miokard mirip dengan risiko pada hiperkolesterolemia dan hipertensi⁽¹⁾.

Manfaat potensial dari nilai peningkatan leukosit tersebut menjadi kabur oleh besarnya variasi dalam diferensial, antara 20 - 30 %. Dengan alat hematologi caulter yang otomatis, akurat, telah banyak membantu mengurangi variasi analitik dari diferensial leukosit tersebut.⁽³⁾

Thompson dkk melakukan penelitian terhadap penderita dengan nyeri dada yang terdiagnosis IMA. Mereka menyimpulkan bahwa peningkatan leukosit dan CK-MB adalah pertanda awal yang akurat terjadinya infark miokard akut.^(3,5)

Berdasarkan latar belakang diatas, dimana fasilitas laboratorium di daerah masih banyak yang belum mampu melakukan pemeriksaan enzim CKMB serta biaya pemeriksaannya mahal. Maka perlu dicarikan pemeriksaan alternatif yang tersedia luas, biaya lebih murah serta hasilnya akurat dan tepat.

I.2 RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan latar belakang diatas, perumusan masalahnya sebagai berikut :

Bagaimana sensitifitas dan spesifisitas pemeriksaan leukositosis sebagai uji diagnosis tambah pada penderita nyeri dada IMA.

I.3 MANFAAT PENELITIAN :

1. Alat bantu diagnosis IMA .
2. Untuk memberikan informasi nilai diagnostik leukositosis pada penderita dengan nyeri dada kiri khas angina (*chest pain*)
3. Untuk mendapatkan jenis pemeriksaan alternatif yang lebih mudah dan tepat.

I.4 HIPOTESIS

Peningkatan leukosit dapat digunakan sebagai uji diagnostik tambah pada penderita nyeri dada kiri dengan kecurigaan IMA .

I.5 TUJUAN PENELITIAN :

I.5. a TUJUAN UMUM

1. Untuk mengetahui nilai diagnostik jumlah leukosit sebagai uji diagnostik tambah pada penderita IMA

I.5. b TUJUAN KHUSUS

1. Untuk mengetahui sensitifitas , spesifisitas , nilai prediksi (nilai duga) dan akurasi leukositosis sebagai uji diagnosis tambah terhadap IMA.

BAB . II

TINJAUAN PUSTAKA .

II.1 EPIDEMIOLOGI

Berdasarkan hasil penelitian penderita Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah (PJPD) di RSUP Dr. Kariadi Semarang dari tahun 1976 - 1986 angka infark miokard akut naik 2,5 kali , demikian juga angka stroke naik 2,5 kali , sedangkan kasus hipertensi yang dirawat naik sampai 10 kali lipat setiap tahunnya . Sejak 1970 data di rumah sakit besar di Indonesia menunjukkan bahwa penyakit jantung koroner telah menggeser penyakit jantung rematik sebagai kasus terbanyak yang dirawat ⁽⁶⁾

Infark miokard akut (IMA) adalah terjadinya proses iskemik dan nekrosis pada sebagian dinding jantung sebagai akibat dari gangguan aliran darah di arteri koronaria secara mendadak atau kebutuhan oksigen miokard yang tiba-tiba meningkat dan tidak dapat dipenuhi oleh arteri koronaria. ^(6,7)

Infark miokard akut biasanya disebabkan oleh trombus arteri koroner. Terjadinya trombus disebabkan oleh ruptur plak arteri koroner yang kemudian diikuti oleh pembentukan trombus oleh trombosit. Resultant trombus ini akan merintangai aliran darah bahkan sampai terbungkus . sehingga terjadi ketidakseimbangan antara suplai oksigen dan kebutuhan otot jantung . Jika terganggunya keseimbangan ini semakin bertambah berat dan menetap maka akan menyebabkan otot jantung nekrosis. ⁽⁸⁾

Untuk terjadinya trombus ada tiga faktor utama yang memegang peranan penting yaitu : kelainan pembuluh darah , perubahan aliran darah dan perubahan daya pembekuan darah . Ini dikenal dengan nama " *Triad of Virchow* "

Kecenderungan terjadinya trombosis bila aktifitas koagulasi darah meningkat atau aktifitas fibrinolisis menurun. Peningkatan aktifitas koagulasi darah diantaranya berkaitan dengan faktor pembekuan fibrinogen dan leukosit . Dimana leukosit memberikan kontribusi utama sebagai faktor rheologi dalam darah. ^(9)

Dari penelitian epidemiologi menunjukkan adanya keterkaitan antara jumlah leukosit dengan risiko infark miokard dan stroke . Risiko infark miokard akut meningkat kira kira 4 kali lebih tinggi pada orang dengan hitung leukositnya tinggi dari

angka 9000 /ul dibandingkan dengan orang yang lebih rendah dari angka 6000 /ul. Peningkatan jumlah leukosit ini juga dapat memprediksi besarnya risiko reinfark dan kasus kematian di rumah sakit. Secara epidemiologi tipe leukosit yang berhubungan dengan risiko ini adalah jumlah neutrofil. ⁽⁹⁾

Furman et all , mendapatkan bahwa peningkatan dari jumlah leukosit mempunyai hubungan dengan mortalitas dari perjalanan infark miokard akut. ⁽⁴⁾

Bailey menemukan bahwa terjadinya leukositosis setelah IMA karena adanya kenaikan arus kortisol pada keadaan stres berat pada penderita nyeri dada IMA , dimana stres akan memperkuat respons aksis hipofisis adrenal. ⁽¹⁰⁾

Zalokar dkk tahun 1981 dalam penelitian prospektifnya pada 7000 laki-laki , selama 6,5 tahun. Didapatkan hasil pada perokok , jumlah leukosit berkorelasi kuat dengan risiko infark miokard . Pada perokok dengan jumlah leukosit sama atau melebihi 9000/uL mempunyai insiden infark miokard 4 kali lebih besar daripada perokok dengan jumlah leukosit dibawah 6000 /uL , perbedaan ini bermakna secara statistik. ⁽⁹⁾

Hasil penelitian dari *Multiple risk factor interventon trial* (MRFTT) bahwa terdapat hubungan kuat secara bebas dari jumlah leukosit dengan risiko penyakit jantung koroner (*Coronary heart disease = CHD*).

Lowe dkk dari PARIS-1 khususnya melakukan test dengan pemeriksaan darah rutin , dipakai untuk informasi prognostik infark miokard. Mereka memeriksa 2026 penderita pada 2 bulan sampai 60 bulan setelah serangan pertama infark miokard . Juga didapatkan hubungan kuat antara total leukosit dengan risiko reinfark . Laki laki dengan jumlah leukosit melebihi 9000/uL ($> 9 \times 10^9/L$) relatif mempunyai risiko infark miokard 3,5 kali lipat daripada jumlah leukosit $\leq 5000 /uL$ ($\leq 5 \times 10^9/L$). ⁽⁹⁾

Cole dkk pada tahun 1954 melaporkan bahwa pasien infark miokard yang dirawat di rumah sakit dengan jumlah leukosit lebih besar dari 15.000 /uL ($> 15 \times 10^9/L$) mempunyai risiko kematian dalam 2 bulan sebesar 4 kali lebih tinggi daripada pasien dengan jumlah leukosit kurang 10.000/uL ($< 10 \times 10^9/L$). ⁽⁹⁾

Peninggian hitung leukosit biasanya berkembang dalam 2 jam setelah mulai (*onset*) nyeri dada , mencapai puncaknya dalam 2 - 4 hari mengikuti perjalanan infark ini , dan kembali normal dalam 1 minggu . Angka leukositosis biasanya berada antara 12 sampai $15 \times 10^3 /uL$, tetapi kadang-kadang dapat mencapai hingga $20 \times 10^3 /uL$ pada

pasien dengan IMA transmural yang luas . Diferensial leukosit yang sering terlihat meningkat adalah leukosit polimorfonuklear (Leukosit PMN). Dan pergeseran diferensialnya kearah bentuk batang (*band*). Pemakaian kombinasi pemeriksaan diferensial leukosit yang abnormal ini dan CK-MB dapat menolong dalam menegakkan diagnosis IMA⁽¹²⁾.

Batas normal jumlah sel darah putih (leukosit) berkisar dari 4.000 sampai 10.000 per mm^3 . Ada lima jenis leukosit yang sudah diidentifikasi dalam darah perifer adalah : (1) Neutrofil (55 % dari total). (2) Eosinofil (1 - 2 %). (3) Basofil (0,5 -1%) (4) Monosit (6 %) dan (5) Limfosit (36 %). Neutrofil , juga dinamakan neutrofil bersegmen dan *leukosit polimorfonuklear* (PMN) . Sel sel ini bekerja sebagai sistim pertahanan primer dari tubuh melawan infeksi / reaksi radang lainnya ^(12) . Leukositosis menyatakan jumlah peningkatan leukosit yang melebihi angka $10.000/\text{mm}^3$. ^(12,16)

II.2 DIAGNOSIS I M A .

Diagnosis IMA ditegakkan berdasarkan anamnesis , pemeriksaan EKG dan pemeriksaan enzim jantung . Yang tertuang dalam kriteria dari *World Health Organization* (WHO 1979) , maka bila didapatkan dua dari tiga kriteria ini maka diagnosis IMA dapat ditegakkan . ^(6,13)

1. Sakit dada khas berlangsung lebih dari 30 menit , yang tidak hilang dengan pemberian nitrat sublingual .
2. Adanya perubahan pada rekaman elektrokardiographi (EKG) , berupa peninggian segmen ST minimal pada 2 sandapan . Dengan ketinggian lebih dari 1 mm dari ' *J point* ' pada sandapan ekstremitas dan prekordial , kecuali 2 mm lebih tinggi dari ' *J point* ' khususnya pada sandapan V1 dan V2 .
3. Adanya peninggkatan nilai enzimatik jantung , Creatin kinase - myocardial Band (CK-MB) dalam darah 2 kali atau lebih dari nilai normalnya .

Gambaran elektrokardiografi yang akut dengan elevasi segmen ST memiliki nilai prediksi yang sangat tinggi untuk mendiagnosis penderita infark miokard akut, ditambah dengan keluhan nyeri dada yang memanjang^(21, 26).

Pengukuran serum enzim jantung sebagai pencerminan tingkat kerusakan otot jantung, memainkan peranan penting dalam mendiagnosis IMA terutama bila gambaran EKG yang tidak diagnostik.^(15, 25, 26)

II.3 PATOGENESIS LEUKOSITOSIS PADA IMA

Penelitian Dr. *Libman E* tahun 1925 menemukan bahwa terdapat leukositosis pada penderita infark miokard akut dan juga ditemukan bahwa leukositosis itu menurun secara bertahap. Hitung leukosit polimorfonuklear didapatkan bervariasi antara 9200 sampai 25.500. Range hitung leukosit antara 15.000 dan 20.000^(1,8, 27, 28)

Meningkatnya jumlah leukosit, salah satunya disebabkan oleh naiknya kadar kortisol yang terjadi selama reaksi stress akut pada IMA. Hal ini dibuktikan pada penelitian yang dilakukan *Bailey RR*. Ternyata bahwa stress berat pada IMA akan meningkatkan aksis hipofisis-adrenal ($p < 0,001$).^(3, 4, 15)

Penelitian *Logan RW* dkk pada 48 penderita infark miokard akut. Dua pertiganya memperlihatkan kenaikan kadar hidrokortison plasma yang bermakna, dimana hal ini menunjukkan sebagian besar penderita mempunyai respon adrenokortikal adekuat terhadap stress IMA^(4, 17).

Disamping itu *Zornosa* pada tahun 1992 dalam penelitiannya mendapat hubungan antara arus kortisol dengan variasi sirkadian pada serangan IMA. Dan puncaknya terjadi pada pagi hari antara jam 6.00 sampai jam 12.00.⁽¹³⁾

Mekanisme perubahan jumlah leukosit kemungkinan melibatkan interaksi diantara saraf, endokrin dan sistem imun. Dimana miokardium mempunyai saraf aferent untuk menginformasikan adanya iskemia berat dan ancaman kerusakan miokardium kepada susunan saraf pusat. Selanjutnya Hipotalamus merespon dengan meningkatkan sekresi corticotropin releasing hormon (CRH) yang akan merangsang kelenjar adrenal untuk meningkatkan sekresi Adreno-corticotropin hormon (ACTH), yang kemudian menyebabkan pulsasi nilai kortisol, yang selanjutnya akan mengatur jumlah leukosit dalam darah perifer.

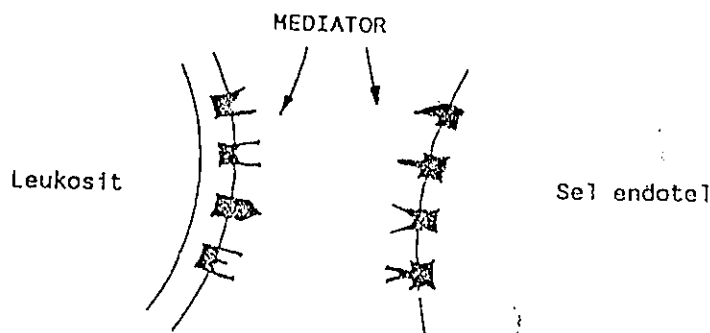
Dan peninggian nilai kortisol akan menginduksi granulosis (leukositosis) dan limfositopenia relatif. ^(3, 20, 21)

Pada perokok terjadi peningkatan eritrosit dan leukosit perifer secara signifikan sebelum exercise , tanpa perbedaan pada diferensial count leukositnya. Setelah exercise jumlah limfosit dan eritrosit mengalami perubahan mirip antara perokok dan bukan perokok. ^(8)

Akhirnya stress disetujui oleh banyak ahli sebagai faktor risiko kardiovaskuler , berkaitan dengan peningkatan level katekolamin dalam darah dan peningkatan jumlah leukosit ⁽¹¹⁾. Hipotesis adanya psikososial stress yang nyata pada penderita IMA dan leukositosis dapat menjadi suatu markernya. ^(8, 16)

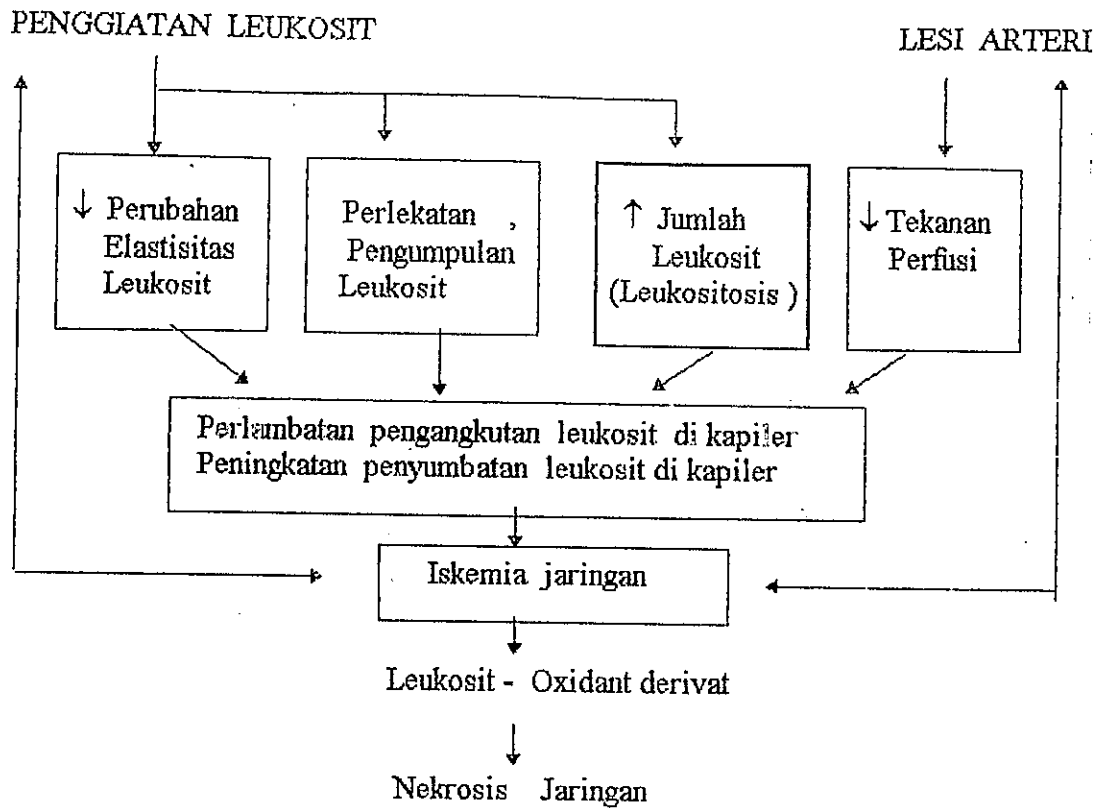
Hipotesa selanjutnya bahwa leukosit penyumbang utama pada proses mikrovaskuler injury dan proses aterogenesis dan leukositosis kronik menunjukkan risiko iskemik . Bila tekanan perfusi menurun , leukosit akan menginduksi besarnya gangguan aliran mikrovaskuler ; memperpanjang sumbatan kapiler (bahkan menetap) dan prekapiler arteriole melebar dan vena post kapiler lumennya berkurang oleh perlekatan leukosit pada sel endotel . Kemudian terjadi injuri iskemik akan menyebabkan leukositosis lagi , dimana diduga terjadi suatu lingkaran yang buruk (*vicious circle*). Iskemik akan berlanjut kepada infark dengan berbagai bentuk komplikasinya. ^(8)

Pada keadaan normal , leukosit hanya sedikit melekat pada sel endotel (SE), tetapi meningkat oleh rangsangan inflamasi . Interaksi ini menyebabkan meningkatnya marginasi leukosit sepanjang dinding vaskuler di tempat inflamasi . Mediator yang berperan dalam proses inflamasi ini , diantaranya adalah IL-1, IL-2 dan TNF- α . ⁽¹⁴⁾



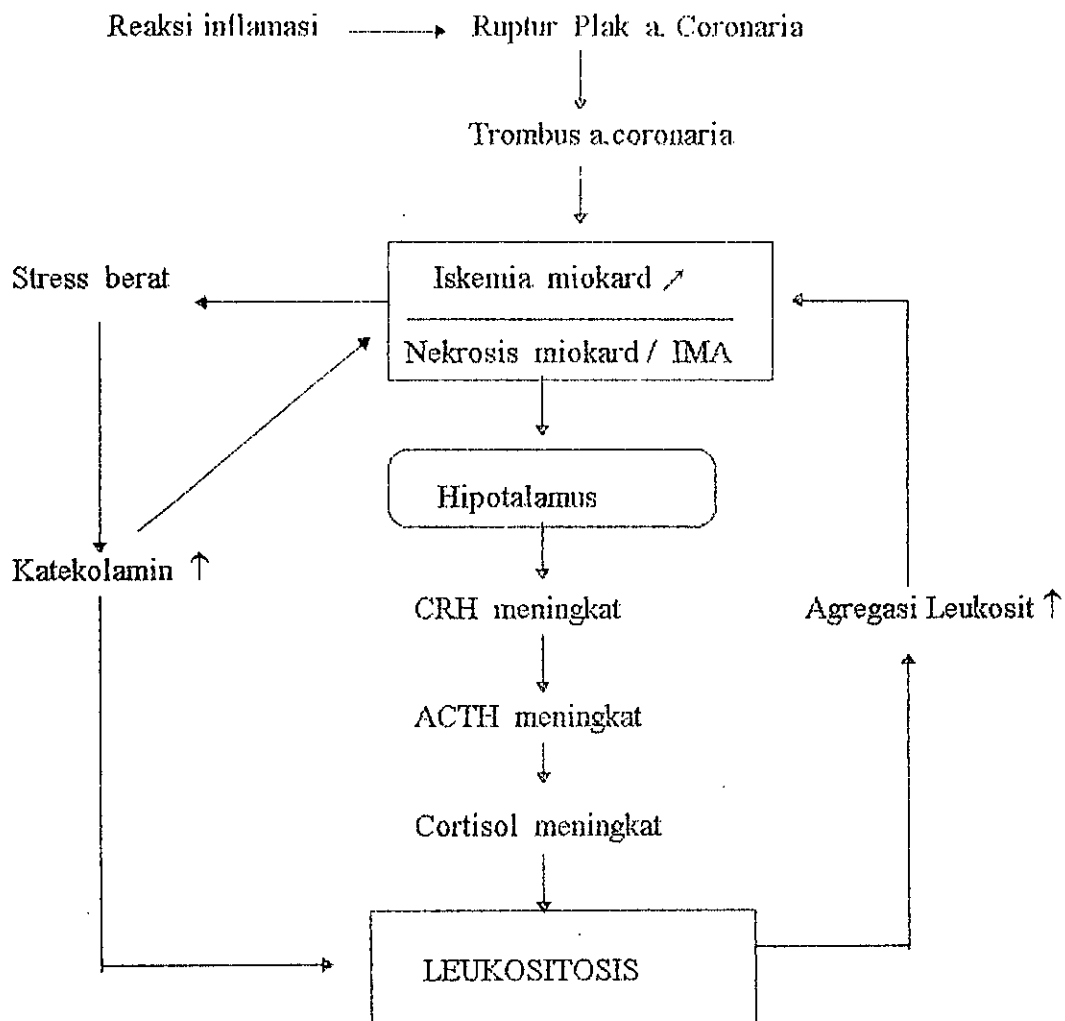
Gambar 1 : Hubungan leukosit , sel endotel pembuluh darah dan mediator inflamasi.

Kemudian hubungan antara leukosit dengan iskemia dapat dilihat pada gambar bagan dibawah ini :



Gambar 2 : Hubungan antara leukositosis , kerusakan endotel pembuluh darah dan iskemia jaringan . Dikutip dari kepustakaan 8 .

Dari teori yang telah disebutkan diatas dapat dibuatkan skema tentang patogenesis



BAB III

METODOLOGI PENELITIAN .

III.1. DESAIN PENELITIAN :

Berupa uji diagnostik dengan cara pengambilan data secara belah lintang .

III.2. TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN

Tempat Penelitian : Dibagian Penyakit Dalam pada Unit Gawat Darurat dan ICCU RSUP Dr. Kariadi Semarang

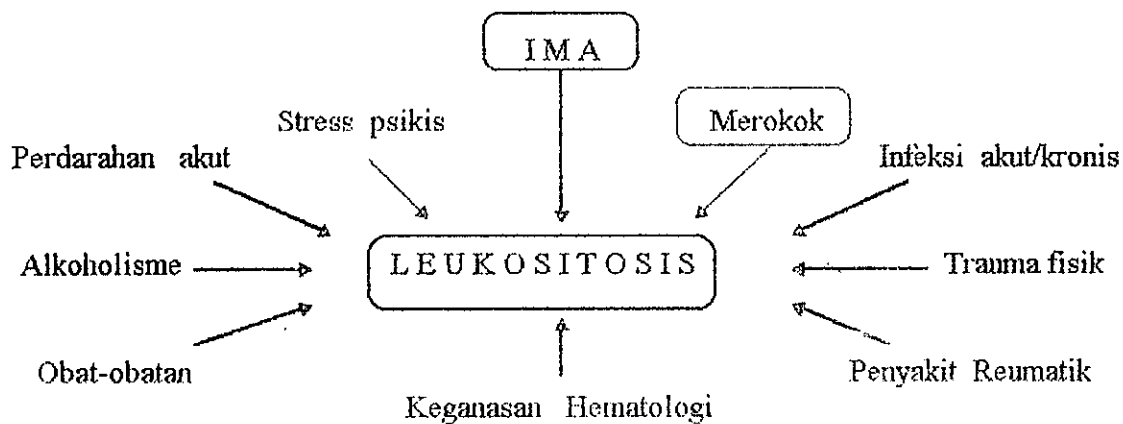
Waktu Penelitian : 1 Februari 1999 s/d 31 Januari 2000 .

waktu diperpanjang sampai 30 Juni 2000 .

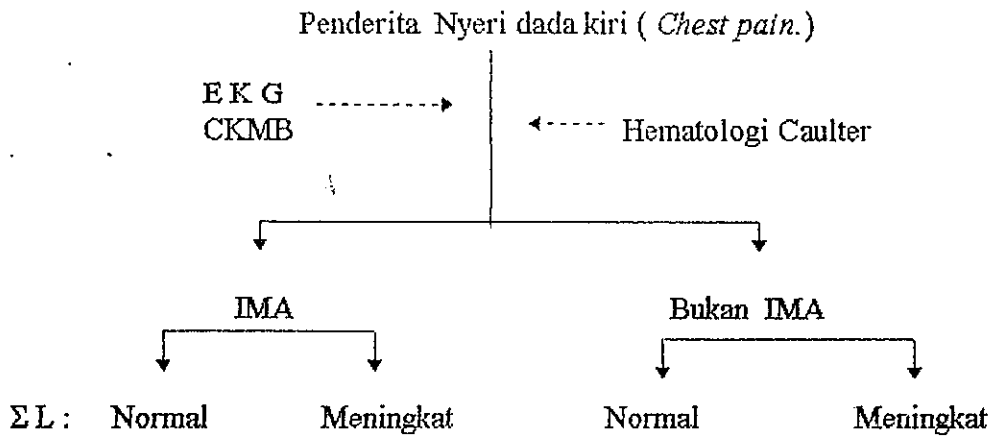
III.3. POPULASI PENELITIAN :

Penderita dengan keluhan nyeri dada kiri khas (*chest pain*) yang berlangsung lebih dari 30 menit, dan berobat dibagian Penyakit Dalam pada Unit Gawat Darurat (UGD) dan ICCU RSUP Dr. Kariadi Semarang .

III.4. BAGAN KERANGKA TEORI :



III. 5. BAGAN ALUR PENELITIAN



III. 6. JUMLAH SAMPEL .

Jumlah sampel (sesuai dengan perhitungan) dengan rumus untuk *sample tunggal dengan uji diagnosits* sebagai berikut : ⁽³⁰⁾

$$n = \frac{Z\alpha^2 P Q}{d^2} = \frac{(1,96)^2 \times 0,38 \times 0,62}{(0,15)^2} =$$

$$= 40,22$$

n = dibulatkan menjadi 41 orang
 = masing masing kelompok 41 orang

Keterangan

p = prevalensi IMA dari pustaka (6) = 38 % . Q = 1 - p = 62 %
 d = power kekuatan penelitian yang hendak dicapai 85% ; d = 0.15

III.7. KRITERIA INKLUSI :

1. Bersedia menjadi sampel penelitian.
2. Penderita dengan nyeri dada khas Angina Pectoris lebih dari 30 menit
3. Laki-laki dan perempuan ,
4. Umur lebih dari 15 tahun.

III.8. KRITERIA EKSKLUSI :

1. Tidak bersedia menjadi sampel penelitian .
2. Penderita mengalami infeksi akut / kronis .
3. Penderita mendapatkan obat glukokortikoid eksogen.
4. Adanya riwayat keganasan .
5. Adanya riwayat perdarahan akut.
6. Adanya riwayat penyakit hepar , ginjal , paru .
7. Alkoholisme , penyakit reumatik , trauma fisik .

III.9. BAHAN DAN ALAT.

1. Pengukuran jumlah hitung leukosit dengan alat atau instrumen Hematology Coulter ST Laboratorium sentral RSUP Dr. Kariadi Semarang .
2. Pengukuran nilai CK-MB dengan alat atau instrumen Clinicom 4010 Boehringer Mannheim Laboratorium Sentral RSUP Dr. Kariadi Semarang.
3. Alat Elektrokardiografi
4. Komputer dan alat - alat tulis .

III.10. PENGUMPULAN DATA :

Data dikumpulkan dari bulan Februari 1999 sampai dengan Januari 2000 , namun karena jumlah sampel masih kurang mencukupi maka waktunya ditambah sampai akhir juni 2000 .

Metode pengumpulan data yang dipakai meliputi anamnesa , pemeriksaan fisik dan dilanjutkan dengan pemeriksaan darah . subyek yang diikutkan diberikan penjelasan tentang tujuan penelitian ini . Semua subyek yang bersedia ikut penelitian harus menandatangani *informed consent* (surat persetujuan tindakan medik) .

III.11. TEMPAT PENGUMPULAN DATA

Tempat pengumpulan data di unit gawat darurat non bedah dan ruang ICCU RSUP Dr. Kariadi Semarang .

III.12. VARIABEL DAN BATASAN OPERASIONAL .

Yang dimaksud dengan :

1. Jenis kelamin .
Dinyatakan dengan laki-laki atau perempuan .
2. Umur.
Berdasarkan anamnesa penderita , dinyatakan dengan tahun .
3. Nyeri dada
Nyeri dada didaerah substernal , prekordium , lebih dari 30 menit dapat berupa seperti ditekan , diremas dan terasa berat , tidak hilang dengan pemberian nitrat sublingual.
4. Gambaran Elektrokardiografi positif IMA .
Peninggian segmen ST minimal pada 2 lead sandapan standart dan prekordial dengan ketinggian lebih dari 1 mm , kecuali pada sandapan V1 - V2 lebih dari 2 mm .
5. Nilai CK-MB
Dinyatakan positif infark miokard akut . Bila hasil pemeriksaan CK-MB didapatkan nilai dua kali atau lebih dari nilai batas normal (10 u/L).
Dinyatakan bukan infark miokard akut , bila didapatkan nilai CK-MB kurang dari 2 x nilai normal .⁽³⁰⁾
6. Lekositosis .
Jumlah leukosit yang lebih dari 10.000 dinyatakan positif .
Nilai kurang dari 10.000 dinyatakan hasilnya negatif .⁽³⁰⁾
7. Diagnosis
Diagnosis IMA ditegakkan berdasarkan Kriteria WHO (*Gold Standart*), disebut IMA bila ketiga kriteria positif (nyeri dada yang khas , kurang 48 jam , gambaran EKG yang positif ST elevasi , peningkatan nilai CKMB dua kali normal atau lebih .)
Bukan IMA bila hanya memenuhi satu , dua kriteria diatas .
8. Sensitivitas uji diagnosis .
adalah persentase individu dengan infark miokard akut dengan hasil uji diagnosis positif benar

9. Spesifisitas uji diagnosis .

adalah persentase individu bukan infark miokard akut dengan hasil uji diagnosis negatif benar ⁽³⁰⁾

10. Nilai prediksi positif.

adalah angka persentase individu dengan uji diagnosis positif benar , yang menderita infark miokard akut ⁽³⁰⁾

11. Nilai prediksi negatif.

adalah angka persentase individu dengan uji diagnostik negatif benar , yang tidak menderita infark miokard akut . ⁽³⁰⁾

12. Kurva R O C (*Receiver Operating Characteristic*)

adalah suatu grafik yang menggambarkan tawar menawar antara sensitivitas dan spesifisitas . sensitivitas digambarkan pada ordinat Y , sedangkan (1 - spesifisitas) digambarkan pada aksis X. Makin tinggi sensitivitas makin rendah spesifisitas dan sebaliknya .

III.13 PENGOLAHAN DATA

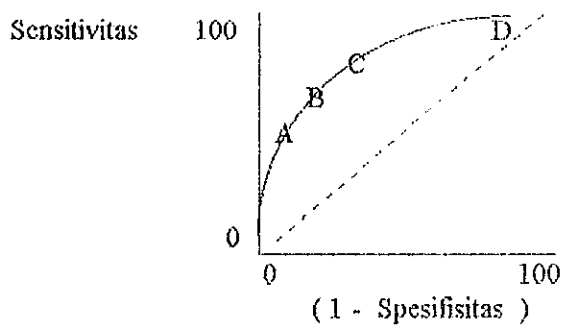
Data yang telah terkumpul dilakukan analisis secara statistik . Dimana pada analisis variabel dihitung dahulu mean +/- , Standard deviation (SD). Kemudian diuji beda dengan Students test dan analisis perbedaan variabel kategori diuji dengan *test Chi kuadrat* dan T- test .

Nilai $p < 0,05$ dianggap ada perbedaan bermakna proporsi yang dianalisis, dan bila nilai $p > 0,05$ dianggap tidak ada perbedaan bermakna proporsi yang dianalisis . Dengan bantuan tabel 2 x 2 dilakukan analisis sensitivitas , spesifisitas , nilai prediksi positif , nilai prediksi negatif , akurasi dan ROC. ⁽³⁰⁾

INFARK MIOKARD AKUT			
	(+)	(-)	JUMLAH
LEUKOSITOSIS (+)	A	B	A + B
(-)	C	D	C + D
JUMLAH	A + C	B + D	A + B + C + D

ANALISIS	RUMUS	HASIL
SENSITIVITAS	$\frac{A}{A + C} \times 100\%$	= %
SPESIFISITAS	$\frac{D}{B + D} \times 100\%$	= %
NILAI PREDIKSI (+)	$\frac{A}{A + B} \times 100\%$	= %
NILAI PREDIKSI (-)	$\frac{D}{C + D} \times 100\%$	= %
AKURASI	$\frac{A + D}{A+B+C+D} \times 100\%$	= %

Kurva R O C (Receiver Operating Characteristic Curve)



BAB IV

HASIL PENELITIAN

Selama periode penelitian dari bulan Februari 1999 sampai dengan juni 2000 didapatkan 62 penderita nyeri dada sebelah kiri sesuai dengan kriteria penelitian. Dari 62 sampel penelitian tersebut telah dilakukan pemeriksaan darah rutin dengan hasil yang memenuhi semua kriteria WHO (disebut IMA positif) tersebut sebanyak 32 orang (50,8%), dan yang memenuhi 1 atau 2 kriteria (disebut Bukan IMA) sebanyak 30 orang (49,2%).

Tabel : 1 Uji beda rerata umur, lama nyeri dada, pemeriksaan darah, tanda vital penderita IMA dan bukan IMA

	IMA			Bukan IMA			p
	Mean	SD	SE	Mean	SD	SE	
Umur (tahun)	55.09	9.26	1.64	55.80	10.73	1.96	0.782
Lama nyeri dada (jam)	14.28	11.07	1.96	8.82	10.18	1.86	0.048
Hemoglobin (g%)	14.823	1.269	0.228	13.515	1.956	0.363	0.004
Hematokrit (%)	44.966	3.580	0.633	41.807	6.466	1.201	0.025
Leukosit ($\times 10^9 / l$)	13.484	4.342	0.768	9.130	2.071	0.378	0.000
Trombosit ($\times 10^3 / l$)	258.719	64.024	11.318	257.862	57.787	10.731	0.957
Limfosit relatif (%)	19.013	9.604	1.698	26.971	11.675	2.832	0.014
Limfosit absolut	2.757	3.088	0.564	2.438	0.872	0.178	0.626
TD sistolik (mmHg)	131.536	25.918	4.898	133.963	25.866	4.978	0.730
TD diastolik (mmHg)	87.036	16.703	3.157	84.963	19.394	3.732	0.672
Nadi (x / mnt)	86.138	21.938	4.074	80.143	20.397	3.855	0.290

Rerata umur penderita IMA adalah 55.09 ± 9.26 tahun dibandingkan dengan penderita bukan IMA 55.80 ± 10.73 tahun. Umur rerata penderita IMA dan bukan IMA

hampir mirip adalah diatas usia 50 tahun . Pertambahan umur tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan kejadian IMA dengan nilai $p = 0.782$.

Interval waktu sejak mulai dirasakan nyeri dada sampai mendapatkan pertolongan di rumah sakit pada semua penderita adalah bervariasi : interval waktu kurang 6 jam adalah 22 orang (35.48%) , interval waktu 6 - 12 jam adalah 21 orang (33.87 %) , interval waktu lebih dari 12 jam adalah 19 orang (30.65 %). (tabel 2)

Rerata interval lamanya nyeri dada sampai di rumah sakit adalah 14.28 ± 11.07 jam untuk kasus IMA lebih lama dibandingkan penderita bukan IMA 8.82 ± 10.18 jam. Ditemukan adanya perbedaan yang bermakna lamanya nyeri dada pada IMA dan bukan IMA dengan nilai $p = 0.048$. Ternyata bahwa penderita bukan IMA datang berobat lebih awal dibandingkan penderita IMA .

Tabel 2 : Distribusi lamanya nyeri dada berdasarkan jenis kelamin penderita IMA dan bukan IMA

Lama nyeri dada (jam)	IMA n = 32				BUKAN IMA n = 30			
	laki-laki		wanita		laki-laki		wanita	
	n	%	n	%	n	%	n	%
< 6	6	18.75	0	0	14	46.67	2	6.66
6 - 12	13	40.63	0	0	8	26.67	0	0
> 12	12	37.50	1	3.12	4	13.33	2	6.66
Total	31	96.88	1	3.12	26	86.67	4	13.33

Tabel 3 : Distribusi frekwensi umur dan jenis kelamin pada penderita IMA dan bukan IMA

Kelompok umur (tahun)	Jenis kelamin				Total
	IMA n = 32		Bukan IMA n = 30		
	laki-laki	Wanita	laki-laki	Wanita	
< 40	1	0	2	0	3
40 - 49	8	0	2	1	11
50 - 59	12	0	12	1	25
60 - 69	9	0	5	1	15
> 70	1	1	5	1	8
Total	31	1	26	4	62

Tabel 4 : Hasil pemeriksaan jumlah leukosit penderita IMA dan bukan IMA .

Infark Miokard Akut (I M A)			
	Positif	Negatif	Total
Leukositosis (+)	24	7	31
(-)	8	23	31
Total	32	30	62

$$X^2 = 16.6174 \quad df = 1 \quad p = 0.000$$

Sensitifitas	= 75.00 %	Nilai duga positif	= 77.42 %
Spesifisitas	= 76.67 %	Nilai duga negatif	= 74.19 %
1-spes	= 23.33 %	Akurasi	= 75.81 %

Tabel 5 : Hasil pemeriksaan jumlah leukosit pada penderita IMA / bukan IMA pada serangan nyeri dada pertama kali

I M A			
	Positif	Negatif	Total
Leukosit (+)	23	7	30
(-)	7	16	23
Total	30	23	53

$$X^2 = 11.328 \quad df = 1 \quad p = 0.001$$

Sensitifitas	= 76.67 %	Nilai duga positif	= 76.67 %
Spesifisitas	= 69.56 %	Nilai duga negatif	= 69.56 %
1-spes	= 30.44 %	Akurasi	= 73.58 %

Dari tabel diatas terlihat bahwa dari 53 penderita IMA yang pertama kali mendapat serangan . didapatkan hasil sebagai berikut : leukositosis didapatkan pada 23 penderita IMA dan 7 penderita bukan IMA . Yang tidak leukositosis terdapat 7 penderita IMA dan 16 penderita bukan IMA .

Hasil ini memperlihatkan perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok dengan nilai $p = 0.001$.

Tabel 6 : Hasil pemeriksaan hitung leukositosis pada penderita IMA dan bukan IMA.

Lekosit	IMA	n	Mean	SD	SE	Interval kepercayaan		Min	Max
						(IK) 95 %			
						bawah	atas		
+		32	13.484	4.342	0.768	11.919	15.050	8.5	24.9
-		30	9.130	2.071	0.378	8.357	9.903	5.7	13.6

Rerata hitung lekosit pada penderita IMA adalah $13.484 (\pm 4.342) \times 10^9 / l$ (IK 95% , 11.919 sampai 15.050) lebih tinggi dibandingkan bukan IMA $9.130 (\pm 2.071) \times 10^9 / l$ (IK 95% , 8.357 sampai 9.903). Penderita IMA mendapatkan angka minimal hitung leukosit $8.5 \times 10^9 / l$ dan maximal $24.9 \times 10^9 / l$, lebih tinggi daripada angka minimal dan maximal penderita bukan IMA . Untuk leukositosis ini terdapat perbedaan yang bermakna antara IMA dan bukan IMA , nilai $p = 0.000$

IV. 1 . Kurva R O C (Receiver Operating Characteristic Curve):

Dibawah ini akan diperlihatkan tabel 2 x 2 nilai diagnostik hitung leukosit pada penderita IMA pada berbagai titik potong (Cut off points).

Tabel 7. Tabel 2 x 2 nilai diagnostik leukositosis penderita IMA pada titik potong 1 (leukosit $7 \times 10^3 \text{ cell/mm}^3$)

		Infark Miokard Akut (IMA)	
		+	-
Leukosit	+	31	26
	-	1	4

Sensitifitas = 96.88 %

Nilai ramal positif = 54.39 %

Spesifisitas = 13.33 %

Nilai ramal negatif = 80.00 %

1 - Spe = 86.67 %

Akurasi = 56.45 %

Tabel 8. Tabel 2 x 2 nilai diagnostik leukositosis penderita IMA pada titik potong 2 (leukosit 8×10^3 cell/mm³)

		Infark Miokard Akut	
		+	-
Leukosit +		31	21
Leukosit -		1	9

Sensitifitas = 96.88 % Nilai ramal positif = 59.62 %
 Spesifisitas = 30.00 % Nilai ramal negatif = 90.00 %
 1 - Spe = 70.00 % Akurasi = 64.52 %

Tabel 9. Tabel 2 x 2 nilai diagnostik leukositosis penderita IMA pada titik potong 3 (leukosit 9×10^3 cell/mm³)

		Infark Miokard Akut	
		+	-
Leukosit +		29	14
Leukosit -		3	16

Sensitifitas = 90.63 % Nilai ramal positif = 67.44 %
 Spesifisitas = 53.33 % Nilai ramal negatif = 84.21 %
 1 - Spe = 46.67 % Akurasi = 72.58 %

Tabel 10. Tabel 2 x 2 nilai diagnostik leukositosis penderita IMA pada titik potong 4 (leukosit 10×10^3 cell/mm³)

		Infark Miokard Akut	
		+	-
Leukosit +		24	7
Leukosit -		8	23

Sensitifitas = 75.00 % Nilai ramal positif = 77.42 %
 Spesifisitas = 76.67 % Nilai ramal negatif = 74.19 %
 1 - Spe = 23.33 % Akurasi = 75.81 %

Tabel 11. Tabel 2 x 2 nilai diagnostik leukositosis penderita IMA pada titik potong 5 (leukosit $11 \times 10^3 \text{ cell/mm}^3$)

		Infark Miokard Akut	
		+	-
Leukosit +	23	5	
-	9	25	

Sensitifitas	= 71.88 %	Nilai ramal positif	= 82.14 %
Spesifisitas	= 83.33 %	Nilai ramal negatif	= 73.52 %
1 - Spe	= 16.67 %	Akurasi	= 77.41 %

Tabel 12. Tabel 2 x 2 nilai diagnostik leukositosis penderita IMA pada titik potong 6 (leukosit $12 \times 10^3 \text{ cell/mm}^3$)

		Infark Miokard Akut	
		+	-
Leukosit +	20	4	
-	12	26	

Sensitifitas	= 62.50 %	Nilai ramal positif	= 83.33 %
Spesifisitas	= 86.67 %	Nilai ramal negatif	= 68.42 %
1 - Spe	= 13.33 %	Akurasi	= 74.19 %

Berdasarkan hasil tabel-tabel diatas dapat dibuat rekapitulasi tabel nilai sensitifitas , spesifisitas , nilai 1-spesifisitas , nilai ramal positif , nilai ramal negatif , akurasi seperti terlihat pada tabel .13. dibawah ini :

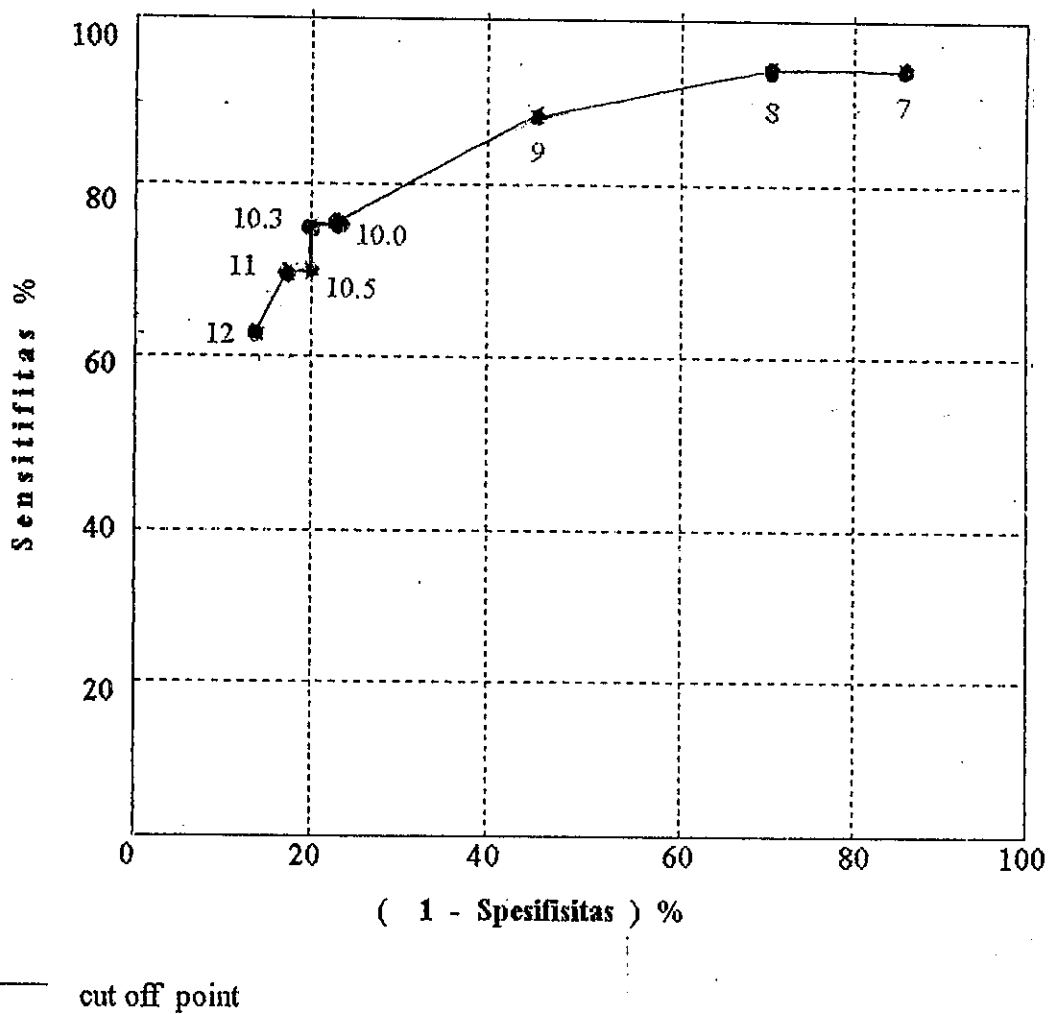
Tabel 13. Nilai sensitifitas , spesifisitas , nilai (1 - spesifisitas) , nilai duga positif nilai duga negatif , akurasi :

Titik potong	Se	Sp	1 - Sp	PV +	PV -	Ak
Leukosit						
7 x ($10^3/\text{mm}^3$)	0.9688	0.1333	0.8667	0.5439	0.8000	0.5645
8 x (sda)	0.9688	0.3000	0.7000	0.5962	0.9000	0.6452
9 x (sda)	0.9063	0.5333	0.4667	0.6744	0.8421	0.7258

10 x (sda)	0.7500	0.7667	0.2333	0.7742	0.7419	0.7580
11 x (sda)	0.7188	0.8333	0.1667	0.8214	0.7352	0.7742
12 x (sda)	0.6250	0.8667	0.1333	0.8333	0.6842	0.7419

Ket : Se : sensitifitas , PV + : nilai duga positif
 Sp : spesifisitas , PV - : nilai duga negatif
 1-Sp : 1-spesifisitas , Ak : akurasi

Dari hasil diatas dapat ditampilkan suatu kurva ROC penderita IMA pada berbagai titik potong jumlah leukosit, seperti gambar 4



Gambar 4 : Diagram R O C ; untuk penderita Infark Miokard Akut

Tabel 10.a. Tabel 2 x 2 nilai diagnostik leukositosis penderita IMA pada titik potong 10,1 (leukosit $10.1 \times 10^3 \text{ cell/mm}^3$)

		Infark Miokard Akut	
		+	-
Leukosit +		24	6
Leukosit -		8	24
Sensitifitas	= 75,00 %		Nilai ramal positif = 80,00 %
Spesifisitas	= 80,00 %		Nilai ramal negatif = 75,00 %
1 - Spe	= 20,00 %		Akurasi = 77,42 %

Tabel 10.b. Tabel 2 x 2 nilai diagnostik leukositosis penderita IMA pada titik potong 10,2 (leukosit $10.2 \times 10^3 \text{ cell/mm}^3$)

		Infark Miokard Akut	
		+	-
Leukosit +		24	6
Leukosit -		8	24
Sensitifitas	= 75,00 %		Nilai ramal positif = 80,00 %
Spesifisitas	= 80,00 %		Nilai ramal negatif = 75,00 %
1 - Spe	= 20,00 %		Akurasi = 77,42 %

Tabel 10.c. Tabel 2 x 2 nilai diagnostik leukositosis penderita IMA pada titik potong 10,3 (leukosit $10.3 \times 10^3 \text{ cell/mm}^3$)

		Infark Miokard Akut	
		+	-
Leukosit +		23	6
Leukosit -		9	24
Sensitifitas	= 71,87 %		Nilai ramal positif = 79,31 %
Spesifisitas	= 80,00 %		Nilai ramal negatif = 72,72 %
1 - Spe	= 20,00 %		Akurasi = 75,81 %

Tabel 10.d. Tabel 2 x 2 nilai diagnostik leukositosis penderita IMA pada titik potong 10,4 (leukosit $10.4 \times 10^3 \text{ cell/mm}^3$)

		Infark Miokard Akut	
		+	-
Leukosit +		23	6
Leukosit -		9	24
Sensitifitas	= 71,87 %		Nilai ramal positif = 79,31 %
Spesifisitas	= 80,00 %		Nilai ramal negatif = 72,72 %
1 - Spe	= 20,00 %		Akurasi = 75,81 %

Tabel 10.e. Tabel 2 x 2 nilai diagnostik leukositosis penderita IMA pada titik potong 10,5 (leukosit $10.5 \times 10^3 \text{ cell/mm}^3$)

		Infark Miokard Akut	
		+	-
Leukosit +		23	5
Leukosit -		9	25
Sensitifitas	= 71,81 %		Nilai ramal positif = 82,14 %

Spesifisitas = 83,33 % Nilai ramal negatif = 73,53 %
 1 - Spe = 16,67 % Akurasi = 77,42 %

Tabel 10.f. Tabel 2 x 2 nilai diagnostik leukositosis penderita IMA pada titik potong 10,6 (leukosit $10.6 \times 10^3 \text{ cell/mm}^3$)
 Infark Miokard Akut

		+	-
Leukosit +		23	5
-		9	25

Sensitifitas = 71,81 % Nilai ramal positif = 82,14 %
 Spesifisitas = 83,33 % Nilai ramal negatif = 73,53 %
 1 - Spe = 16,67 % Akurasi = 77,42 %

Tabel 10.g. Tabel 2 x 2 nilai diagnostik leukositosis penderita IMA pada titik potong 10,7 (leukosit $10.7 \times 10^3 \text{ cell/mm}^3$)
 Infark Miokard Akut

		+	-
Leukosit +		23	5
-		9	25

Sensitifitas = 71,81 % Nilai ramal positif = 82,14 %
 Spesifisitas = 83,33 % Nilai ramal negatif = 73,53 %
 1 - Spe = 16,67 % Akurasi = 77,42 %

Tabel 10.h. Tabel 2 x 2 nilai diagnostik leukositosis penderita IMA pada titik potong 10,8 (leukosit $10.8 \times 10^3 \text{ cell/mm}^3$)
 Infark Miokard Akut

		+	-
Leukosit +		23	5
-		9	25

Sensitifitas = 71,81 % Nilai ramal positif = 82,14 %
 Spesifisitas = 83,33 % Nilai ramal negatif = 73,53 %
 1 - Spe = 16,67 % Akurasi = 77,42 %

Tabel 10.i. Tabel 2 x 2 nilai diagnostik leukositosis penderita IMA pada titik potong 10,9 (leukosit $10.9 \times 10^3 \text{ cell/mm}^3$)
 Infark Miokard Akut

		+	-
Leukosit +		23	5
-		9	25

Sensitifitas = 71,81 % Nilai ramal positif = 82,14 %
 Spesifisitas = 83,33 % Nilai ramal negatif = 73,53 %
 1 - Spe = 16,67 % Akurasi = 77,42 %

Tabel 13.b. Nilai sensitifitas , spesifisitas , nilai (1 - spesifisitas) , nilai duga positif nilai duga negatif , akurasi :

Titik potong Leukosit	Se	Sp	1 - Sp	PV +	PV -	Ak
10, 1 x (10 ³ / uL)	0.7500	0.8000	0.2000	0.8000	0.7500	0.7742
10, 2 x (sda)	0.7500	0.8000	0.2000	0.8000	0.7500	0.7742
10, 3 x (sda)	0.7187	0.8000	0.2000	0.7931	0.7272	0.7581
10, 4 x (sda)	0.7187	0.8000	0.2000	0.7931	0.7272	0.7581
10, 5 x (sda)	0.7187	0.8333	0.1667	0.8214	0.7352	0.7742
10, 6 x (sda)	0.7187	0.8333	0.1667	0.8214	0.7352	0.7742
10, 7 x (sda)	0.7187	0.8333	0.1667	0.8214	0.7352	0.7742
10, 8 x (sda)	0.7187	0.8333	0.1667	0.8214	0.7352	0.7742
10, 9 x (sda)	0.7187	0.8333	0.1667	0.8214	0.7352	0.7742
11, 0 x (sda)	0.7187	0.8333	0.1667	0.8214	0.7352	0.7742

Tabel 14. Hubungan antara leukosit dengan riwayat merokok.

	Riwayat Merokok		Total
	positif	Negatif	
Leukositosis (+)	16	11	27
(-)	15	20	35
Jumlah	31	31	62

$$X^2 = 1.640$$

$$df = 1$$

$$p = 0.200$$

Dari 62 penderita didapatkan sama banyak antara perokok (50 %) dan bukan perokok (50%). Pada kelompok yang perokok didapatkan hasil leukositosis 16 orang (25,81 %) dan tidak leukositosis 15 orang (24,19 %) hampir sama banyak. Pada kelompok yang bukan perokok leukositosis ditemukan 11 orang (17.74%) dan yang tidak leukositosis didapatkan angka lebih tinggi (32.62 %) . Antara riwayat merokok dan leukositosis tidak ada hubungan yang bermakna , $p = 0,200$.

Tabel 12. Hubungan antara leukositosis dengan IMA dan bukan IMA
(berdasarkan adanya riwayat IMA +/-)

	Riwayat Serangan IM terdahulu		Total
	+	-	
Leukositosis (+)	1	30	31
(-)	8	23	31
Jumlah	9	53	62

$$X^2 = 6.369$$

$$df = 1$$

$$p = 0.012$$

Penderita dengan riwayat IM terdahulu ditemukan 1 orang yang leukositosis dan 8 orang tidak leukositosis . Kelompok tidak ada riwayat IM 30 orang leukositosis dan 23 orang tidak leukositosis . Perbedaan ini secara statistik berbeda secara bermakna , $p = 0.012$. Dimana dengan adanya riwayat IM terdahulu akan mengurangi kejadian leukositosis pada serangan berikutnya .

BAB . V

PEMBAHASAN

Untuk mengetahui nilai diagnostik pemeriksaan hitung leukosit sebagai pemeriksaan penyangg alternatif terhadap penderita nyeri dada kiri . Maka dilakukan penelitian terhadap penderita nyeri dada kiri tersebut yang dicurigai menderita Infark miokard akut . Tujuan untuk memperoleh informasi apakah nilai leukositosis dapat digunakan untuk diagnosis tambah pada kejadian infark miokard akut .

Kriteria diagnosis suatu penyakit yang paling ideal adalah *gold standar* . Dalam penelitian ini sebagai *gold standar* untuk mendiagnosis adanya IMA adalah berdasarkan kriteria WHO , dimana bila ada ditemukan 2 dari 3 kriteria dibawah ini dinyatakan suatu IMA . Tetapi dalam penelitian ini diadakan suatu pendekatan dimana bila pada seseorang ditemukan ketiga kriteria WHO tersebut positif , dinyatakan sebagai diagnosis IMA .

Pada dasarnya uji diagnostik mempunyai struktur yang mirip dengan penelitian observasi lain , misalnya studi kasus kontrol atau kohort . Perbedaannya ialah pada penelitian observasi tersebut kita menentukan etiologi , sedangkan pada uji diagnostik lain yaitu memisahkan antara yang sakit dengan yang tidak sakit . Adanya hubungan yang bermakna antara hasil uji diagnostik dengan penyakit tidaklah cukup , sehingga diperlukan uji diagnostik yang lain seperti uji sensitifitas , spesifisitas , nilai duga positif , nilai duga negatif , akurasi dan kurva R O C (*Receiver operating characteristic*)

Pada penelitian ini penderita yang diteliti adalah yang merasakan nyeri dada sebelah kiri khas untuk jantung , yang datang berobat ke unit gawat darurat dan atau yang dirawat di ICCU RSUP Dr. Kariadi dalam kurun waktu 1 Februari 1999 sampai 30 Juni 2000.

Selama periode tersebut didapatkan 62 orang penderita memenuhi kriteria penelitian . 32 orang penderita IMA dan 30 orang bukan IMA . Terdiri dari 57 orang laki-laki (91.94%) dan 5 orang wanita (8.6 %) . Rerata umur penderita yang mengalami kejadian IMA dan bukan IMA hampir sama , yaitu 55 ± 9.26 tahun. Secara

statistik tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kejadian IMA dengan penambahan umur. Dapat diartikan umur tua tidak menjamin seseorang akan menderita IMA.

Interval waktu keluhan nyeri dada sampai mendapatkan pertolongan di rumah sakit UGD / ICCU adalah sebagai berikut : yang lamanya nyeri dada < 6 jam 22 orang (35.48%), interval 6 - 12 jam 21 orang (33.87 %), sisanya masuk rumah sakit dengan nyeri dada lebih dari 12 jam 19 orang (30.66%). Rata rata penderita sejak awal nyeri dada sampai mendapatkan pertolongan di rumah sakit (UGD / ICCU) adalah 14.28 jam .

Rerata nilai CKMB (47.645 u/L) pada penderita IMA didapatkan jauh lebih tinggi secara bermakna , dibanding nilai rerata CKMB (12.153 u/L) penderita bukan IMA dengan nilai $p = 0.000$. Hal ini berarti ada hubungan bermakna antara tingginya nilai CKMB dengan kejadian IMA .

Pada penelitian ini didapatkan nilai rerata leukosit ($13.484 \times 10^9 / l$) pada penderita IMA lebih tinggi , dibanding nilai rerata leukosit ($9.130 \times 10^9 / l$) pada penderita bukan IMA . Perbedaan jumlah leukosit penderita IMA dan bukan IMA ini berbeda secara bermakna dengan nilai $p = 0.000$. Jadi ada hubungan bermakna secara statistik antara jumlah leukositosis dengan IMA . Hasil penelitian ini sama dengan hasil penelitian para ahli terdahulu seperti yang disebutkan dalam tinjauan pustaka diatas .

V.1 Kurva R O C :

Titik potong atau *cut off points* adalah nilai batas antara normal dan abnormal atau nilai batas hasil uji positif dan hasil uji negatif . Kurva ROC merupakan cara untuk menentukan titik potong dalam suatu uji diagnostik . Kurva ROC merupakan suatu grafik yang menggambarkan tawar menawar antara sensitifitas dan spesifisitas . Makin tinggi sensitifitas makin rendah spesifisitas dan sebaliknya .

Idealnya suatu test diagnostik mempunyai sensitivitas 100 % dan spesifisitas 100 % , nilai duga positif dan negatif masing masing 0 % . Tetapi dalam prakteknya sangat sulit untuk menentukan nilai test seperti diatas , maka dicarikan lokasi dimana terdapat batas

antara nilai test positif dan negatif (titik potong antara nilai normal dan abnormal) . Hal ini digambarkan dalam suatu kurva yang disebut kurva ROC .

Dibawah ini akan diuraikan nilai diagnostik dari leukositosis pada berbagai titik potong :

V.1.1. Titik potong nilai leukosit $7.0 \times 10^9/L$.

Jika dipilih titik potong jumlah leukosit perifer pada angka ini maka penderita dengan nyeri dada kiri yang dicurigai menderita IMA akan diperoleh hasil sensitivitas sebesar 96,88% dan spesifisitasnya 13,33 % , nilai ramal positif 54,39 % , nilai ramal negatif 80,00 % , akurasi 56,45 % .

Berdasarkan hasil kurva ROC untuk seluruh penderita IMA diperoleh kesan bahwa nilai titik potong leukosit ini kurang baik karena spesifisitasnya sangat rendah walaupun mempunyai sensitivitas yang tinggi .

V.1.2. Titik potong nilai leukosit $8.0 \times 10^9/L$.

Bila dipilih titik potong nilai leukosit perifer pada angka ini maka penderita dengan nyeri dada kiri akan diperoleh nilai sensitivitasnya sebesar 96,88 % dan spesifisitas 30,00 % , nilai ramal positif 59,62 % , nilai ramal negatif 90,00 % dan akurasi 64,52 % .

Berdasarkan hasil kurva ROC pada penderita IMA diperoleh kesan bahwa nilai titik potong leukosit ini juga kurang baik walaupun relatif sedikit lebih tinggi dari yang disebutkan pertama tadi .

V.1.3. Titik potong nilai leukosit $9.0 \times 10^9/L$.

Bila dipilih titik potong nilai leukosit perifer pada angka ini maka penderita dengan nyeri dada kiri akan diperoleh nilai sensitivitasnya sebesar 90,63 % dan spesifisitas 53,33 % , nilai ramal positif 67,44 % , nilai ramal negatif 84,21 % dan akurasi 72,58 % .

Berdasarkan hasil kurva ROC pada penderita IMA diperoleh kesan bahwa nilai titik potong leukosit ini mungkin dapat diterima walaupun spesifisitas masih rendah tetapi sensitifitasnya termasuk klasifikasi tinggi . Hasil ini belum bisa dipakai

sebagai alat untuk diagnostik IMA , tetapi sudah bisa dipakai sebagai alat skrining test bagi penderita IMA .

V.1.4. Titik potong nilai leukosit $10.0 \times 10^9/L$.

Bila dipilih titik potong nilai leukosit perifer pada angka ini maka penderita dengan nyeri dada kiri akan diperoleh nilai sensitivitasnya sebesar 75,00 % dan spesifisitas 76,67 % , nilai ramal positif 77,42 % , nilai ramal negatif 74,19 % dan akurasi 75,81 %.

Berdasarkan hasil kurva ROC pada penderita IMA diperoleh kesan bahwa nilai titik potong leukosit ini dapat diterima sebagai sebagai test diagnostik .

V.1.5. Titik potong nilai leukosit $11.0 \times 10^9/L$.

Bila dipilih titik potong nilai leukosit perifer pada angka ini maka penderita dengan nyeri dada kiri akan diperoleh nilai sensitivitasnya sebesar 71,88 % dan spesifisitas 83,33 % , nilai ramal positif 82,14 % , nilai ramal negatif 73,52 % dan akurasi 77,41 %.

Berdasarkan hasil kurva ROC pada penderita IMA diperoleh kesan bahwa nilai titik potong leukosit ini paling dapat diterima.

V.1.6. Titik potong nilai leukosit $12.0 \times 10^9/L$.

Bila dipilih titik potong nilai leukosit perifer pada angka ini maka penderita dengan nyeri dada kiri akan diperoleh nilai sensitivitasnya sebesar 62,50 % dan spesifisitas 86,67 % , nilai ramal positif 83,33 % , nilai ramal negatif 68,42 % dan akurasi 74,19 % .

Berdasarkan hasil kurva ROC pada penderita IMA diperoleh kesan bahwa nilai titik potong leukosit ini kurang baik karena sensitivitas masuk kategori rendah

V. 2 Hasil penelitian lain (dengan alat Analyzer hematologi).

Peneliti	Tahun	Tempat	I M A		Bukan IMA		p
			N	Lekosit	N	Lekosit	
<i>Friedman GD</i>	1974	S. Fransisco	339	8100	418	7.300	0.001
<i>Thomson SP</i>	1995	Mayo clinic	69	10.400	315	7.200	0.001
Purwanto	1998	RSDK	32	14.200	8	8.800	0.000
Penelitian ini	2000	RSDK	32	13.484	30	9.130	0.000

V. 2. 1 Hasil uji diagnostik jumlah lekosit perifer pada IMA :

Peneliti	Sensitivitas	Spesifisitas	P V +	PV -	Akurasi
- <i>Thomson SP</i>	48 %	93 %	60 %	89 %	84 %
- Penelitian ini	75 %	77 %	77 %	74 %	76 %

Keterangan : N : jumlah penderita , PV + : Nilai duga positif , PV- : Nilai duga negatif

V. 3 . Faktor-faktor yang mempengaruhi hasil penelitian :

Dalam penelitian ini tidak bisa dilupakan adanya beberapa faktor lain yang mungkin ikut mempengaruhi hasil perhitungan ini . Adapun beberapa faktor yang mungkin berpengaruh adalah :

1. Umur . hampir 40 % penderita berusia diatas 60 tahun (usia geriatri)
2. Jenis kelamin . distribusinya tidak merata , lebih 91 % responden laki-laki
3. Lamanya nyeri dada . Penderita IMA cenderung terlambat mendapat pengobatan

V. 4 . Keterbatasan penelitian .

1. Jumlah sampel dalam penelitian ini masih kurang dibanding jumlah sampel yang dihitung dengan rumus , hal ini disebabkan karena keterbatasan waktu dan dana . Dengan demikian maka hasil yang dicapai dalam penelitian ini belum semaksimal jika seluruh sampel terpenuhi .
2. Pemeriksaan sampel tidak dilakukan secara serial dalam interval waktu tertentu , sehingga dapat diambil nilai rata-rata leukosit yang lebih tepat .

BAB VI

RINGKASAN

Selama periode penelitian dari bulan Februari 1999 sampai dengan Juni 2000 ($\pm 1,5$ tahun) telah dilakukan penelitian terhadap penderita nyeri dada sebelah kiri yang khas angina sebanyak 62 orang penderita. Terdiri dari penderita laki-laki 57 orang dan penderita wanita 5 orang. Dari 62 orang tersebut 32 orang diantaranya adalah menderita IMA dan 30 orang lainnya bukan IMA. Untuk mengetahui nilai diagnostik pemeriksaan hitung leukosit sebagai pemeriksaan penyaring alternatif terhadap penderita nyeri dada khas angina. Maka dilakukan penelitian terhadap penderita nyeri dada khas tersebut yang dicurigai menderita Infark miokard akut. Tujuannya untuk memperoleh informasi apakah nilai leukositosis dapat digunakan untuk mendiagnosis kejadian infark miokard akut.

Hasil rerata nilai CKMB (47.645 u/L) pada penderita IMA didapatkan jauh lebih tinggi secara bermakna, dibanding nilai rerata CKMB (12.153 u/L) penderita bukan IMA dengan nilai $p = 0.000$. Hal ini sudah semestinya demikian karena nilai CKMB sudah menjadi pedoman resmi sebagai dasar diagnosis IMA seperti termasuk dalam kriteria WHO 1987 tersebut.

Pada penelitian ini didapatkan nilai rerata leukosit ($13.484 \times 10^9 / l$) pada penderita IMA lebih tinggi, dibanding nilai rerata leukosit ($9.130 \times 10^9 / l$) pada penderita bukan IMA. Perbedaan jumlah leukosit penderita IMA dan bukan IMA ini berbeda secara bermakna dengan nilai $p = 0.000$. Jadi ada hubungan antara jumlah leukositosis dengan IMA.

Sesuai dengan lamanya nyeri dada nilai leukositosis menunjukkan kecenderungan meningkat secara bertahap, ada hubungan yang bermakna secara statistik dengan nilai $p = 0.000$.

Dari hasil penelitian ini menunjukkan bahwa nilai leukositosis yang menunjukkan peningkatan pada penderita IMA dibanding penderita bukan IMA dengan perbedaan bermakna, nilai $p = 0.000$. Dan nilai sensitifitas 77.60% , spesifisitas 76.67% , nilai duga positif 77.42% , nilai duga negatif 74.19% dan akurasi 75.81% .

Dengan hasil ini Leukositosis dapat membantu mendiagnosis adanya IMA pada penderita nyeri dada angina yang cenderung menderita IMA disamping pemeriksaan CKMB.

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

VII.1 KESIMPULAN

1. Hasil uji diagnostik leukositosis pada kurva ROC paling dapat diterima pada titik potong 11×10^3 cell/mm³, dengan sensitifitas 71,87 % dan spesifisitas 83,33 % , nilai duga positif 82,14 % , nilai duga negatif 73,53 % , akurasi 77,42 % .
2. Pemeriksaan leukositosis dapat membantu untuk konfirmasi diagnosis infark miokard akut pada penderita nyeri dada kiri yang diduga IMA .
3. Untuk konfirmasi diagnosis infark miokard akut pada penderita tanpa nyeri dada pemeriksaan leukositosis belum dapat dipakai .

VII.2 SARAN

1. Sebaiknya pengambilan sampel dilakukan secara serial dengan jumlah sampel yang lebih besar sehingga didapatkan hasil sensitifitas dan spesifisitas yang lebih baik .
2. Bila perlu penelitian terhadap fraksi leukosit yang lebih spesifik yaitu leukosit polimorfonuklear (PMN) terhadap penderita nyeri dada dan kontrol penderita sehat .
3. Pemeriksaan darah leukosit (darah rutin) sebaiknya memakai alat hematologi caulter dengan hasil yang lebih akurat .

DAFTAR PUSTAKA .

1. Friedman GD, Klatsky AL, Sieglaub AB . *The leucocyte count as predictor of myocardial infarction* . N Engl J Med , 1974 ; 290 : 1275 - 8
2. Furman MI , Becker RC , Yarzebski J , Savegean J , Gore JM , Golberg RJ . *Effect of elevated leucocyte count on in hospital mortality following acute myocardial infarction* . Am J Cardiol , 1996 ; 78 : 945 - 8
3. Thompson SP et al . *Incremental value of the leukocyte differential and the rapid creatine kinase-MB isoenzyme for the early diagnosis of Myocardial Infarction* . Ann Intern Med. 1995 ; 122 : 335 - 41
4. Libman E . *The importance of blood examinations in the recognition of thrombosis of the coronary arteries and its sequelae* , Am Heart J, 1925 ; 1: 121 - 123
5. Zalokar JB, Richards JL, Blaude JR . *Leukocyte count , smoking and myocardial infarction* . N Engl J Med , 1981 ; 394 : 465 - 8
6. Boedhi-Darmojo R, *Data epidemiologi penyakit jantung dan pembuluh darah* . In : Seri pustaka kardiovaskuler , Penyakit Jantung Iskemik , Prijanto P dkk (Eds). BP Undip , Semarang . 1992 : 1 - 12.
7. Antman EM , Braunwald E . *Acute myocardial infarction* , In : disease a text book of Cardiovascular medicine , Braunwald (Eds) , 5th eds , vol 2 , Prentice & Hall Int , New York , 1997 : 1184 - 88
8. Ernst E , Hammerschmidt DE, Bagge U, Matrai A, Dormandy JA . *Leucocytes and the risk of ischemic diseases* , JAMA 1987 ; 257 : 2318 - 24 .
9. Manttari M , Manninen V , Koskinen P , Huttunen JK , Oksanen E , Tenkanen L et all . *Leukocytes as a coronary risk factor in a dyslipidemic male population* , Am. Heart. J. 1992 ; 123 : 873 - 877
10. Yarnell JW , Baker IA , Sweetnam PM , Baiton D , O'Brien JR , Whitehead PJ , Elwood PC . *Fibrinogen , viscosity , and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease* , Circulation 1991 ; 83 : 836 - 844 .

11. Robert R, Morris D, Pratt CM, Alexander RW. *Pathophysiology, recognition, and treatment of acute myocardial infarction and complications* In : The Heart , Schlant RC (eds) , 8th Ed , vol I, Philadelphia , 1994 : 1107 - 16.
12. Legault SE , Freeman MR , Langer A , Armstrong PW . *Pathophysiology and time course of silent myocardial ischaemia during mental stress : clinical , anatomical and physiological correlates* . Br Heart J , 1995 ; 73 : 242 - 249
13. Zornosa J , Smith M , Little W . *Effect of activity on circadian variation in time of onset of acute myocardial infarction* , Am J Cardiol , 1992 ; 69 : 1089 - 90
14. Hamm CW , Jan J , Gerhardt W , Jorgensen P , Peheim E , Ljungdahl L , et all , *The prognostic value of serum troponin - t in unstable angina* , N Engl J Med , 1992 ; 327 : 146 50 .
15. Liuzzo G , Biasucci LM , Gallmore JR , Grillo RL , Rebuszi AG , Pepys MB , Maseri A . *The prognostic value of c-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina* . N Engl J Med , 1994 ; 331 : 417 - 24 .
16. Bailey RR . Abernethy MH, Beaven DW . *Adrenocortical respons to the stress of an acute myopcardial infarction* . Lancet . 1967 ; 1 : 970 - 3
17. Logan RW, Murdoch WR, *Blood levels of hydrocortisone, transamin ases, and cholesterol after myocardial infarction*. Lancet. 1996;2 : 521-4
18. Puleo PR , Meyer D , Wathen C , Tawa CB , Wheeler S, Hamburg RJ et all . *Use of rapid assay of subfoirm of creatine kinase MB to diagnose or rule out acute myocardial infarction* . N Engl J Med , 1994 ; 331 : 561 - 6 .
19. Mair J , Dworzak EA, Dienstl A, Lechleitner P, Morass B, Smidt J et al. *Early detecton of acute myocardial infarction by measurment of mass concentration of creatinine kinase- MB* . Am J Cardiol 1991 ; 68 : 1545 - 50 .
20. Bain RJ, Fox JP, Jagger J, Davies MK, Littler WA, Murray RG . *Serum cortisol levels predicy infarct size and patient mortality*. Int J Cardiol . 1992 ; 37 : 145 - 50
21. Lee JH , Cook EF , Weisberg M . *Acute chest pain in the emergency room*, Arch Intern Med , 1985 ; 145 : 65 - 69
22. Baratawidjaja KG . *Inflamasi* , dalam : *Imunologi dasar* , Baratawidjaja KG (eds) , edisi III , BP. FKUI . Jakarta , 1996 : 216 - 30

23. Puleo PR, Guadagno PA, Roberts R, Scheel MV, Marion AJ, Churchill D, et all. *Early diagnosis of acute myocardial infarction based on assay for subform of creatine kinase-MB*. *Circulation*. 1990 ; 82 : 759-64.
24. Nurcahyo PM, Karim S, Karo-Karo S, Sadimin K . *Penilaian kemampuan pemeriksaan kadar myoglobin dalam darah dengan metode latex Aglutinasi pada infark miokard akut fase awal* . *J Kardiol Ina* . 1997; 12 : 87-96.
25. Rude RE, Poole WK , Muller JE, Turi Z, Rutherford J, Parker C , et all . *Electrocardiographic and clinical criteria for recognition of acute myocardial infarctin based on analysis of 3.697 patients*. *Am J Cardiol*. 1993;52: 936-42.
26. Goldman L, Weinberg M, Weisberg M, Olshen R, Cook EF , Sargent K et all . *A computer derived protocol to aid in the diagnosis of emergency room patients with acute chest pain* , *N Engl J Med* , 1982 ; 307 : 588 - 96 .
27. Zacharski LR , Elveback LR , Linman JW . *Leucocyte counts in healthy adults* . *Amer.J.Clin.Path*, 1971 ; 56 : 148 - 150
28. Baldy CM . *Sel darah putih* , In : *Patofisiologi , konsep klinik proses proses penyakit (translate)*. Price SA et all (Eds), EGC, Bandung , 1990 : 218 - 21 .
29. Pierr RV , Payne BA, Lee WK, Hyma BA, Melchert LM, Scheidt RM. *Comparison of four leukocyte differential methods with the National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS), reference methodd*. *Am J Clin Pathol* . 1987; 87:201-9.
30. Madiyono B , Moeslichan MZ , Budiman I , Purwanto SH . *Perkiraan besar sample* , dalam : *buku dasar dasar metodologi penelitian klinik* , Sastroasmoro (Eds) , Binarupa aksara , Jakarta , 1995 : 187 - 212.
31. Purwanto , Sugiri . *Limfositopeni relatif sebagai uji diagnosis tambah pada penderita dengan infark miokard akut* . Semarang . FK UNDIP, 1998:1-25.
Tesis

Formulir Persetujuan Setelah Mendapat Penjelasan
(INFORMED CONSENT)

Yang bertanda tangan di bawah ini , saya :

Nama :(L / P) . Umur : tahun .

Alamat :

Pekerjaan :

Hubungan keluarga : suami / isteri / anak / saudara kandung

Dengan ini menyatakan bahwa setelah mendapat keterangan secukupnya dan menyadari manfaat maupun risiko penelitian :

LEUKOSITOSIS SEBAGAI UJI DIAGNOSIS TAMBAH

PADA PENDERITA INFARK MIOKARD AKUT .

dengan sukarela menyetujui dan bersedia ikut serta dalam penelitian ini . Apabila suatu waktu, saya merasa dirugikan dalam bentuk apapun yang berkaitan dengan penelitian ini , saya berhak membatalkan persetujuan ini .

Semarang , 1999

Mengetahui :

Peserta

(dr.....)

(.....)