

Bleeding Predictor in ST-Elevation Myocardial Infarction Underwent Primary Percutaneous Coronary Intervention: The Indonesian (INA) Bleeding Risk Score

Wisnu A Widodo, Sunarya Soerianata, Andang H Joesoef, Ganesya M Harimurti

Background Acute myocardial infarction still become one of the leading mortality cause in the world. Among these patients, ST elevation myocardial infarction (STEMI) has the greatest mortality rate among other type of Myocardial Infarction. When a myocard infarct patient have bleeding events, mortality rate greatly increased. Up until now, there is no specific bleeding risk assessment tool to predict bleeding events in STEMI patient.

Methods A retrospective cohort study, done in National Cardiovascular Center Harapan Kita, Jakarta in STEMI patients underwent Primary Percutaneous Coronary Intervention (PPCI). Bleeding event was defined according to definition by Bleeding Academic Research Consortium (BARC) – European Society of Cardiology, 2011. Categories for data obtained was basic characteristics, clinical examinations, initial therapies, lab results, x-ray, PPCI procedures, and in hospital treatments. Statistical analysis was done using multivariate analysis using logistic regression method and then converted to a scoring system.

Results 579 samples fit the inclusion and exclusion criteria. Bleeding event occurred in 42 patients (7.3%). Indonesia bleeding score (Range 1-100) was created by assignment of variables that included in the final model according to their Odds Ratio (OR) values. Those variables are: female gender (OR 2.91, CI 1.23-6.91), Killip class 3 / 4 (OR 5.64, CI 2.27-14.03), Age \geq 62 y.o (OR 2.19, CI 1.00-4.83), White blood cell $>$ 12.000 (OR 2.12, CI 0.95-4.73), Creatinine $>$ 1.5 (OR 2.17, CI 0.95-4.96), Body Mass Index \geq 25 (OR 1.71, CI 0.83-3.51), Multiple coronary lesion (OR 1.95, CI 0.83-4.54), Femoral access (OR 2.33, CI 0.77-7.01), and TPM implantation (OR 3.21, CI 1.28-8.07). These variables was converted into two type of scoring system. The INA-1 contains all of the variables, and INA-2 minus variables related to interventional result and procedures.

Conclusion Indonesia bleeding score quantifies risk for in-hospital bleeding event in STEMI patients underwent PPCI, which enhances baseline risk assessment for STEMI care.

(J Kardiol Indones. 2013;34:220-30)

Keywords: Myocardial infarction, STEMI, primary PCI, bleeding, predictor, risk evaluation

Departement of Cardiology and
Vascular Medicine Medical Faculty
Universitas Indonesia National Cardiovascular Center, Jakarta

Sistem Skor Baru untuk Memprediksi Kejadian Perdarahan pada Pasien Infark Miokard Akut dengan Elevasi Segmen ST yang Dilakukan Intervensi Koroner Perkutan Primer

Wisnu A Widodo, Sunarya Soerianata, Andang H Joesoef, Ganesya M Harimurti

Latar Belakang. Kejadian perdarahan pada pasien Infark Miokard Akut (IMA) berkaitan dengan peningkatan mortalitas secara signifikan. Angka kejadian perdarahan ditemukan lebih tinggi pada populasi Infark Miokard Akut dengan Elevasi Segmen ST (IMA-EST) dibandingkan tipe lainnya. Hingga saat tulisan ini dibuat, belum ada satupun sistem skor yang dibuat khusus untuk populasi IMA-EST.

Metodologi. Studi retrospektif kohort yang dilakukan di Pusat Jantung Nasional Harapan Kita, Jakarta pada pasien IMA-EST yang menjalani intervensi koroner perkutan primer (IKPP). Kejadian perdarahan menggunakan definisi *Bleeding Academic Research Consortium* (BARC). Total 48 variabel dikumpulkan dan diuji. Data kemudian diolah dengan analisis multivariat menggunakan metode logistik regresi dan diubah menjadi suatu sistem skor.

Hasil. Sebanyak 579 sampel berhasil dikumpulkan, dengan 42 diantaranya mengalami perdarahan (7.3%). Variabel yang masuk ke dalam model akhir adalah: Jenis kelamin perempuan, kelas Killip 3 / 4, Umur ≥ 62 tahun, Leukosit >12.000 , Kreatinin >1.5 , IMT ≥ 25 , Lesi koroner multipel, Akses femoral, dan Pemasangan TPM. Uji diskriminasi dan kalibrasi dari model akhir menunjukkan hasil baik. Model alternatif dibuat dengan menghilangkan variabel yang berkaitan dengan hasil dan prosedur tindakan intervensif sehingga dapat digunakan untuk stratifikasi awal pre-IKPP.

Kesimpulan. Sistem skor baru merupakan suatu sistem prediksi kejadian perdarahan pada populasi khusus IMA-EST yang menjalani IKPP. Skor ini memiliki nilai kalibrasi dan diskriminasi yang baik sehingga diharapkan dapat membantu manajemen pasien IMA-EST.

(J Kardiol Indones. 2013;34:220-30)

Kata Kunci: Infark miokard, IMA-EST, IKPP, kejadian perdarahan, prediktor, evaluasi risiko

Alamat Korespondensi

dr. Wisnu A Widodo, SpJP, Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular FKUI, dan Pusat Jantung Nasional Harapan Kita, Jakarta.
E-mail: wishnu.aditya@gmail.com

Kemajuan pesat dalam meningkatkan tata-laksana pasien sindrom koroner akut (IMA) dengan terapi antitrombotik dan tindakan revaskularisasi telah berperan pada penurunan angka morbiditas dan mortalitas pada penyakit ini.¹ Strategi tatalaksana ini menyebabkan semakin banyaknya

komplikasi terkait pemberian obat antitrombotik dan tindakan intervensif, salah satu yang paling kerap muncul adalah kejadian perdarahan. Hasil analisa register IMA dalam skala besar secara konsisten menunjukkan bahwa pasien IMA yang mengalami kejadian perdarahan memiliki tingkat morbiditas dan mortalitas yang lebih tinggi secara signifikan.^{2,3}

Saat ini telah terdapat beberapa sistem skor yang untuk memprediksi kejadian perdarahan pada pasien IMA, yaitu Skor perdarahan CRUSADE untuk pasien IMA tanpa elevasi segmen ST dan sistem skor dari data studi ACUITY-HORIZONS yang melibatkan pasien IMA dengan dan tanpa elevasi segmen ST. Hingga saat tulisan ini dibuat, belum ada sistem skor untuk memprediksi kejadian perdarahan pada pasien IMA-EST.^{4,5}

Metodologi Penelitian

Populasi

Penelitian ini merupakan studi kohort retrospektif yang melibatkan pasien IMA-EST yang dilakukan tindakan IKPP. Subjek yang termasuk dalam populasi sampel adalah pasien Pusat Jantung Nasional Harapan Kita (PJNHNK) yang terdiagnosa sebagai IMA-EST dengan onset kurang dari 12 jam, menjalani IKPP, dan tidak dilakukan tindakan fibrinolitik sebelumnya. Pasien yang menjalani operasi CABG selama perawatan tidak dimasukkan sebagai subjek.

Definisi Operasional

Perdarahan didefinisikan sebagai kejadian klinis perdarahan disertai penurunan hemoglobin 3 g/dL atau lebih, dan atau dilakukan transfusi darah karena kejadian perdarahan. Definisi ini digunakan mengikuti definisi perdarahan tipe 3 dari Bleeding Academic Research Consortium (BARC) yang dipublikasi oleh *European Society of Cardiology* tahun 2011.⁶ Tidak termasuk dalam kategori perdarahan pada penelitian ini: perdarahan yang terjadi selama atau setelah tindakan operasi. Intervensi koroner perkutan primer didefinisikan sebagai tindakan intervensi koroner yang dilakukan pada pasien IMA-EST dengan onset kurang dari 12 jam. Nilai Indeks massa tubuh (IMT) dihitung dengan rumus berat badan (dalam kilogram) dibagi dengan pangkat dua dari tinggi badan (dalam meter). Henti jantung didefinisikan sebagai kejadian

ventrikular takikardi tanpa nadi atau ventrikular fibrilasi mulai dari onset nyeri dada hingga selesai tindakan intervensi perkutan.

Karakteristik dasar

Sebanyak 579 sampel berhasil dikumpulkan, dengan 42 diantaranya mengalami perdarahan (7.3%). Nilai median umur pasien pada penelitian ini adalah 55 tahun dengan mayoritas berjenis kelamin laki-laki (86%). Diabetes dialami oleh 41.3% pasien, dan hipertensi oleh 57.7% pasien. Nilai median onset IMA-EST adalah 5.5 jam dengan gambaran klinis kelas Killip 1. Loading Gp2b3a sebelum tindakan diberikan pada 73.1% pasien. 90.2% pasien dipasang stent pada prosedur IKPP, dan 70.3% dari seluruh tindakan menggunakan akses femoral. Hasil angiografi menunjukkan 60.8% pasien memiliki lebih dari satu lesi koroner (*multivessel disease*). TPM dipasang pada 6.9% dari keseluruhan pasien, dan selama perawatan maintenance heparin diberikan pada 41.3% pasien. (Tabel 1).

Hasil

Analisis Statistik

Uji statistik dilakukan dengan melakukan komparasi proporsi dari data yang telah dikumpulkan. Data kontinyu ditampilkan sebagai median dan nilai persentil (25, 75). Sedangkan data kategorik ditampilkan sebagai persentase. Selanjutnya dilakukan analisis bivariat antar variabel-variabel prediktor dengan kejadian perdarahan. Nilai *Odds Ratio* (OR) dan interval kepercayaan menjadi pertimbangan dalam penentuan faktor akan masuknya faktor ke dalam model. Variabel yang memiliki interval kepercayaan minimum mendekati 1 dan cenderung positif dimasukkan ke dalam analisis multivariat. Variabel umum utama yang diperkirakan berhubungan dengan kejadian perdarahan (berdasarkan penelitian sebelumnya) dimasukkan terlebih dahulu, kemudian selanjutnya berurutan sesuai kerangka konsep yang sudah dibuat. Variabel yang saling berinteraksi atau tidak memberikan perubahan signifikan akan disingkirkan dari model. Hal ini dilakukan hingga mendapatkan model yang memberikan rasio *likelihood* yang paling baik (*Maximum likelihood*). Setelah melakukan

analisis multivariat, didapatkan model akhir yang mempunyai likelihood paling baik, dan model alternatif yang menghilangkan variabel hasil dan tindakan intervensi perkutan sehingga dapat diterapkan pada pusat pelayanan kesehatan yang tidak memiliki fasilitas intervensi koroner.

Model akhir (MODEL-1) dan model alternatif (MODEL-2)

Variabel yang masuk ke dalam model akhir (MODEL-1) adalah jenis kelamin perempuan (OR 2.91, CI 1.23-6.91), kelas Killip 3 / 4 (OR 5.64, CI 2.27-14.03),

Tabel 1. Karakteristik dasar berdasarkan kejadian perdarahan

Variabel	Seluruh sampel n=579	Tidak perdarahan n=537 (92.7%)	Perdarahan n=42 (7.3%)
Karakteristik dasar			
Usia, tahun	55.0 (50.0, 61.0)	55.0 (50.0, 61.0)	58.5 (53.0, 69.0)
Jenis kelamin perempuan, %	14.0	12.9	28.6
IMT, kg/m ²	24.5 (22.9, 26.9)	24.4 (22.7, 26.9)	25.3 (23.4, 27.1)
Diabetes, %	41.3	42.3	31.0
Hipertensi, %	57.7	57.6	57.1
Dislipidemia, %	85.0	84.9	85.7
Riwayat stroke, %	6.0	5.7	9.5
Riwayat gastritis, %	18.8	18.3	28.6
Pemeriksaan awal			
Tekanan darah Sistolik, mmHg	130.0 (113.0, 148.0)	130.0 (114.0, 149.0)	117.0 (94.0, 134.0)
Frekuensi nadi, /menit	75.0 (64.0, 91.0)	75.0 (64.0, 91.0)	81.5 (62.0, 103.0)
CTR >58%, %	13.1	12.5	14.3
Hemoglobin	14.5 (13.4, 15.5)	14.5 (13.4, 15.5)	14.5 (13.3, 15.4)
Leukosit, /mCL	12510 (10400, 15080)	12320 (10325, 14910)	14340 (12692, 16285)
Kreatinin, mg/dL	1.0 (0.9, 1.3)	1.0 (0.85, 1.29)	1.3 (0.95, 1.72)
Gula darah sewaktu, mg/dL	149.0 (125.0, 211.0)	148.0 (125.0, 211.0)	155.0 (129.0, 234.0)
Onset STEMI	5.5 (4.0, 7.5)	5.5 (4.0, 7.5)	5 (3.9, 7.0)
Skor TIMI	4.0 (3.0, 5.0)	4.0 (3.0, 5.0)	5.0 (3.0, 7.0)
Kelas KILLIP 1 dan 2, %	93.4	95.0	69.0
Kelas KILLIP 3 dan 4, %	6.6	5.0	31.0
Henti jantung, %	4.0	3.5	19.5
Terapi awal			
Loading Aspilet, %	97.8	98.0	95.2
Loading Clopidogrel, %	96.7	96.7	97.6
Loading Ticagrelor, %	1.6	1.5	2.4
Loading Gp2b3a sebelum IKPP, %	73.1	72.3	85.7
Prosedur IKPP			
Dipasang stent, %	90.2	90.8	81.0
Total bolus heparin, IU	6000 (5000-7000)	6000 (5000, 7000)	5500 (5000, 7000)
Multivessel disease, %	60.8	60.1	78.6
Akses femoral, %	70.3	69.2	88.1
Pindah puncture site, %	11.1	11.4	7.1
Gp2b3a Intrakoroner, %	9.2	8.7	14.3
Pemasangan TPM, %	6.9	5.5	26.2
Selama perawatan			
Diberikan maintenance Heparin, %	41.3	40.0	61.9
Meninggal, %	1.6	0.6	14.3

Tabel 2. Hasil analisis bivariat

	Perdarahan				<i>p</i>	OR	Interval Kepercayaan 95%	
	Tidak		Ya				Minimum	Maksimum
	n	%	n	%				
Jenis Kelamin								
Laki-laki	468	94.0	30	6.0	0.005	2.71	1.33	5.55
Perempuan	69	85.2	12	14.8				
Kelas Killip								
1 atau 2	512	94.6	29	5.4	<0.001	9.18	4.26	19.78
3 atau 4	25	65.8	13	34.2				
Umur								
<62 tahun	409	94.5	24	5.5	0.006	2.42	1.27	4.59
≥62 tahun	127	87.6	18	12.4				
Leukosit								
≤12.000 /mCL	244	96.1	10	3.9	0.006	2.68	1.29	5.57
> 12.000 /mCL	291	90.1	32	9.9				
Kreatinin								
≤1.5	476	94.1	30	5.9	0.001	3.12	1.52	6.42
>1.5	61	83.6	12	16.4				
IMT								
<25	288	94.4	17	5.6	0.085	1.75	0.92	3.34
≥25	232	90.6	24	9.4				
Lesi koroner								
Tunggal	215	96.0	9	4.0	0.017	2.46	1.15	5.24
Multipel	321	90.7	33	9.3				
Akses arteri femoral								
Tidak	158	96.9	5	3.1	0.013	3.16	1.22	8.19
Ya	370	90.9	37	9.1				
Pemasangan TPM								
Tidak	506	94.2	31	5.8	<0.001	6.19	2.83	13.55
Ya	29	72.5	11	27.5				
Riwayat stroke								
Tidak	506	93.0	38	7.0	0.309	1.72	0.58	5.12
Ya	31	88.6	4	11.4				
Riwayat gastritis								
Tidak	434	93.7	29	6.3	0.084	1.85	0.91	3.76
Ya	97	89.0	12	11.0				
Frekuensi nadi								
≤100 x/mt	466	94.0	30	6.0	0.006	2.63	1.29	5.36
> 100 x/mt	71	85.5	12	14.5				
CTR>58%								
Tidak	460	93.1	34	6.9	0.748	1.16	0.47	2.86
Ya	70	92.1	6	7.9				
Gula darah sewaktu								
≤200 mg/dL	380	92.9	29	7.1	0.074	1.10	0.56	2.17
> 200 mg/dL	155	92.3	13	7.7				
Henti jantung								
Tidak	518	93.2	38	6.8	0.077	2.87	0.93	8.86
Ya	19	82.6	4	17.4				
Intrakoronar Gp2b3a								
Tidak	486	93.1	36	6.9	0.262	1.72	0.69	4.30
Ya	47	88.7	6	11.3				
Maintenance heparin								
Tidak	322	95.3	16	4.7	0.005	2.46	1.29	4.69
Ya	213	89.1	26	10.9				

Umur ≥ 62 tahun (OR 2.19, CI 1.00-4.83), Leukosit >12.000 (OR 2.12, CI 0.95-4.73), Kreatinin >1.5 (OR 2.17, CI 0.95-4.96), IMT ≥ 25 (OR 1.71, CI 0.83-3.51), Lesi koroner multipel (OR 1.95, CI 0.83-4.54), Akses femoral (OR 2.33, CI 0.77-7.01), dan Pemasangan TPM (OR 3.21, CI 1.28-8.07). Pada model alternatif (MODEL-2), parameter intervensi koroner (Lesi koroner multipel, akses femoral, dan pemasangan TPM) dihilangkan. Uji kalibrasi yang dilakukan dengan metode Hosmer dan Lomeshow pada kedua model menunjukkan bahwa model terkalibrasi dengan baik (nilai $p > 0.05$). Begitupun juga uji

diskriminasi yang dilakukan dengan analisa *Receiver Operating Characteristic* (ROC) menunjukkan nilai AUC lebih dari 0.8 (kemampuan diskriminasi kuat).

Pembobotan setiap variabel didasarkan pada nilai odds ratio dengan skor maksimum 100. Setelah dilakukan pembulatan dan pembobotan pada setiap variabel didapatkan sistem skor seperti yang tertera pada tabel 4.

Dari hasil analisis logistik regresi sistem skor didapatkan persamaan regresi untuk masing-masing model. Untuk model akhir (MODEL-1) $y = -5.318 + (0.080 \times \text{total skor})$, dan untuk model alternatif

Tabel 3. Model akhir (MODEL-1) dan model alternatif (MODEL-2)

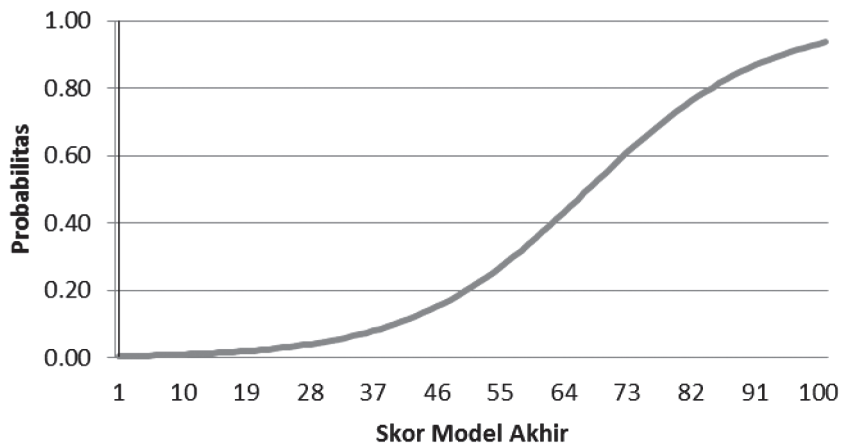
Model akhir (MODEL-1)	Odds Ratio	Nilai P	Interval Kepercayaan 95%	
			Minimum	Maksimum
Jenis kelamin perempuan	2.91	0.015	1.23	6.91
Killip 3/4	5.64	0.000	2.27	14.03
Umur ≥ 62 tahun	2.19	0.051	1.00	4.83
Leukosit >12.000	2.12	0.066	0.95	4.73
Kreatinin >1.5	2.17	0.067	0.95	4.96
IMT ≥ 25	1.71	0.147	0.83	3.51
Lesi koroner multipel	1.95	0.123	0.83	4.54
Akses femoral	2.33	0.132	0.77	7.01
Dipasang TPM	3.21	0.013	1.28	8.07

Model alternatif (MODEL-2)	Odds Ratio	Nilai P	Interval Kepercayaan 95%	
			Minimum	Maksimum
Jenis kelamin perempuan	2.87	0.013	1.25	6.58
Killip 3 / 4	7.74	0.000	3.24	18.49
Umur ≥ 62 tahun	2.60	0.013	1.22	5.55
Leukosit >12.000	2.34	0.033	1.07	5.11
Kreatinin >1.5	2.51	0.025	1.12	5.60
IMT ≥ 25	1.96	0.060	0.97	3.96

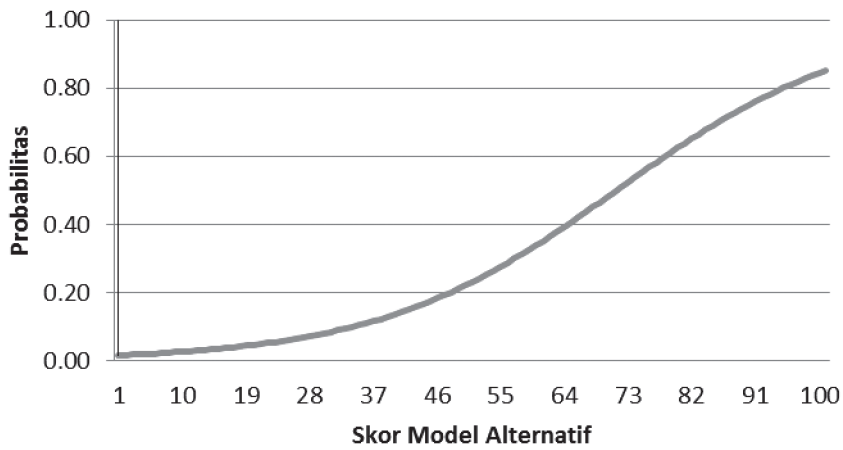
Tabel 4. Skor untuk model akhir (MODEL-1) dan model alternatif (MODEL-2)

Variabel	Skor
Jenis Kelamin Perempuan	12
Umur ≥ 62 tahun	8
IMT ≥ 25	8
Kelas Killip 3 atau 4	25
Jumlah leukosit > 12.000	8
Nilai kreatinin > 1.5	8
Akses Femoral	10
Lesi koroner Multipel	8
Pemasangan TPM	13
TOTAL	100

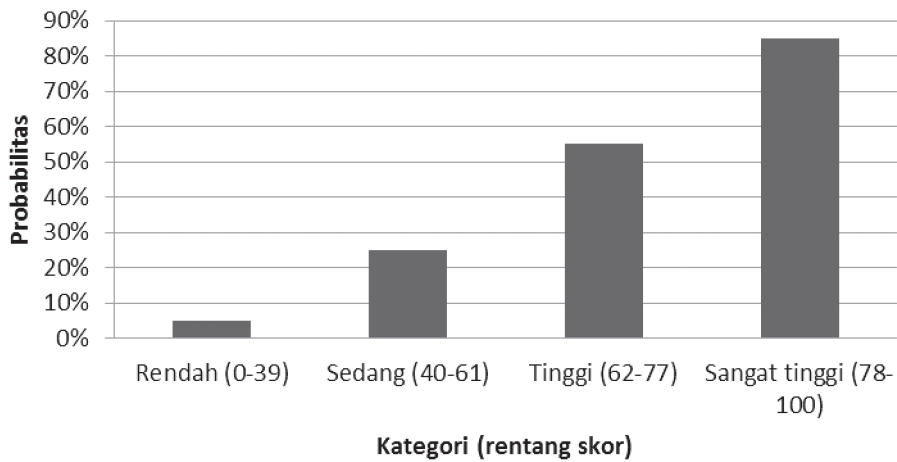
Variabel	Skor
Jenis Kelamin Perempuan	14
Umur ≥ 62 tahun	12
IMT ≥ 25	10
Kelas Killip 3 atau 4	40
Jumlah leukosit > 12.000	12
Nilai kreatinin > 1.5	12
TOTAL	100



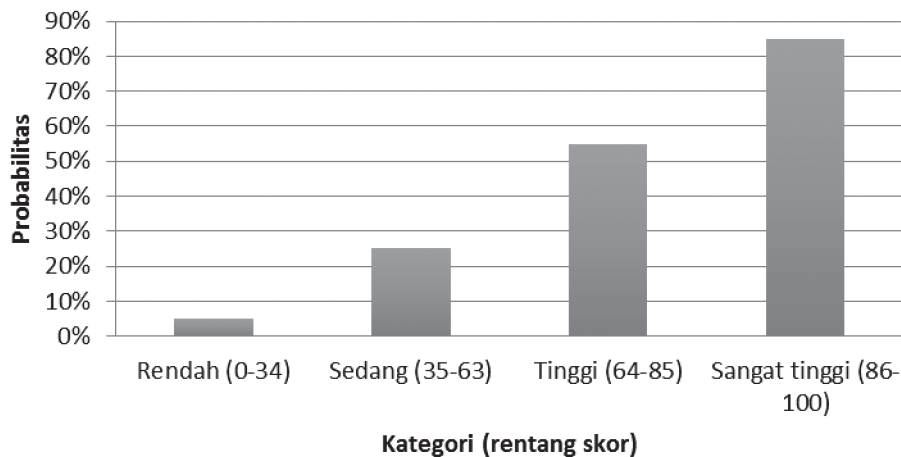
Gambar 1. Grafik probabilitas model akhir (MODEL-1)



Gambar 2. Grafik probabilitas model alternatif (MODEL-2)



Gambar 3. Kategori skor dan probabilitas dari model akhir (MODEL-1)



Gambar 4. Kategori skor dan probabilitas dari model alternatif (MODEL-2)

(MODEL-2) $y = -4.152 + (0.059 \times \text{total skor})$. Nilai probabilitas dihitung dengan menggunakan persamaan $p = 1 / (1 + \exp(-y))$. Selanjutnya nilai probabilitas ini diplot ke dalam grafik probabilitas-skor (gambar 1 dan 2).

Selanjutnya dibuat kategori dari skor untuk memudahkan interpretasi klinis. Nilai skor MODEL-1 0-39 memiliki probabilitas 0-10% dan dikategorikan sebagai kategori rendah, skor 40-61 memiliki probabilitas 11-40% disebut sebagai kategori sedang, skor 62-77 memiliki probabilitas 41-70% disebut sebagai kategori tinggi, dan skor 78-100 memiliki probabilitas 71-94% disebut sebagai kategori

sangat tinggi. Sedangkan pembagian untuk model alternatif MODEL-2 adalah 0-34 dikategorikan sebagai kategori rendah, skor 35-63 sebagai kategori sedang, skor 64-85 sebagai kategori tinggi, dan skor 78-100 sebagai kategori sangat tinggi.

Pembahasan

Dari hasil pengambilan data retrospektif 579 pasien, kami mengidentifikasi 9 faktor yang berkaitan dengan kejadian perdarahan pada pasien IMA-EST yang dilakukan IKPP, yaitu: Jenis kelamin perempuan,

Tabel 5 Perbandingan komponen dan nilai AUC dari skor baru dan pendahulu

	CRUSADE (2009)	ACUITY-HORIZONS (2010)	ACTION-GWTG (2011)	Sistem Skor Baru (2013)
Tipe SKA	IMA-NSTE	IMA-NSTE IMA-EST	IMA-NSTE IMA-EST	IMA-EST
Variabel model	Perempuan Diabetes Bersihan kreatinin Penyakit vaskular Hematokrit <36% Gagal jantung Frekuensi nadi Sistolik < 110 mmHg Diastolik > 180 mmHg	Perempuan Umur Kreatinin Leukosit Anemia Presentasi klinis Antitrombotik	Perempuan Umur Berat badan Penggunaan warfarin Diabetes Penyakit vaskular Hemoglobin Kreatinin Gagal jantung / syok Frekuensi nadi Tekanan darah sistolik Perubahan EKG	Perempuan Umur IMT Kelas Killip Kreatinin Leukosit Akses femoral Lesi koroner multipel TPM
<i>C-statistic</i>	0.71	0.74	0.73	0.84

umur ≥ 62 tahun, IMT ≥ 25 , kelas Killip 3/4, jumlah leukosit >12.000 , nilai kreatinin >1.5 , lesi koroner multipel, akses femoral, dan pemasangan TPM. Faktor-faktor ini terdiri dari kategori klinis, laboratoris, dan tindakan intervensif. Sejalan dengan penemuan ini, teori yang banyak dianut juga menyatakan bahwa kejadian perdarahan dipengaruhi berbagai macam faktor (multifaktorial).^{3, 4, 5}

Faktor-faktor kategori klinis dan laboratoris yang berhasil teridentifikasi pada penelitian ini konsisten dengan yang ditemukan dari penelitian-penelitian pendahulu. Jenis kelamin, umur, berat badan, tanda gagal jantung, nilai leukosit, dan bersihan kreatinin juga telah diidentifikasi oleh Moscucci (2003), Subherwal (2009), dan Mehran (2011).^{3, 4, 7} Hal yang baru pada penelitian ini adalah dimasukkannya variabel hasil dan tindakan intervensi perkutan.

Hal yang unik mengenai sistem skor ini adalah diperhitungkannya faktor-faktor yang berhubungan dengan prosedur intervensi perkutan. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa akses femoral, pemasangan TPM, dan hasil angiografi merupakan faktor yang perlu diperhitungkan. Akses femoral dan pemasangan TPM memiliki bobot yang cukup tinggi, dan hal ini memperlihatkan bahwa cedera iatrogenik pada pembuluh arteri berkaitan dengan meningkatkan kejadian perdarahan. Hal ini sejalan dengan yang dikemukakan oleh Barthelemy (2010) dan Klutstein (2013) bahwa pemilihan akses femoral berkaitan dengan angka kejadian perdarahan yang lebih tinggi pada pasien IMA-EST yang dilakukan IKPP.^{8, 9}

Salah satu kesulitan dalam komparasi kejadian perdarahan antar studi adalah tidak seragamnya definisi perdarahan yang digunakan pada berbagai studi. Untuk menjembatani hal ini, pada tahun 2011 *European Society of Cardiology* melalui *Bleeding Academic Research Consortium* membuat definisi perdarahan BARC yang diformulasikan menggunakan komponen penilaian klinis, laboratoris, dan pemberian transfusi.⁶ Di masa depan, diharapkan semua studi SKA menerapkan definisi perdarahan ini, sehingga definisi perdarahan menjadi seragam pada semua studi SKA. Sejalan pengetahuan penulis, hingga saat ini belum ada sistem prediksi yang menggunakan definisi tersebut, sehingga kami mencoba mengembangkan sistem prediksi dengan menggunakan definisi perdarahan BARC.

Dalam seleksi sampel, dilakukan eksklusi pada pasien IMA-EST yang telah atau memiliki riwayat dilakukan fibrinolitik. Hal ini dilakukan karena terapi

tersebut sudah terbukti sangat meningkatkan kejadian perdarahan, dan strategi penatalaksanaan pasien yang mendapat terapi tersebut pun berbeda.^{10, 11}

Selanjutnya kami mengembangkan sistem prediksi dari faktor-faktor yang telah teridentifikasi tersebut untuk aplikasi klinis dengan menggunakan metode skor. Hal ini dilakukan karena sejauh pengetahuan penulis dan hingga saat tulisan ini dibuat, sistem prediksi perdarahan yang telah dikembangkan untuk SKA belum ada yang mewakili populasi IMA-EST secara khusus, sehingga masih ada keraguan dalam penerapan klinisnya.¹² Sistem skor CRUSADE dibuat untuk populasi IMA-NEST, sedangkan sistem skor ACUITY-HORIZONS dan sistem skor ACTION dibuat untuk populasi IMA-NEST dan IMA-EST.^{4, 5}

Analisa *C-Statistic* dari sistem skor baru yang dikembangkan memberikan hasil yang baik saat diaplikasikan pada populasi aslinya. Nilai AUC 0.84 menunjukkan sistem memiliki nilai kalibrasi yang baik, bahkan secara teoritis lebih baik dari sistem prediksi kejadian perdarahan sebelumnya yang memiliki nilai AUC maksimal 0.74 (tabel 5).¹² Namun hal ini masih harus dibuktikan kembali saat dilakukan validasi.

Jika melihat nilai pembobotan tiap komponen (yang didasarkan oleh nilai OR) pada sistem skor baru ini, pembobotan tertinggi ada pada variabel kelas Killip. Kesimpulan yang bisa diambil dari hal ini adalah semakin berat dampak klinis (*insult*) yang dialami pasien, semakin tinggi kemungkinan terjadinya perdarahan. Di sisi lain, Rao (2006) mengungkapkan hal senada dari sisi yang berbeda, bahwa perdarahan akan memiliki dampak klinis yang besar, sehingga kemungkinan kedua aspek ini memang saling mempengaruhi dan berinteraksi kuat.¹³

Analisis subgrup menunjukkan bahwa pasien yang mengalami perdarahan memiliki proporsi terapi *maintenance* heparin yang lebih tinggi (40.0% grup non perdarahan *vs* 61.9% perdarahan), dan sebagian besar diantaranya menggunakan jenis UFH (6.1% non perdarahan *vs* 33.3% perdarahan). Hal ini sejalan dengan kesimpulan dari penelitian besar FINESSE, ATOLL, dan OASIS 5 bahwa pemberian heparin jenis *Low-Molecular Weight* berkaitan dengan kejadian perdarahan yang lebih rendah.¹⁴ Pemberian antiplatelet Gp2b3a lanjutan juga menunjukkan kecenderungan terhadap terjadinya perdarahan (7.7% non perdarahan *vs* 14.3% perdarahan), sejalan dengan yang disampaikan oleh Giugliano (2009).¹⁵ Namun faktor ini tidak dapat dimasukkan ke dalam model

akhir, karena pemberian UFH berinteraksi kuat dengan kelas Killip dan nilai kreatinin.

Patofisiologi kejadian perdarahan pada pasien SKA merupakan hal yang belum banyak dipelajari. Hingga tulisan ini dibuat, belum pernah dilakukan suatu penelitian khusus untuk menjawab pertanyaan bagaimana mekanisme komponen-komponen yang sudah teridentifikasi menimbulkan kejadian perdarahan, dan tampaknya penyebabnya multifaktorial.^{16,17,18}

Pengembangan model sistem prediksi kami lakukan untuk mempermudah aplikasi klinis. Dua model sistem skor dibuat melalui langkah-langkah statistik yang sudah dijelaskan pada bagian hasil. Sistem skor model 1 merupakan sistem skor yang memiliki komponen penilaian klinis, laboratoris, dan intervensif, sehingga idealnya diterapkan pada ruang perawatan intensif setelah dilakukan tindakan IKPP. Model 2 menghapus komponen intervensif, sehingga dapat digunakan untuk stratifikasi awal sebelum tindakan IKPP. Kedua metode ini memiliki nilai kalibrasi yang baik (AUC >0.8).

Kesimpulan

Skor perdarahan baru (MODEL-1) tersusun dari 9 komponen klinis, laboratoris, dan tindakan intervensif yang digabungkan menjadi satu sistem skor dan dapat memprediksi kejadian perdarahan pada pasien IMA-EST. Sedangkan skor perdarahan baru alternatif (MODEL-2) menghilangkan komponen hasil dan prosedur invasif sehingga dapat diterapkan pada pusat pelayanan kesehatan tanpa fasilitas intervensi kardiak. Diharapkan sistem skor ini mampu membantu tatalaksana pasien IMA-EST dan mengurangi angka kejadian perdarahan.

Daftar Pustaka

1. Stone GW, Ware JH, Bertrand ME, et al. Antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndromes undergoing early invasive management: one-year results from the ACUITY trial. *JAMA* 2007;298:2497-506.
2. Gitt AK, Towae F, Zahn R, et al. Major Bleeding Complications in Patients with Stemi Account for a Doubling in Hospital Mortality in Clinical Practice: Lessons from the Euro Heart Survey ACS Registry. *Journal of the American College of Cardiology* 2010;55:A101.E945-A101.E945.
3. Moscucci M. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *European Heart Journal* 2003;24:1815-23.
4. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al. Baseline Risk of Major Bleeding in Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: The CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) Bleeding Score. *Circulation* 2009;119:1873-82.
5. Mathews R, Peterson ED, Chen AY, et al. In-hospital major bleeding during ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction care: derivation and validation of a model from the ACTION Registry(R)-GWTG. *Am J Cardiol* 2011;107:1136-43.
6. Steg PG, Huber K, Andreotti F, et al. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2011;32:1854-64.
7. Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, et al. A Risk Score to Predict Bleeding in Patients With Acute Coronary Syndromes. *Journal of the American College of Cardiology* 2010;55:2556-66.
8. Barthelemy O JS, Anne Bellemain-Appaix, F. Beygui, J.P. Collet. Incidence, type and prognostic impact of bleeding complications with radial primary PCI of STEMI: The Pitié-Salpêtrière experience. *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements* 2010;2:6.
9. Klutstein MW, Westerhout CM, Armstrong PW, et al. Radial versus femoral access, bleeding and ischemic events in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome managed with an invasive strategy. *Am Heart J* 2013;165:583-90 e1.
10. Steinhubl SR, Kastrati A, Berger PB. Variation in the definitions of bleeding in clinical trials of patients with acute coronary syndromes and undergoing percutaneous coronary interventions and its impact on the apparent safety of antithrombotic drugs. *Am Heart J* 2007;154:3-11.
11. Verheugt FW, Steinhubl SR, Hamon M, et al. Incidence, prognostic impact, and influence of antithrombotic therapy on access and nonaccess site bleeding in percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4:191-7.
12. X Flores-Ríos DC-M, J Rodríguez-Garrido, M García-Guimaraes, P Gargallo-Fernández, P Piñón-Esteban. Comparison of the performance of the CRUSADE, ACUITY-HORIZONS, and ACTION bleeding risk scores in STEMI undergoing primary PCI: insights from a cohort of 1391 patients *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care* 2013;2:19-26.
13. Rao SV, O'Grady K, Pieper KS, et al. A comparison of the clinical impact of bleeding measured by two different classifications among patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll*

- Cardiol 2006;47:809-16
14. White HD. The ATOLL trial of enoxaparin in primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2010;31:2826-7.
 15. Giugliano RP, White JA, Bode C, et al. Early versus delayed, provisional eptifibatide in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;360:2176-90.
 16. Lardizabal JA, Joshi BK, Ambrose JA. The balance between anti-ischemic efficacy and bleeding risk of antithrombotic therapy in percutaneous coronary intervention: a Yin-Yang paradigm. *J Invasive Cardiol* 2010;22:284-92.
 17. Alexander KP, Chen AY, Newby LK, et al. Sex differences in major bleeding with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: results from the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) initiative. *Circulation* 2006;114:1380-7.
 18. Mehran R, Pocock S, Nikolsky E, et al. Impact of bleeding on mortality after percutaneous coronary intervention results from a patient-level pooled analysis of the REPLACE-2 (randomized evaluation of PCI linking angiomax to reduced clinical events), ACUITY (acute catheterization and urgent intervention triage strategy), and HORIZONS-AMI (harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction) trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4:654-64.