

Uji Validasi *Simple Risk Index* dan *Evaluation of Methods and Management of Acute Coronary Events* dalam Memprediksi Mortalitas Pasien Sindrom Koroner Akut di *Intensive Coronary Care Unit* Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo

Validity of Simple Risk Index and Evaluation of Methods and Management of Acute Coronary Events to Predict Mortality in Acute Coronary Syndrome Patients in Intensive Coronary Care Unit Cipto Mangunkusumo Hospital

Rahmah Safitri Meutia¹, Sally Aman Nasution², Lukman H Makmun², Esthika Dewiasty³

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

²Divisi Kardiologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

³Unit Epidemiologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Korespondensi:

Sally Aman Nasution. Divisi Kardiologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS dr. Cipto Mangunkusumo. Jln. Pangeran Diponegoro 71, Jakarta 10430, Indonesia. email: sanasution@yahoo.com

ABSTRAK

Pendahuluan. Stratifikasi risiko merupakan komponen penting dalam tata laksana menyeluruh pasien sindrom koroner akut (SKA) untuk menghindari tindakan yang berlebihan pada pasien dengan risiko rendah, dan sebaliknya. *Simple Risk Index* (SRI) dan *Evaluation of Methods and Management of Acute Coronary Events* (EMMACE) telah divalidasi sebelumnya, namun uji validasi yang mengevaluasi performa skor SRI dan EMMACE di Indonesia dengan karakteristik pasien yang dapat berbeda dari negara lain belum dilakukan. Penelitian ini dilakukan untuk mengevaluasi performa skor SRI dan EMMACE memprediksi mortalitas 30 hari pasien SKA.

Metode. Studi kohort retrospektif dilakukan dengan menggunakan data rekam medis pasien SKA yang dirawat di *Intensive Coronary Care Unit* Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (ICCU RSCM) tahun 2003-2010. Pengambilan sampel dilakukan dengan metode konsekutif. Analisis data dilakukan dengan menggunakan program SPSS for Windows versi 17. Performa diskriminasi dinyatakan dengan nilai *area under the receiver-operator curve* (AUC) dan performa kalibrasi dinyatakan dengan plot kalibrasi dan uji Hosmer Lemeshow.

Hasil. Didapatkan total subjek sebanyak 922 pasien yang terdiri dari 453 pasien STEMI, 234 pasien NSTEMI, dan 235 pasien UAP yang dirawat di ICCU RSCM pada tahun 2003-2010. Skor SRI untuk STEMI memberikan performa diskriminasi dan performa kalibrasi yang baik dengan nilai AUC sebesar 0,92 dan plot kalibrasi (R^2)= 0,98 dengan hasil uji Hosmer Lemeshow mendapatkan nilai $p=0,01$. Skor SRI pada pasien SKA secara keseluruhan juga memberikan performa diskriminasi dan kalibrasi yang baik. Performa diskriminasi skor SRI pada pasien SKA mencapai nilai AUC sebesar 0,87 dan performa kalibrasi menunjukkan nilai $R^2= 0,99$ dengan nilai p pada uji Hosmer Lemeshow sebesar 0,52. Sementara itu, skor EMMACE pada pasien SKA memberikan performa diskriminasi yang baik (AUC= 0,87), namun performa kalibrasi tidak sebaik skor SRI ($R^2= 0,54$; nilai $p= 0,52$).

Simpulan. Skor SRI memiliki performa diskriminasi dan kalibrasi yang baik pada STEMI maupun SKA secara keseluruhan dalam memprediksi mortalitas pasien yang dirawat di ICCU RSCM. Skor EMMACE memiliki performa diskriminasi yang baik, namun performa kalibrasinya kurang baik.

Kata Kunci: EMMACE, mortalitas, SKA, skor, SRI, validasi

ABSTRACT

Introduction. Risk stratification is an important part in the management of patients with an Acute Coronary Syndrome (ACS) to avoid overtreatment or undertreatment. Although Simple Risk Index (SRI) and Evaluation of Methods and Management of Acute Coronary Events (EMMACE) have been validated in other countries, no study of its applicability has been performed in Indonesia with different patients' characteristics. This study aims to obtain the calibration and discrimination performance of SRI and EMMACE to predict 30 days mortality in ACS patients in ICCU of Cipto Mangunkusumo Hospital.

Methods. A retrospective cohort study with consecutive sampling was conducted in ACS patients hospitalized in the ICCU Cipto Mangunkusumo hospital between the period of 2003 up to 2010. Data analyzed performed by SPSS program for Windows Version 17. The discrimination performance was explained using a value of area under the receiver-operator curve (AUC) while calibration performance was evaluated using Hosmer Lemeshow and plot calibration.

Results. A total of 922 patients were included in this study consisted of 453 STEMI patients, 234 NSTEMI patients and 235 UAP patients. Simple Risk Index (SRI) score for STEMI had presentable discrimination and calibration performance (AUC= 0,92; $R^2= 0,98$; and p value= 0,01). Simple Risk Index (SRI) score for overall ACS also showed sufficient performance and calibration discrimination (AUC= 0,87; $R^2= 0,99$; and p value= 0,52). Meanwhile, EMMACE score in ACS patients showed satisfactory performance discrimination (AUC= 0,87), but the calibration performance was not as satisfactory as the SRI score with the calibration plot ($R^2= 0,54$ (p value= 0,52)).

Conclusions. Simple Risk Index (SRI) score shows a satisfactory discrimination and calibration performance both in STEMI and overall ACS patients in predicting mortality of ACS patients in ICCU Cipto Mangunkusumo Hospital. Evaluation of Methods and Management of Acute Coronary Events (EMMACE) score, nonetheless, displays sufficient discrimination performance, but poor performance of calibration.

Keywords: ACS, EMMACE, mortality, score, SRI, validation

PENDAHULUAN

Angka mortalitas dan terjadinya re-infark yang tinggi pada Sindrom Koroner Akut (SKA) menjadikan penyakit ini sebagai salah satu masalah kesehatan yang cukup besar di berbagai negara, termasuk Indonesia.¹⁻³ Telah dilaporkan bahwa terjadi peningkatan kasus SKA di *Intensive Coronary Care Unit* (ICCU) Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM) Jakarta dari 683 kasus pada tahun 2001-2005 menjadi 1.092 kasus pada tahun 2007 dengan angka kematian mencapai 12%.⁴ Selain itu, pasien dengan SKA memiliki kecenderungan untuk mengalami kembali serangan SKA dalam satu tahun pertama. Hal ini tentu akan menambah beban ekonomi untuk penatalaksanaan SKA. Selain itu, pasien SKA memiliki risiko kematian dan serangan jantung fatal yang meningkat. Sehingga, klinisi harus dapat menentukan apakah pasien tersebut membutuhkan terapi yang lebih agresif dengan biaya yang cukup tinggi, atau cukup diberikan tata laksana secara konservatif. Berkenaan dengan hal ini, dibutuhkan stratifikasi risiko dengan menggunakan skor prognostik terhadap pasien SKA untuk menilai prognosis tiap pasien, sehingga didapatkan tata laksana yang lebih akurat.

Telah dikenal beberapa skor prognostik yang digunakan untuk memprediksi timbulnya mortalitas pada SKA. Beberapa skor tersebut antara lain adalah *Simple Risk Index* (SRI), *The Evaluation of the Methods and Management of Acute Coronary Events* (EMMACE), dan sebagainya. Sebagian besar skor tersebut membutuhkan data klinik yang harus dikumpulkan di rumah sakit saat pasien sudah dalam perawatan.⁵

Berdasarkan analisis sejumlah uji klinis dan studi registri, disebutkan bahwa variabel usia, tekanan darah sistolik, dan frekuensi denyut jantung secara konsisten menjadi variabel independen prognostik yang kuat.⁶ Usia dan frekuensi denyut jantung berbanding lurus dengan risiko mortalitas, sedangkan tekanan darah sistolik berbanding terbalik dengan risiko mortalitas.⁵ *Simple Risk Index* (SRI) dan EMMACE, kedua skor prognostik ini menggunakan ketiga variabel tersebut. Variabel tersebut dinilai sederhana, sehingga skor prognostik tersebut dapat diaplikasikan pada saat pasien belum mencapai rumah sakit.⁵

Untuk membuktikan bahwa suatu model prognostik memiliki manfaat yang baik, dibutuhkan bukti yang menunjukkan bahwa model prognostik tersebut dapat digunakan pada kelompok pasien lainnya.⁷ Selain itu, dibutuhkan pula evaluasi performa dari suatu model prognostik pada kelompok pasien yang lain, dengan menggunakan uji validasi. Namun demikian, sampai saat ini studi tentang validasi skor risiko SRI dan EMMACE pada SKA masih terbatas di Indonesia. Sebagian besar studi dilakukan di negara-negara barat dengan karakteristik pasien yang berbeda dibandingkan pasien di Indonesia. Padahal, karakteristik pasien akan memengaruhi prognosis pasien.⁴ Oleh sebab itu, penelitian mengenai validasi skor SRI-EMMACE dalam memprediksi mortalitas pasien SKA di Indonesia, khususnya di ICCU RSCM sangat diperlukan. Diharapkan dengan diketahuinya angka mortalitas berdasarkan skor SRI-EMMACE, maka dapat dilakukan stratifikasi pasien dengan risiko mortalitas

tinggi, sehingga tata laksana pasien lebih optimal. Selain itu, dengan diketahui performa skor SRI-EMMACE pada pasien SKA di Indonesia, maka dapat dinilai validitasnya apabila diaplikasikan di Indonesia.

METODE

Studi kohort retrospektif dilakukan di ICCU RSCM Jakarta pada Maret sampai dengan Juni 2011 untuk mengetahui performa skor SRI dan EMMACE dalam memprediksi pasien SKA. Penelitian dilakukan dengan menggunakan data sekunder berupa rekam medis pasien SKA yang menjalani perawatan di ICCU RSCM. Sampel dipilih dengan metode *consecutive sampling*. Pasien yang memenuhi kriteria inklusi diikuti selama 30 hari untuk dilihat *outcome* (meninggal atau tidak).

Variabel yang digunakan dalam skoring SRI maupun EMMACE meliputi usia, denyut jantung, dan tekanan darah sistolik dengan kategori masing-masing dapat dilihat pada Tabel 1. Data hasil penelitian dicatat dalam formulir penelitian yang telah diuji coba terlebih dahulu. Selanjutnya, data dianalisis dengan menggunakan program SPSS for Windows versi 17. Performa akurasi dari sistem skoring SRI-EMMACE dinyatakan dengan kalibrasi plot dan uji Hosmer Lemeshow, sedangkan kemampuan untuk mendiskriminasi dinilai berdasarkan nilai *area under the receiver-operator curve* (nilai AUC).

Rumus perhitungan SRI⁷ dan EMMACE¹⁴ masing-masing adalah sebagai berikut.

$$SRI = \frac{\text{frekuensi denyut jantung} \times \left(\frac{\text{usia}}{10}\right)^2}{\text{tekanan darah sistolik}}$$

$$EMMACE = \frac{1}{(1 + \exp(-L30))}, L30 = -5,624 + ((0,085 \times \text{usia}) + (0,014 \times \text{denyut jantung}) - (0,222 \times \text{tekanan darah sistolik}))$$

Tabel 1. Kategori SRI⁵ dan EMMACE⁸

Kelompok Risiko	Indeks Risiko		Risiko Mortalitas 30 Hari	
	SRI	EMMACE	SRI	EMMACE
1	≤12,5	≤29,2	0,8	10%
2	>12,5-17,5	29,3 – 37,8	1,9	33%
3	>17,5-22,5	37,9 – 47,3	3,3	42%
4	>22,5-30,0	47,4 -61,5	7,3	53%
5	>30,0	>61,5	17,4	75%

HASIL

Selama periode penelitian, didapatkan sebanyak 1.501 data rekam medis, namun yang memiliki data tekanan darah sistolik dan denyut nadi hanya sebanyak 1.167. Dari jumlah tersebut, didapatkan 922 total pasien

yang memiliki data *follow up* selama 30 hari, sehingga total subjek pada penelitian ini adalah 922 pasien. Karakteristik subjek pada penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 2.

Dilakukan analisis kalibrasi plot dan uji Hosmer Lemeshow skoring SRI pada pasien STEMI. Dari total 453 pasien STEMI, didapatkan mortalitas 30 hari berdasarkan skor SRI 1, 2, 3, 4, dan 5 masing-masing sebanyak 70, 87, 94, 96, dan 106 pasien. Plot kalibrasi penelitian ini menunjukkan nilai R²= 0,988 (Gambar 1) dan uji Hosmer Lemeshow menunjukkan nilai p= 0,015. Sementara itu, performa diskriminasi ditunjukkan dengan nilai AUC= 0,92 (IK 95% 0,89-0,95) (Gambar 2).

Dari total 922 pasien SKA, didapatkan jumlah pasien dengan skor SRI 1, 2, 3, 4, dan 5 masing-masing sebanyak 125, 176, 192, 203, dan 226 pasien. Pada plot kalibrasi, didapatkan nilai R²= 0,991 (Gambar 3) dan uji Hosmer Lemeshow didapatkan nilai p= 0,529. Performa diskriminasi ditunjukkan dengan nilai AUC= 0,87 (IK 95% 0,84-0,89) (Gambar 4).

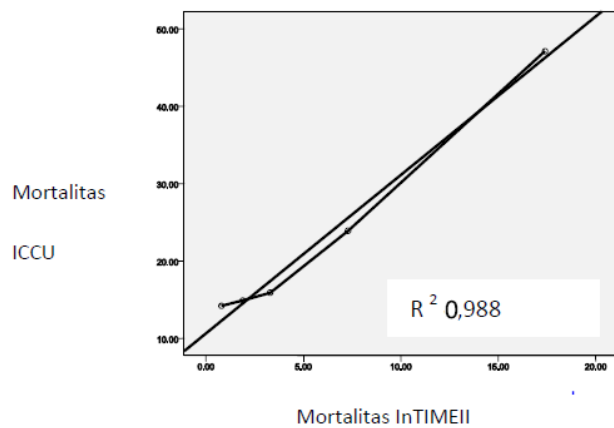
Sementara itu, dari 922 pasien SKA pada penelitian ini, didapatkan skor EMMACE 1, 2, 3, 4, dan 5 masing-masing sebanyak 834, 38, 23, 20, dan 7 pasien. Plot kalibrasi menunjukkan nilai R²= 0,546 (Gambar 5) dan uji Hosmer Lemeshow menunjukkan nilai p= 0,529. Performa diskriminasi ditunjukkan dengan nilai AUC= 0,87 (IK 95% 0,84-0,89) (Gambar 6).

Tabel 2. Karakteristik subjek pasien SKA di ICCU RSCM

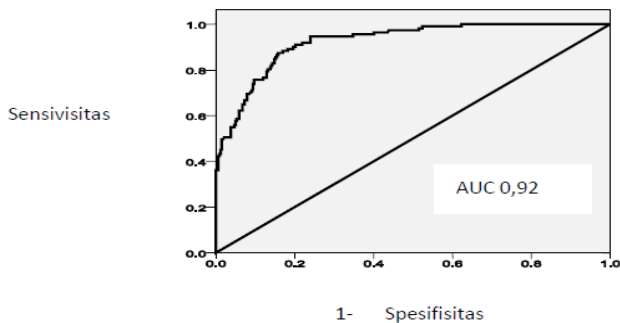
Karakteristik Subjek	N= 922
Karakteristik demografik	
Usia (tahun), median (rentang)	58 (26-91)
Jenis kelamin, n (%)	
Perempuan	269 (29,2)
Laki-laki	653 (70,8)
Kelompok SKA, n (%)	
STEMI	453 (49,1)
NSTEMI	234 (25,4)
UAP	235 (25,5)
Lama perawatan (hari), median (rentang)	5 (1-32)
Karakteristik klinis	
Awitan gejala infark (jam), median (rentang)	18 (1,336)
Faktor risiko, n (%)	
Status merokok	
Perokok aktif	441 (44,9)
Bekas perokok	125 (13,6)
Tidak pernah merokok	383 (41,5)
Diabetes melitus	299 (32,4)
Hiperkolesterolemia	219 (23,8)
Hipertensi	541 (58,7)
Riwayat PJK dalam keluarga	121 (13,1)
Riwayat PJK	249 (27)
Pemeriksaan fisik	
Tekanan darah sistolik IGD, median (rentang)	130 (60-240)
Denyut jantung IGD, median (rentang)	88 (20-190)
Pemeriksaan penunjang	
LVEF, median (rentang)	47 (13-87)

Karakteristik Subjek	N= 922
Tatalaksana, n (%)	
Terapi reperfusi	29 (3,1)
Trombolitik	
PCI dan stent < 12 jam	19 (2)
Trombolitik + PCI	13 (1,4)
PCI elektif	139 (15,1)
CABG elektif	3 (0,3)
Outcome, n (%)	
Hidup	756
Meninggal < 30hari	19 (2)
Meninggal dalam perawatan	147 (15,9)

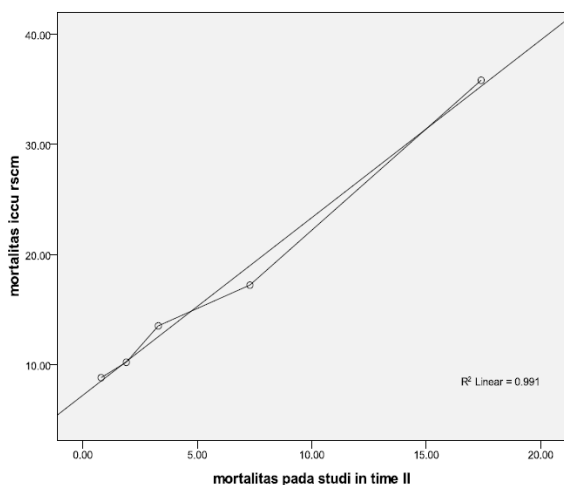
PJK= Penyakit Jantung Koroner; LVEF= left ventricular ejection fraction; PCI= percutaneous coronary intervention; CABG= coronary artery bypass graft ; terapi reperfusi= terapi trombolitik atau PCI dalam 12 jam setelah awitan.



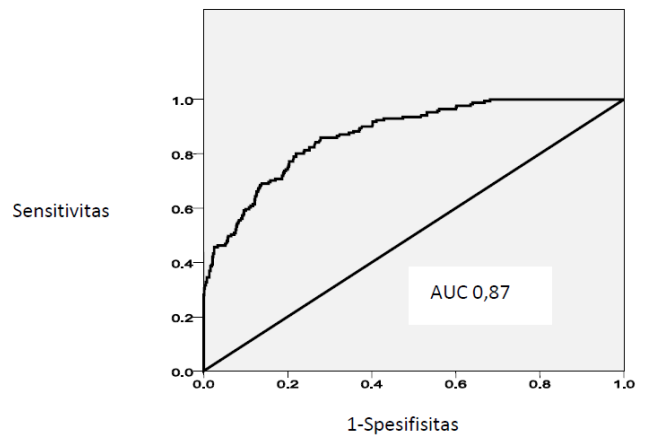
Gambar 1. Plot kalibrasi skor risiko SRI pasien STEMI



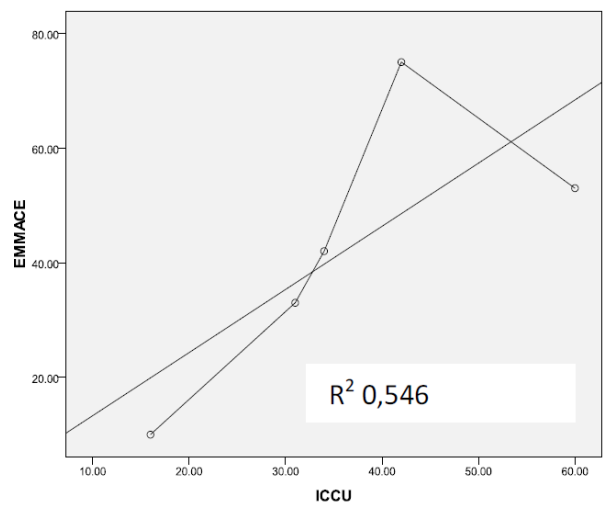
Gambar 2. Kurva ROC skor risiko SRI pada pasien STEMI



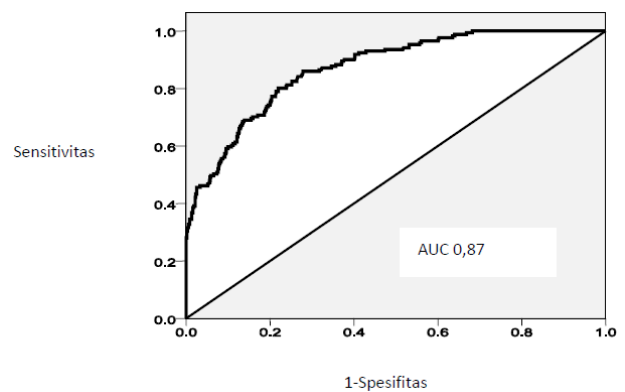
Gambar 3. Plot Kalibrasi SRI pada Pasien SKA



Gambar 4. Kurva ROC SRI pada Pasien SKA



Gambar 5. Kalibrasi plot EMMACE pada pasien SKA



Gambar 6. Kurva ROC EMMACE

DISKUSI

Karakteristik Pasien SKA di ICCU RSCM

Pada penelitian ini didapatkan median usia subjek yang mirip dengan nilai median usia pada studi oleh Srimahachota, dkk.⁹ di Thailand dan Chin, dkk.¹⁰ di

Malaysia. Namun demikian, studi di Inggris mendapatkan nilai median usia pasien SKA adalah 71 tahun lebih tua dibandingkan hasil pada penelitian ini.¹¹ Dengan demikian, terlihat bahwa pasien di Asia memiliki usia median yang lebih muda dari pasien di Eropa. Hal tersebut dapat dikaitkan dengan prevalensi diabetes ras Asia yang angkanya 2,5 kali lebih besar dibandingkan ras Kaukasia. Dengan demikian, risiko penyakit kardiovaskuler di Asia lebih besar dan memungkinkan untuk terjadinya SKA pada usia yang lebih muda. Selain itu, faktor lain yang menjelaskan hal ini adalah usia harapan hidup pada ras kaukasia yang lebih tinggi dibandingkan Asia.¹¹

Penelitian ini mendapatkan hasil bahwa jumlah pasien perempuan lebih sedikit dibandingkan laki-laki. Studi lain juga menunjukkan bahwa laki-laki lebih banyak menderita SKA dibandingkan wanita dengan rasio 4:1. Hal ini disebabkan karena laki-laki memiliki faktor risiko yang lebih tinggi untuk terjadinya SKA dibandingkan dengan wanita.⁹

Onset kedatangan pasien SKA maupun STEMI pada penelitian ini masih lebih lama dibandingkan hasil studi di Malaysia dan Thailand.^{9,10} Keterlambatan tersebut menyebabkan terlambatnya terapi medikamentosa maupun terapi reperfusi yang pada akhirnya akan memengaruhi mortalitas pasien SKA. Penyebab keterlambatan ini salah satunya adalah tingkat ekonomi masyarakat Indonesia yang masih rendah, dan masih ada sebagian pasien yang tidak memiliki jaminan kesehatan. Penyebab lainnya adalah masih rendahnya tingkat pendidikan sebagian besar masyarakat Indonesia, sehingga pengetahuan mengenai kesehatan masih sangat kurang. Hal lain yang juga memengaruhi adalah maraknya pengobatan tradisional, sehingga pasien cenderung memilih pengobatan tradisional yang lebih murah, dan bila pasien merasa tidak tertolong dengan pengobatan tersebut, pasien baru datang ke rumah sakit dengan kondisi penyakit yang sudah lanjut.¹²

Persentase mortalitas 30 hari pada penelitian ini lebih tinggi dibandingkan dengan hasil penelitian Morrow, dkk.⁵ Hal ini di antaranya dapat disebabkan oleh prevalensi faktor risiko yang lebih tinggi, onset kedatangan pasien yang lebih lama, keterlambatan tata laksana medikamentosa maupun tata laksana reperfusi, dan komplikasi yang lebih tinggi. Faktor lainnya yang dapat memengaruhi yaitu tindakan reperfusi yang lebih rendah, serta tingkat sosio-ekonomi yang masih rendah.

Sementara itu, persentase tindakan reperfusi penelitian ini ditemukan lebih rendah bila dibandingkan dengan hasil penelitian Morrow, dkk.⁵ Hal ini disebabkan

oleh kondisi ekonomi pasien yang lebih rendah dan tidak memiliki asuransi kesehatan. Begitu pula untuk tindakan trombolitik dan PCI primer memiliki angka yang lebih rendah dibandingkan studi di Malaysia dan Thailand.^{9,10} Hal ini disebabkan oleh onset kedatangan yang lebih lama dan terbatasnya sistem transportasi untuk rujukan.

Performa SRI pada pasien STEMI di ICCU RSCM

Pada penelitian ini, kalibrasi plot pada skor SRI STEMI menunjukkan nilai $R^2 = 0,988$ dengan uji Hosmer-Lemeshow mendapatkan nilai $p = 0,015$. Nilai $p < 0,05$ tersebut menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara angka kematian 30 hari yang teramati (*observed*) dan angka kematian yang diprediksi berdasarkan skor SRI (*expected*), sehingga dinilai kurang akurat. Namun performa diskriminasi yang dilihat dari nilai AUC menunjukkan hasil yang baik. Nilai AUC skor SRI pada pasien STEMI yang didapat pada penelitian ini mencapai 0,92 (IK 95% 0,89-0,95). Beberapa penelitian lain juga melaporkan performa SRI yang baik yang seluruhnya menunjukkan nilai $AUC > 0,75$.^{5,13-16} Nilai akurasi yang tidak sejalan dengan performa diskriminasi yang baik dapat disebabkan karena model prognostik yang sangat baik belum tentu memiliki nilai kalibrasi yang baik apabila dilakukan pada jumlah sampel yang besar.¹⁶

Seperti telah disebutkan sebelumnya, beberapa penelitian telah menunjukkan performa SRI pada pasien STEMI yang baik. Beberapa di antaranya yaitu penelitian oleh Morrow, dkk.⁵ yang mendapatkan hasil uji Hosmer Lemeshow mencapai nilai $p = 0,7$ dan nilai AUC 0,79. Selain itu, Das, dkk.¹³ yang melakukan validasi SRI pada pasien STEMI dan seluruh cakupan SKA mendapatkan nilai AUC 0,76. Studi lainnya yang dilakukan oleh Wiviott, dkk.¹⁴ untuk pasien STEMI memiliki nilai AUC 0,79. Studi tersebut juga mendapati bahwa pada pasien STEMI dengan dan tanpa menjalani terapi reperfusi, didapatkan nilai AUC secara berturut-turut yaitu 0,81 dan 0,71. Pada pasien STEMI berusia > 65 tahun didapatkan nilai AUC sebesar 0,71.¹⁴

Sementara itu, studi oleh Rathore, dkk.¹⁵ mendapatkan nilai AUC untuk pasien STEMI geriatri yang menjalani terapi reperfusi adalah 0,64, sedangkan pada pasien yang tidak menerima terapi reperfusi didapatkan nilai AUC sebesar 0,59. Performa kalibrasi pada penelitian tersebut menunjukkan angka yang tidak terlalu baik. Sebab, pada semua kategori didapatkan angka mortalitas 30 hari yang jauh lebih tinggi dibanding studi Steyerberg¹⁶ dengan nilai $p < 0,001$.

Apabila dibandingkan dengan penelitian yang dilakukan Rathore, dkk.¹⁵ maka penelitian ini memiliki performa diskriminasi yang jauh lebih baik. Sebab, studi tersebut mencakup subjek dengan usia >60 tahun, sehingga memengaruhi tingkat mortalitas 30 hari. Telah diketahui bahwa pada pasien SKA, usia yang semakin lanjut menyebabkan mortalitas semakin meningkat. Hal ini dibuktikan bahwa dengan melakukan terapi reperfusi nilai AUC yang dicapai masih sangat rendah.

Berdasarkan penelitian sebelumnya, dapat disimpulkan bahwa performa diskriminasi skor SRI akan meningkat apabila dilakukan pada pasien-pasien yang mendapat terapi reperfusi. Studi *comparison of primary angioplasty and pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction* (CAPTIM) menjelaskan bahwa keterlambatan waktu terapi reperfusi memiliki peran utama dalam tata laksana pasien dengan STEMI. Studi tersebut menjelaskan bahwa dilakukannya terapi reperfusi dalam dua jam pertama setelah onset memiliki angka mortalitas lima tahun yang lebih rendah.¹⁷

Pada penelitian ini ditemukan adanya peningkatan angka mortalitas 30 hari seiring dengan peningkatan skor risiko SRI. Hasil ini sejalan dengan penelitian Das, dkk.¹³ dan Bradshaw, dkk.¹⁸ Selain itu, penelitian oleh Rathore, dkk.¹⁵ yang melakukan uji validasi skor SRI pada pasien geriatri menunjukkan hasil yang sama, yaitu skor SRI 1 hingga 5 berturut-turut memiliki angka mortalitas sebesar 0,02%, 1,98%, 8,77%, 23,16%, dan 66,07%.

Walaupun penelitian ini dan penelitian terdahulu memiliki kecenderungan peningkatan mortalitas seiring dengan peningkatan skor risiko SRI, penelitian ini memiliki persentase mortalitas 30 hari lebih tinggi pada setiap skor risikonya. Perbedaan tersebut disebabkan onset gejala pada penelitian ini yang jauh lebih lama dibandingkan pada penelitian terdahulu. Selain itu, pada studi oleh Morrow, dkk.⁵ terdapat kriteria eksklusi meliputi pasien dengan tekanan darah sistolik lebih >180 mmHg, pasien dengan syok kardiogenik, memiliki riwayat penyakit serebrovaskuler, dan memiliki risiko perdarahan yang tidak diikutsertakan. Sehingga, pasien dalam studi tersebut lebih homogen dan relatif memiliki keadaan umum yang lebih baik dibandingkan dengan pasien pada penelitian ini.

Seiring dengan perkembangan terapi yang lebih maju, mortalitas pasien STEMI dan SKA pada umumnya menurun, walaupun angkanya masih cukup tinggi jika dibandingkan dengan negara-negara di Eropa dan Amerika.^{19,20} Kemajuan tersebut meliputi peningkatan jumlah pasien yang menjalani terapi reperfusi maupun terapi medikamentosa, yaitu pemberian terapi tambahan

aspirin, clopidogrel, statin, penyekat beta, dan penghambat ACE.^{38,39} Sebuah studi melakukan perbandingan prediksi pasien STEMI yang menjalani terapi reperfusi maupun yang tidak menjalani terapi perfusi berdasarkan pada skor SRI. Berdasarkan hasil studi tersebut, didapatkan bahwa pada pasien STEMI yang dilakukan terapi reperfusi dengan skoring SRI 1, 2, 3, 4, dan 5 secara berturut-turut yaitu 0%, 4,4%, 6,6%, 8,8%, dan 21,6%. Sedangkan, pada pasien yang tidak dilakukan terapi reperfusi memiliki mortalitas 30 hari untuk SRI 1, 2, 3, 4, dan 5 secara berturut-turut yaitu 0%, 6,9%, 9,2%, 13,1%, dan 30,2%. Hal tersebut menunjukkan bahwa terapi reperfusi dapat memperbaiki angka mortalitas 30 hari pasien STEMI.¹⁵

Selain terapi reperfusi, kombinasi antara terapi reperfusi dan terapi medikamentosa berupa pemberian terapi tambahan aspirin, clopidogrel, statin, penyekat beta dan penghambat ACE juga memberikan sumbangsih dalam kemajuan tata laksana SKA pada saat ini. Studi di Jerman menunjukkan bahwa jumlah pasien yang menjalani tindakan reperfusi meningkat dari 66,9% pada tahun 1994-1995 menjadi 90,1% pada tahun 2006-2008. Kemudian, setelah dilakukan kombinasi dengan pemberian terapi medikamentosa didapatkan penurunan mortalitas pasien STEMI selama perawatan dari 16,2% pada tahun 1994-1995 menjadi 6,2% pada tahun 2006-2008.^{21,22} Sebuah studi juga melaporkan bahwa faktor-faktor yang memengaruhi mortalitas 30 hari pasien STEMI yang menjalani terapi fibrinolitik dalam waktu enam jam setelah onset pertama kali adalah karakteristik dan komorbiditas pasien, usia, status hemodinamik, dan lokasi infark.²²

Tindakan reperfusi sangat berhubungan dengan waktu antara timbulnya gejala sampai dilakukan tindakan yang makin singkat. Studi-studi terbaru menyimpulkan bahwa waktu tata laksana tersebut akan memengaruhi mortalitas dalam 30 hari, sehingga waktu sampai dilakukan tindakan lebih penting dibandingkan dengan pilihan tindakan itu sendiri.²³⁻²⁵ Saat ini, *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA) merekomendasikan untuk terapi fibrinolitik dilakukan dalam 30 menit setelah onset awal, dan tindakan PCI primer dilakukan dalam waktu 90 menit setelah onset awal.²⁶

Penelitian ini tidak secara langsung melakukan pencatatan tentang kondisi sosial ekonomi pasien, namun secara umum pasien yang berobat di RSCM atau di rumah sakit pemerintah lainnya adalah pasien dengan kondisi ekonomi menengah ke bawah. Tingkat sosial ekonomi penduduk Indonesia yang rendah berdampak pada kemampuan akses mencapai pelayanan kesehatan yang lebih sulit karena sistem transportasi yang kurang

memadai. Kondisi tersebut berperan terhadap prognosis penyakit pasien selanjutnya.

Performa Skor SRI pada Pasien SKA

Performa skor SRI untuk pasien SKA memiliki kalibrasi plot dengan nilai $R^2 = 0,991$ dan uji Hosmer-Lemeshow dengan nilai $p = 0,529$. Sementara itu, nilai AUC yang didapat mencapai $0,87$ (IK 95% $0,84-0,89$) yang artinya skor SRI pada pasien SKA memiliki performa yang baik. Pada studi yang dilakukan oleh Das, dkk.¹³ didapatkan nilai AUC sebesar $0,77$. Wiviott, dkk.¹⁴ dalam studinya mendapatkan bahwa performa kalibrasi skor SRI pada pasien SKA cukup baik dan nilai AUC sebesar $0,73$. Dengan demikian, apabila dibandingkan dengan penelitian sebelumnya, performa skor SRI pada penelitian ini menunjukkan hasil yang hampir sama dan baik untuk digunakan baik pada pasien SKA maupun STEMI.

Seperti halnya pada STEMI, persentase mortalitas 30 hari pasien SKA pada penelitian ini meningkat sesuai dengan peningkatan skor kategori SRI. Penelitian validasi eksternal pertama kali yang dilakukan oleh Das, dkk.¹³ pada pasien SKA menunjukkan angka mortalitas pada SRI 1, 2, 3, 4, dan 5 secara berturut-turut yaitu $6,9\%$, $11,7\%$, $14,5\%$, $18,5\%$, dan $48,4\%$. Studi oleh Gale, dkk.²⁷ juga melaporkan adanya peningkatan persentase mortalitas seiring peningkatan skor SRI. Mortalitas 30 hari pada penelitian ini lebih tinggi bila dibandingkan dengan studi-studi tersebut.

Tata laksana yang optimal untuk NSTEMI dan UAP telah menjadi perdebatan sejak pertengahan tahun 1980. Pada dasarnya terdapat dua konsep dalam tata laksana tersebut, yaitu terapi konservatif dan yang kedua adalah dengan strategi invasif dengan mengedepankan revaskularisasi secepatnya bila kondisi memungkinkan.²⁸⁻³² Bukti yang menunjukkan strategi invasif dikemukakan oleh Neuman, dkk.³³ yang melaporkan bahwa dari 1.212 pasien NSTEMI, didapatkan penurunan angka kematian pada pasien dengan tata laksana strategi invasif selama dilakukan *follow up*. Meskipun demikian, insiden kematian selama perawatan di rumah sakit dalam studi tersebut lebih tinggi pada pasien yang dilakukan strategi invasif.

Beberapa studi lainnya juga menunjukkan hasil yang sama yaitu pasien yang menjalani strategi invasif memiliki angka mortalitas yang lebih rendah dibandingkan pasien yang menjalani strategi konservatif. Strategi invasif dinilai memiliki manfaat pada pasien dengan risiko tinggi, termasuk pasien dengan angina refrakter, peningkatan kadar troponin, terdapat perubahan segmen ST yang dinamis, dan diabetes melitus. Seiring dengan

perkembangan tata laksana konservatif dan strategi invasif, tingkat mortalitas pasien dan SKA semakin berkurang.^{29,33-40}

Performa Skor EMMACE pada Pasien SKA

Dalam penelitian ini skor EMMACE pada SKA memberikan nilai R^2 sebesar $0,546$ dan uji Hosmer Lemeshow menghasilkan nilai $p = 0,526$. Sementara itu, nilai AUC sebesar $0,87$ (IK 95% $0,84-0,89$). Pada penelitian yang dilakukan oleh Dorsh, dkk.¹⁵ menunjukkan nilai AUC sebesar $0,79$, dengan persentase mortalitas berdasarkan skor EMMACE (*expected*) sebesar $23,5\%$ dan mortalitas yang ditemukan pada saat studi (*observed*) sebesar $24,5\%$.

Bila dibandingkan dengan beberapa penelitian terdahulu, maka performa diskriminasi pada penelitian ini lebih baik. Namun, untuk performa kalibrasi pada penelitian ini tidak sebaik performa kalibrasi pada skor SRI untuk populasi pasien yang sama. Seperti telah dijelaskan sebelumnya, bahwa performa kalibrasi yang tidak terlalu baik dapat disebabkan bila dilakukan pada jumlah sampel yang kecil atau jumlah pasien yang terlalu besar.¹⁶ Pada penelitian ini, jumlah pasien SKA minimal yang dibutuhkan adalah sebanyak 250 pasien, namun penelitian ini melibatkan jumlah sampel yang lebih besar yaitu sebanyak 922 pasien SKA.

Prediksi mortalitas 30 hari pada skor EMMACE tidak jauh berbeda dengan SRI, yaitu terdapat peningkatan mortalitas seiring dengan peningkatan skor EMMACE. Analisis lebih lanjut dengan membandingkan mortalitas 30 hari pada masing-masing skor EMMACE, didapatkan skor EMMACE 1 dan EMMACE 4 yang lebih tinggi, sedangkan EMMACE 2, 3, dan 5 lebih rendah. Begitu pula pada penelitian yang dilakukan oleh Das, dkk.¹³ dan Gale, dkk.²⁷ yang menunjukkan hasil yang sama dengan penelitian ini.

Telah diketahui bahwa EMMACE merupakan pengembangan dari skor SRI untuk digunakan pada pasien SKA di populasi sesungguhnya. *Simple Risk Index* (SRI) pertama kali dilakukan pada pasien uji klinis pemberian fibrinolitik, sehingga sampel pasien tidak sama dengan pasien pada populasi sesungguhnya. Pasien pada penelitian ini dan pada studi Das, dkk.¹³ lebih heterogen dan lebih dapat mewakili kondisi pasien dengan SKA pada umumnya.

Perbandingan Performa Skor SRI dan EMMACE

Pada penelitian ini, baik SRI maupun EMMACE memberikan performa diskriminasi/presisi yang sama pada seluruh pasien SKA dengan nilai AUC mencapai $0,87$. Hal ini disebabkan variabel yang digunakan pada kedua

skoring tersebut sama, yaitu usia, tekanan darah sistolik, dan denyut jantung. Perbedaannya terletak pada rumus persamaan yang digunakan dan persentase mortalitas dalam tiap-tiap kategorinya. Performa diskriminasi kedua skor tersebut pada penelitian ini apabila dibandingkan dengan penelitian sebelumnya di negara barat memberikan nilai AUC yang lebih tinggi.

Pada penelitian ini, hasil uji hosmer lemeshow pada EMMACE memiliki nilai p yang lebih rendah dibanding SRI. Begitu pula dengan nilai plot kalibrasinya. Hal ini menjelaskan bahwa perbandingan mortalitas antara nilai *observed* dan *expected* pada penelitian ini lebih baik pada SRI dibandingkan dengan EMMACE.

Selain itu, skor SRI memiliki persamaan yang lebih sederhana untuk kalkulasi skoringnya dibandingkan dengan EMMACE. Pada perhitungan skor SRI, saat ini telah tersedia kalkulator otomatis yang dapat mempermudah perhitungannya, sehingga dapat membantu dokter dan paramedis untuk menentukan prognosis pasien pada saat pertama kali didiagnosis SKA. Idealnya, kalkulasi skor SRI dilakukan sebelum pasien tiba di rumah sakit, sebagaimana di luar negeri yang mana perhitungan skoring tersebut dilakukan di rumah pasien atau di dalam ambulans.

Pada awalnya skor SRI dilakukan pada populasi pasien yang homogen dan terbatas pada STEMI. Namun, penelitian ini membuktikan bahwa SRI memiliki kemampuan prediksi mortalitas yang baik pula bila digunakan pada populasi yang heterogen dan pada seluruh cakupan pasien SKA, yaitu STEMI, NSTEMI, dan UAP.

Aplikasi Skor SRI pada Populasi Pasien SKA

Terdapat beberapa kelebihan dari skor SRI, di antaranya yaitu: 1) memiliki variabel yang sederhana yang terdiri dari usia, tekanan darah sistolik, dan denyut jantung; 2) formulasi perhitungan skoring lebih sederhana dibandingkan EMMACE; dan 3) telah tersedia kalkulator SRI secara otomatis. Beberapa skor prognostik lain membutuhkan data yang harus didapatkan setelah pasien dalam perawatan rumah sakit untuk menentukan prognostiknya. Penelitian ini telah membuktikan bahwa skor SRI dapat menilai dengan akurat antara kejadian meninggal atau hidup dalam 30 hari setelah diagnosis SKA dengan prediksi *survival* pasien dalam 30 hari ke depan. Berdasarkan hal tersebut, dapat dikatakan bahwa tidak terdapat perbedaan antara prediksi dengan kejadian sesungguhnya. Hal lainnya adalah skor SRI dapat membedakan antara pasien yang akan mengalami suatu kejadian (hidup/mati dalam 30 hari) atau tidak akan mengalami suatu kejadian yang disebut dengan

diskriminasi (presisi).

Pada awalnya, skoring SRI digunakan terbatas pada pasien STEMI dalam suatu uji klinis dengan sampel yang homogen. Setelah dilakukan pengembangan skoring tersebut dengan memperluas cakupan pasien menjadi keseluruhan pasien SKA, didapatkan hasil performa yang baik. Dengan demikian, diharapkan SRI dapat digunakan sebagai skor prognostik yang dapat diterapkan pada seluruh pasien SKA, terutama pada saat pertama kali didiagnosis setelah pasien tiba di Instalasi Gawat Darurat (IGD). Lebih luas lagi, dapat juga digunakan oleh tim paramedis sebelum pasien mencapai rumah sakit. Hal lain yang dapat diterapkan dengan skor prognostik SRI yaitu dapat memberikan penjelasan yang lebih akurat kepada pasien atau keluarga pasien mengenai kondisi dan prognosis pasien tersebut. Oleh karena itu, sebaiknya sistem skoring ini dimasukkan ke dalam protokol penanganan awal pada pasien SKA sebagai pertimbangan pengambilan keputusan tata laksana selanjutnya.

Tujuan dari pengembangan stratifikasi risiko ini adalah sebagai panduan dalam pengambilan keputusan tata laksana selanjutnya, yaitu apakah pasien membutuhkan tindakan intervensi dini ataupun elektif. Dengan demikian, diharapkan angka mortalitas pasien SKA menurun. Namun demikian, perlu ditegaskan bahwa instrumen prognostik ini tidak bertujuan untuk menggantikan tata laksana baku tiap-tiap jenis SKA yang telah disepakati dan digunakan secara luas.

Walaupun hasil penelitian ini menunjukkan hasil yang baik pada penggunaan skoring SRI pada pasien SKA, penelitian ini juga memiliki beberapa keterbatasan. Sebagaimana umumnya ditemukan studi kohort retrospektif, kelengkapan dan keandalan data pada penelitian ini tergantung dari kelengkapan status rekam medis pasien. Sehingga, pada penelitian ini data yang tidak lengkap baik di IGD maupun data *follow up* mortalitas tidak diikutsertakan. Dalam hal validitas data, kekurangannya yaitu pengukuran tekanan darah sistolik dan frekuensi denyut jantung dilakukan dengan alat dan dokter yang berbeda, sehingga dapat memengaruhi pengukuran data tersebut.

SIMPULAN

Akurasi dan presisi SRI di ICCU RSCM baik pada pasien STEMI maupun pada pasien SKA, keduanya memberikan nilai yang baik. Presisi skor risiko EMMACE memberikan hasil yang cukup baik, namun nilai akurasi tidak memberikan hasil yang cukup baik. Secara keseluruhan, skor SRI memiliki akurasi yang lebih baik

dibandingkan EMMACE, sedangkan presisi kedua sistem skoring tersebut sama baiknya.

DAFTAR PUSTAKA

- Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST segment elevation acute coronary syndromes: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non- ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28(13):1598–660.
- Gale CP, Simms AD, Cattle BA, Grneenwood D, West RM. Point of care testing in acute coronary syndromes: when and how? *Heart*. 2009;95:1128–9.
- Jones DL, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, Simone GD, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2010 update. A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121(7):e46-215.
- Muhadi, Antono D, Alwi I. Karakteristik sindrom koroner akut dengan edema paru kardiogenik di ICCU RS Cipto Mangunkusumo dan faktor-faktor yang berhubungan [Tesis]. Jakarta: Universitas Indonesia; 2009.
- Morrow DA, Antman EM, Giugliano RP, Cairns R, Charlesworth A, Murphy SA, et al. A simple risk index for rapid initial triage of patients with ST-elevation myocardial infarction: an InTIME II substudy. *Lancet*. 2001;358(9293):1571–5.
- Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, de Lemos JA, et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: a convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: an intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation*. 2000;102(17):2031–7.
- Altman DG, Vergouwe Y, Royston P, Moons KG. Prognosis and prognostic research: Validating a prognostic model. *BMJ*. 2009;338:b605.
- Dorsch MF, Lawrance RA, Sapsford RJ, Oldham J, Greenwood DC, Jackson BM, et al. A simple benchmark for evaluating quality of care of patients following acute myocardial infarction. *Heart*. 2001;86(2):150–4.
- Srimahachota S, Kanjanavanit R, Boonyaratavej S, Boonsom W, Veerakul G, Tresukosol D. Demographic, management practices and in-hospital outcomes of Thai acute coronary syndrome registry (TACSR): The different from the western world. *J Med Assoc Thai*. 2007;90(Suppl 1):1-11.
- Chin SP, Jeyaindran S, Azhari R, Azman WAW, Omar I, Robaayah Z, et al. Acute coronary syndrome (ACS) registry-leading the charge for national cardiovascular disease (NCVD) database. *Med J Malaysia*. 2008;63(Suppl C):29-36.
- Teoh M, Lalondrelle S, Roughton M, Mason GR, Dubrey SW. Acute Coronary Syndromes and their Presentation in Asian and Caucasian patients in Britain. *Heart*. 2007;93(2):183-8.
- Thabrany H, Gani A, Pujianto, Mayanda L, Mahlil, Budi BS. Social health insurance in Indonesia: Current status and the plan for national health insurance. Social health insurance workshop. New Delhi: WHO SEARO; 2003. p.101-61.
- Das R, Dorscha MF, Lawrance RA, Kilcullen N, Sapsford RJ, Robinson MB, et al. External validation, extension and recalibration of Braunwald's simple risk index in a community-based cohort of patients with both STEMI and NSTEMI. *Int J Cardiol*. 2006;107(3):327–32.
- Wiviott SD, Morrow DA, Frederick PD, Gigliano RP, Gibson MC, McCabe CH, et al. Performance of the Thrombolysis In Myocardial Infarction Risk Index in the National Registry of Myocardial Infarction -3 and -4: A simple Index That Predicts Mortality in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(4):783-9.
- Rathore SS, Weinfurt KP, Gross CP, Krumholz HM. Validity of a simple STElevation acute myocardial infarction risk index: are randomized trial prognostic estimates generalizable to elderly patients? *Circulation*. 2003;107(6):811–6.
- Steyerberg EW. *Evaluation of Performance*. In: Gail M, Krickeberg K, Sarnet J, Tsiatis A, Wong W, editors. *Clinical Prediction Models*. New York: Springer; 2009. p.255-81.
- Roe MT, Messenger JC, Weintraub WS, Cannon CP, Fonarow GC, Dai D, et al. Treatments, trends, and outcomes of acute myocardial infarction and percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(4):254-63.
- Bradshaw P, Ko DT, Newman AM, Donovan LR, Tu VJ. Validation of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) RiskIndex for predicting early mortality in a population-based cohort of STEMI and non-STEMI patients. *Can J Cardiol*. 2007;23(1):51-6.
- Naik H, Sabatine MS, Lilly LS. *Acute coronary syndrome*. In: Lilly LS, editor. *Pathophysiology of Heart Disease*. Philadelphia: Lippincott William and Wilkins; 2007. p.168-95.
- Dracup K, McKinley S, Doering LV, Riegel B, Mischke H, Moser DK, et al. Acute coronary syndrome: what do patients know? *Arch Intern Med*. 2008;168(10):1049-54.
- Gitt AK, Zeymer U, Zahn F, Juenger C, Senges J. Significant reduction of hospital mortality of STEMI in clinical practice 1994-2008 through improvement of guideline adherence: Results of MITRAplus and OPTAMI. *Circulation*. 2009;120(Suppl 18):S1126.
- The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1993;329(10):673-82.
- Moser DK, Kimble LP, Albert MJ, Alonzo A, Croft JB, Dracup K, et al. Reducing delay in seeking treatment by patients with acute coronary syndrome and stroke. A scientific statement from the American heart association council on cardiovascular nursing and stroke council. *Circulation*. 2006;114(2):168-82.
- Terkelsen CJ, Sorensen JT, Maeng M, Jensen LO, Tielsted HH, Trautner S, et al. System delay and mortality among patients with STEMI treated with primary percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2010;304(7):763-71.
- De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: Every minute of delay counts. *Circulation*. 2004;109(10):1223-5.
- Gartner C, Walz L, Bauernschmitt E, Ladwig K. The Causes of Prehospital Delay in Myocardial Infarction. *Dtsch Arztebl Int*. 2008;105(15):286–91.
- Gale CP, Manda SOM, Weston CF, Birkhead JS, Batin PD, Hall AS. Evaluation of Risk scores for risk stratification of acute coronary syndromes in the Myocardial Infarction National Audit Project (MINAP) database. *Heart*. 2009;95(3):221-7.
- Mukherjee D, Fang J, Chetcuti S, Moscucci M, Rogers EK, Eagle KA. Impact of combination evidence-based medical therapy on mortality in patients with acute coronary syndrome. *Circulation*. 2004;109(6):745-9.
- Brodie BR, Webb J, Cox DA, Qureshi M, Kalynych A, Turco M, et al. Impact of time to treatment on myocardial reperfusion and infarct size with primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction (from the EMERALD trial). *Am J Cardiol*. 2007;99(12):1680-6.
- Boden WE, Eagle K, Granger CB. Reperfusion strategies in acute ST-segment elevation myocardial infarction: A comprehensive review of contemporary management options. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(10):917-29.
- Bates ER. Timeliness of treatment is more important than choice of reperfusion therapy. *Clav Clin J Med*. 2010;77(9):567-9.
- Califf RM. Introduction: Redefining Acute Coronary Syndrome Care in The Era of Aggressive Revascularization. *Clin Cardiol*. 2002;25(Suppl 1):1.
- Neumann FJ, Kastrari A, Schwarzer G. New Aspect in the Treatment of Acute Coronary Syndrome without ST-Elevation: ICTUS and ISAR-COOL in perspective. *Eur Heart J*. 2007;9(Supplement A):A4–10.
- Kiatchoosakun S, Wongviapaporn C, Buakhamsri A, Sanguanwong S, Mollrergpoom W, Sarakarn P, et al. Predictors of in-hospital mortality in non-ST elevation acute coronary syndrome in Thai acute coronary syndrome registry (TACSR). *J Med Assoc Thai*. 2007;90(1):41-50
- Rogers WJ, Canto JG, Lambrew CT, Tiefenbrunn AJ, Kinkaid B, Shoultz DA, et al. Temporal trends in the treatment of over 1.5 million patients with myocardial infarction in the U.S from 1990 through 1999: The national registry of myocardial infarction 1, 2 and 3. *J Am Coll Cardiol*. 2006;36(7):2056-63.

36. Dracup K. The challenge of reducing prehospital delay in patients with acute coronary syndrome. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2:144-5.
37. Singh M, Reeder GS, Jacobsen SJ, Weston S, Killian J, Roger VL. Score for postmyocardial infarction risk stratification in the community. *Circulation*. 2002;106(18):2309-14.
38. The European Society of Cardiology and The European Resuscitation Council. Recommendations of task force of the european society of cardiology and the european resuscitation council on the pre-hospital management of acute heart attacks. *Resuscitation*. 1998;38(2):73-98.
39. Hutter AM Jr, Weaver WD. 31st Bethesda Conference: emergency cardiac care, task force 2—acute coronary syndromes. Section 2A—prehospital issues. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(4):846-53.
40. Hamm CW, Heeschen C, Falk E, Fox KAA. *Acute coronary syndromes*. In: Camm AJ, Luscher TF, SerrAuys PW, editors. *The ESC textbook of cardiovascular medicine*. Oxford: Blackwell Publishing; 2006. p.333-65.