

HUBUNGAN KADAR *HIGH-SENSITIVE* TROPONIN I DENGAN MAJOR ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS PADA PASIEN SINDROMA KORONER AKUT

Aura Aprilia¹, Imelda Christina², Raihanah Suzan¹

¹Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Jambi

²Bagian Jantung dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Jambi/RSUD Raden Mattaher Jambi

Email : auraa.liaa@gmail.com

Received 10 Januari 2023; accepted 27 April 2023; published 23 Mei 2023

Abstrak

Penyakit kardiovaskular masih menjadi ancaman yang menakutkan bagi bangsa Indonesia. Kematian yang terjadi di Indonesia akibat dari penyakit kardiovaskular masih sangat tinggi dimana sindroma koroner akut (SKA) termasuk di dalamnya. *High sensitive* troponin I (hs-cTnI) merupakan biomarka yang sangat spesifik dalam mendeteksi adanya kerusakan miokardium dan berhubungan dengan peningkatan risiko *Major Adverse Cardiovascular Events* (MACE) pada lansia dan pasien dengan gejala SKA. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara kadar hs-cTnI dengan MACE pada pasien SKA di RSUD Raden Mattaher. Penelitian ini merupakan penelitian *cross-sectional* menggunakan data rekam medis pasien SKA di RSUD Raden Mattaher yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kejadian SKA di RSUD Raden Mattaher didominasi oleh pasien pada rentang usia 46-55 tahun (35.7%) dan berjenis kelamin laki-laki (75.7%), serta jenis SKA terbanyak berupa STEMI (40%). Pasien SKA di RSUD Raden Mattaher yang mengalami MACE berjumlah 30 orang dari 70 sampel (42.9%) dengan jenis MACE terbanyak berupa gagal jantung (66.7%). Kadar hs-cTnI pada pasien SKA di RSUD Raden Mattaher paling banyak berada dalam kategori tinggi (58.6%). Terdapat hubungan yang signifikan antara kadar hs-cTnI dengan MACE pada pasien SKA di RSUD Raden Mattaher, Jambi (*p value* 0.006 < 0.05).

Kata kunci: *High-sensitive troponin I, Major Adverse Cardiovascular Events, Sindroma Koroner Akut*

Abstract

Association High-Sensitive Troponin I Levels and Major Adverse Cardiovascular Events in Acute Coronary Syndrome Patients. Cardiovascular disease is still a frightening threat for Indonesia. Deaths that occur in Indonesia due to cardiovascular disease are still very high where acute coronary syndrome (ACS) is included. High sensitive troponin I (hs-cTnI) is a very specific biomarker in detecting myocardial damage and is associated with an increased risk of Major Adverse Cardiovascular Events (MACE) in the elderly and patients with ACS symptoms. This study aims to determine the relationship between hs-cTnI levels and MACE in ACS patients at Raden Mattaher Hospital, Jambi. This was a cross-sectional study with medical record data of 70 ACS patients at Raden Mattaher Hospital who met the inclusion and exclusion criteria. The incidence of ACS at Raden Mattaher Hospital was dominated by patients in the age range of 46-55 years old (35.7%) and men (75.7%), and the most common type of ACS was STEMI (40%). ACS patients at Raden Mattaher Hospital who experienced MACE totaled 30 people out of 70 samples (42.9%) with the most type of MACE being heart failure (66.7%). Most of the hs-cTnI levels in ACS patients at Raden Mattaher Hospital were in the high category (58.6%). There is a significant association between hs-cTnI levels and MACE in ACS patients at Raden Mattaher Hospital, Jambi (*p value* 0.006<0.05).

Key words: *High-sensitive troponin I, Major Adverse Cardiovascular Events, Acute Coronary Syndrome*

1. Pendahuluan

Penyakit kardiovaskular masih menjadi ancaman yang menakutkan bagi bangsa Indonesia. Kematian yang terjadi di Indonesia akibat dari penyakit kardiovaskular masih sangat tinggi di mana sindroma koroner akut (SKA) termasuk di dalamnya. Hal ini terbukti dari data WHO yang menyatakan bahwa penyebab kematian tertinggi di Indonesia selama satu dekade terakhir adalah stroke dan penyakit jantung iskemik dimana insidensi kedua penyakit tersebut terus meningkat setiap tahunnya.¹ Data Riskesdas tahun 2018 melaporkan bahwa prevalensi penyakit jantung di Indonesia sebesar 1,5% atau sekitar 1.017.290 orang didiagnosis oleh dokter memiliki penyakit jantung. Untuk Provinsi Jambi, prevalensinya adalah 0,9% atau sekitar 13.692 orang didiagnosis dokter memiliki penyakit jantung.²

Sindroma Koroner Akut merupakan kondisi dimana aliran darah menuju jantung mendadak terhenti yang mengindikasikan terjadinya iskemia miokard akut yang disebabkan oleh penyakit jantung iskemik yang tidak stabil.^{3,4} Sindroma Koroner Akut menyebabkan 1/3 dari total kematian orang berusia lebih dari 35 tahun di dunia dan merupakan kondisi mengancam jiwa yang dapat terjadi kapan pun pada pasien dengan PJK dimana angka kematian akan semakin tinggi pada SKA dengan komplikasi yang berupa *Major Adverse Cardiovascular Events* (MACE).^{5,6}

Than *et al.*, tahun 2018 menyatakan bahwa risiko terjadinya MACE dan semua penyebab mortalitas pada pasien dengan gejala SKA akan semakin tinggi seiring dengan peningkatan kadar *high-sensitive troponin I* (hs-cTnI).⁷ Mohammadzadeh *et al.*, tahun 2022 menyatakan dalam penelitiannya bahwa hs-cTnI memiliki akurasi diagnostik yang sama baiknya dengan pemeriksaan *point-of-care testing troponin I* (POC-cTnI) untuk terjadinya MACE pada pasien dengan dugaan infark miokard.⁸ Lima *et al.*, tahun 2020 juga

menyatakan bahwa peningkatan hs-cTnI merupakan prediktor terjadinya MACE pada pasien PJK yang stabil.⁹

Di RSUD Raden Mattaher, pemeriksaan hs-cTnI dilakukan saat pertama kali pasien dengan keluhan nyeri dada masuk ke Instalasi Gawat Darurat (IGD). Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk mengetahui hubungan hs-cTnI dengan MACE pada pasien SKA di RSUD Raden Mattaher yang merupakan rumah sakit rujukan di Jambi. Dengan melihat kadar hs-cTnI, diharapkan dapat menjadi prediksi awal untuk melihat besarnya risiko terkena MACE pada pasien SKA.

2. Metode

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan desain studi *cross-sectional* menggunakan data yang diambil dari rekam medis pasien SKA yang dirawat inap di RSUD Raden Mattaher dalam rentang waktu Januari hingga Desember 2021. Penelitian dilakukan pada bulan Agustus-Oktober 2022 dengan total sampel berjumlah 70 yang didapatkan dengan teknik *purposive sampling*. Kriteria inklusi yaitu pasien SKA yang dirawat inap di RSUD Raden Mattaher dalam rentang waktu Januari hingga Desember 2021 dan dilakukan pemeriksaan hs-cTnI; kriteria eksklusi yang berupa pasien SKA dengan gagal ginjal kronik, sepsis, emboli paru, riwayat stroke sebelumnya, dan data rekam medis yang tidak lengkap atau hilang. Penelitian ini dilakukan setelah mendapat izin penelitian dan memenuhi protokol etik dari RSUD Raden Mattaher dengan nomor: S.211/RSUD.2.1/IX/2022.

Data yang diambil dari rekam medis berupa usia, jenis kelamin, jenis SKA, jenis MACE, kadar hs-cTnI, adanya riwayat penyakit gagal ginjal kronik, sepsis, emboli paru, dan stroke. MACE yang berupa gagal jantung, syok kardiogenik, aritmia, stroke, dan kematian didiagnosis oleh dokter penanggung jawab pelayanan (DPJP) di RSUD Raden Mattaher. Analisis statistik univariat dilakukan dengan menggunakan

distribusi frekuensi, sedangkan analisis bivariat dilakukan dengan uji chi square pada program SPSS versi 22 untuk mengetahui hubungan kadar hs-cTnI dengan MACE.

3. Hasil

Karakteristik pasien SKA meliputi usia, jenis kelamin, dan jenis SKA yang disajikan dalam Tabel 1. Pasien SKA didominasi oleh pasien yang berada dalam rentang usia 46-55 tahun (35.7%), berjenis kelamin laki-laki (75.7%), dan STEMI menjadi yang paling banyak ditemukan pada pasien SKA (40%).

Tabel 1. Karakteristik Pasien SKA

Karakteristik	n	%
Usia		
- 26-35 tahun	0	0
- 36-45 tahun	10	14.3
- 46-55 tahun	25	35.7
- 56-65 tahun	19	27.1
- > 65 tahun	16	22.9
Jenis Kelamin		
- Laki-laki	53	75.7
- Perempuan	17	24.3
Jenis SKA		
- UAP	21	30
- NSTEMI	21	30
- STEMI	28	40
Total	70	100

MACE pada pasien SKA ditampilkan dalam Tabel 2, di mana pasien SKA yang mengalami MACE berjumlah 30 orang (42.9%) dengan jenis MACE terbanyak berupa gagal jantung (66.7%).

Tabel 2. MACE pada Pasien SKA

MACE	n	%
Ya	30	42.9
- Gagal Jantung	20	66.7
- Syok Kardiogenik	4	13.3
- Aritmia	4	13.3
- Stroke	0	0
- Kematian	2	6.7
Tidak	40	57.1
Total	70	100

Kadar hs-cTnI pada pasien SKA disajikan dalam Tabel 3, di mana mayoritas

pasien SKA memiliki kadar hs-cTnI yang termasuk dalam kategori tinggi, yakni sebanyak 41 orang (58.6%).

Tabel 3. Kadar hs-cTnI pada Pasien SKA

Kadar hs-cTnI	n	%
Rendah	12	17.1
Borderline	17	24.3
Tinggi	41	58.6
Total	70	100

Analisis bivariat dilakukan dengan menggunakan uji *chi-square* untuk mengetahui hubungan kadar hs-cTnI dengan MACE pada pasien SKA. Tabel hasil uji *chi square* disajikan dalam Tabel 4.

Tabel 4. Hubungan Kadar hs-cTnI dengan MACE

Kadar hs-cTnI	MACE				p
	Ya		Tidak		
	n	%	n	%	
Rendah	3	25	9	75	0.006
Borderline	3	17.6	14	82.4	
Tinggi	24	58.5	17	41.5	
Total	30	42.9	40	57.1	

4. Pembahasan

Berdasarkan hasil penelitian, kejadian SKA didominasi oleh pasien dengan kelompok usia >45 tahun (85.7%). Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Munirwan *et al.* tahun 2021 yang menyatakan bahwa rentang usia dengan prevalensi SKA tertinggi yaitu >45 tahun (86.5%).¹⁰ Penelitian yang dilakukan oleh Muhibbah *et al.* tahun 2019 juga menyatakan bahwa prevalensi terjadinya SKA paling banyak terjadi pada pasien berusia >45 tahun (80,39%).¹¹ Hal ini sesuai dengan teori mengenai faktor risiko SKA di mana risiko terjadinya SKA meningkat pada laki-laki berusia >45 tahun dan pada perempuan berusia >55 tahun.¹²

Prevalensi jenis kelamin pasien SKA berdasarkan penelitian ini didominasi oleh laki-laki sebanyak 53 orang (75.7%). Hasil

ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Kusumawati *et al.* tahun 2018 yang menunjukkan bahwa penderita laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan (76.5%) dalam terjadinya SKA di RSI Jemursari Surabaya dan penelitian yang dilakukan oleh Sabebeben *et al.* tahun 2021 di RSUP Dr. M. Djamil Padang, di mana pasien SKA berjenis kelamin laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan (71,43%).^{6,13}

Kesamaan ini terjadi karena laki-laki merupakan faktor risiko terjadinya SKA akibat sedikitnya hormon estrogen yang merupakan agen ateroprotektif, sehingga laki-laki berisiko lebih tinggi dalam terjadinya SKA dibandingkan perempuan.^{12,14}

Pada penelitian ini, kejadian SKA didominasi oleh pasien STEMI yakni sebanyak 28 orang (40%). Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Jamil tahun 2017 di RS Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar yang menunjukkan bahwa jenis SKA yang paling banyak terjadi berupa STEMI yakni sebanyak 33 orang dari 46 orang pasien SKA (71.73%).¹⁵ Penelitian yang dilakukan oleh Nisa tahun 2017 di RSUP H. Adam Malik Medan juga menunjukkan hal yang sama, yakni tipe SKA terbanyak berupa STEMI sebanyak 43 pasien (50.6%).¹⁶ Namun, hasil yang berbeda dilaporkan oleh Udaya Ralapanawa *et al.* tahun 2019, di mana UAP merupakan jenis SKA yang paling banyak terjadi pada pasien SKA (37.7%).¹⁷ Selain itu, Mercilia Wenas *et al.* tahun 2017 juga melaporkan bahwa NSTEMI merupakan jenis SKA yang dominan terjadi pada pasien SKA (47%).¹⁸ Perbedaan ini terjadi karena keterlambatan pasien untuk mencari pertolongan medis sedini mungkin ketika mengalami nyeri dada. Penelitian yang dilakukan oleh Fahrera tahun 2019 menemukan bahwa 53 dari 125 orang memiliki tingkat pengetahuan yang kurang baik dalam mencari pertolongan pertama sebagai respon awal dari keluhan nyeri dada, di mana 53 pasien ini memutuskan untuk

beristirahat dan tidak langsung menuju rumah sakit terdekat untuk mendapatkan pertolongan pertama setelah mengalami nyeri dada. Hal ini lebih lanjut menyebabkan keterlambatan pasien tiba di IGD pada kondisi yang sudah buruk.¹⁹

Berdasarkan hasil penelitian, pasien SKA yang mengalami MACE sebanyak 30 orang (42.9%) dimana jenis MACE terbanyak berupa gagal jantung (66.7%), diikuti oleh syok kardiogenik (13.3%), aritmia yang meliputi ventrikular takikardi (VT), atrial fibrilasi (AF), dan atrioventrikular blok total (AV blok total) (13.3%), serta kematian (6.7%). Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Kusumawati *et al.* tahun 2018, di mana proporsi jenis MACE terbanyak yang terjadi pada pasien SKA adalah gagal jantung sebanyak 24 orang (51%).⁶ Penelitian yang dilakukan oleh Munirwan *et al.* tahun 2021 juga menunjukkan hal yang sama, dimana jenis MACE sebagai komplikasi terbanyak pada pasien SKA adalah gagal jantung sebanyak 47 kasus dari 71 kasus komplikasi pada pasien SKA (66.2%).¹⁰

Kesamaan hasil antara penelitian ini dengan penelitian sebelumnya terjadi karena gagal jantung, terutama tipe *heart failure with reduced ejection fraction* (HFrEF) disebabkan oleh *index event* yang mengakibatkan terjadinya penurunan kemampuan jantung dalam memompa darah, di mana *index event* tersering yang menyebabkan penurunan kontraktilitas jantung adalah SKA. Sindroma Koroner Akut mengakibatkan hilangnya fungsi miosit jantung akibat iskemia berkepanjangan. Penurunan kontraktilitas jantung dapat terjadi karena adanya kerusakan sekunder pada ventrikel seperti *remodeling* pada ventrikel kiri, penurunan kontraktilitas, hipertrofi, apoptosis, dan fibrosis miosit akibat mekanisme kompensasi tubuh yang melibatkan sistem saraf simpatik, sistem renin-angiotensin, dan sistem sitokin dalam jangka waktu yang lama.^{20,21}

Iskemia yang terjadi akibat SKA juga dapat menyebabkan ketidakseimbangan elektrolit yang merupakan dasar dalam terjadinya aritmia. Iskemia pada miokard menyebabkan defisiensi ATP, asidosis yang disebabkan glikolisis anaerob, peningkatan kalium ekstrasel, dan akumulasi *lysophosphatidylcholine*.²² Iskemia juga menurunkan aktivitas Na^+ , K^+ -ATPase pada jantung, di mana hal tersebut mengurangi *background repolarizing current* dan meningkatkan depolarisasi diastolik fase 4 yang pada akhirnya meningkatkan *firing rate* spontan pada sel *pacemaker*.²³

Adanya peningkatan K^+ ekstrasel mengakibatkan depolarisasi parsial dari membran potensial istirahat dan menyebabkan *maximum diastolic potential* lebih positif. Hal tersebut mengakibatkan peningkatan *firing rate* sel *pacemaker* dan memicu aktivitas spontan akibat adanya *injury currents* antara jaringan yang infark dengan jaringan miokard yang sehat yang dapat ditemui pada pasien dengan VT.^{23,24}

Hiperkalemia juga dapat menyebabkan terjadinya AV blok total, di mana kadar kalium serum yang tinggi dapat mengganggu konduksi impuls pada serat purkinje dan ventrikel karena adanya penurunan bertahap dalam eksitabilitas dan kecepatan konduksi sel *pacemaker* serta jaringan konduksi lain di jantung. AV blok total juga terjadi karena adanya hipoperfusi pada arteri yang memvaskularisasi AV node, sehingga aliran impuls yang mencapai area jantung tidak dapat tereksitasi.^{23,25}

Sel yang berasal dari area infark melepaskan Ca^{2+} dari retikulum sarkoplasma secara spontan. Hal ini mengakibatkan terjadinya peningkatan Ca^{2+} intrasel dan menyebabkan AF. Selain itu, faktor neurohormonal yang terjadi sebagai bentuk kompensasi tubuh atas penurunan curah jantung akibat iskemia pada SKA juga dapat menyebabkan peningkatan Ca^{2+} intraselular oleh sistem saraf simpatis, di mana peningkatan Ca^{2+} intrasel berpengaruh dalam terjadinya

delayed afterdepolarization. Akumulasi *lysophospholipid* pada miokard yang iskemik juga merupakan mekanisme dalam terjadinya *delayed afterdepolarization* dan pemicu dalam otomatisasi.^{23,26}

Syok kardiogenik yang terjadi pada pasien SKA diakibatkan oleh iskemia miokard yang berpengaruh terhadap kontraktilitas jantung, sehingga terjadi penurunan curah jantung dan tekanan darah. Disfungsi miokard sistolik mengakibatkan terjadinya penurunan curah jantung dan *stroke volume*, di mana penurunan keduanya menyebabkan terjadinya hipotensi, hipoperfusi pada miokard, perburukan iskemia, dan disfungsi miokard secara progresif yang berujung pada kematian jika tidak tertangani dengan baik.²⁷

Trombus yang terbentuk akibat rupturnya plak pada pasien SKA dapat terlepas dari tempatnya dan menjadi emboli di dalam otak yang mengakibatkan terjadinya sumbatan pada pembuluh darah di otak. Oklusi pada pembuluh darah tersebut mengakibatkan terjadinya stroke iskemik karena sel otak mengalami gangguan metabolisme akibat tidak mendapat suplai darah, oksigen, dan energi yang cukup.²⁸

Kematian yang terjadi pada pasien SKA dalam penelitian ini disebabkan oleh syok kardiogenik dan AF. Kematian akibat syok kardiogenik terjadi karena adanya iskemia yang masif pada multiorgan akibat hipoperfusi jaringan yang berat. Hipoperfusi tersebut disebabkan oleh disfungsi progresif dari ventrikel kiri sebagai akibat dari kontraktilitas ventrikel kiri dan *stroke volume* yang sangat berkurang. Kematian pada pasien SKA dengan AF dapat terjadi karena berkurangnya curah jantung akibat hilangnya kontraksi atrial, laju ventrikel yang cepat, hilangnya sinkronisasi atrioventrikular, dan interval R-R yang bervariasi.³

Jumlah pasien SKA berdasarkan kadar hs-cTnI yang termasuk dalam kategori

tinggi berjumlah 41 orang (58.6%). Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Than *et al.* tahun 2018 yang menyatakan bahwa peningkatan kadar hs-cTnI turut meningkatkan risiko terjadinya MACE dan semua penyebab mortalitas pada pasien dengan gejala SKA.⁷ Selain itu, Daniel *et al.* tahun 2022 dan Januzzi *et al.* tahun 2019 juga menyatakan bahwa risiko terjadinya MACE semakin tinggi pada pasien dengan kadar hs-cTnI yang tinggi.^{29,30}

Hasil uji statistik antara kadar hs-cTnI dengan MACE menunjukkan *p value* = 0.006 dimana *p value* < 0.05, sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara kadar hs-cTnI dengan MACE pada pasien SKA yang dirawat inap di RSUD Raden Mattaher Jambi.

Hs-cTnI merupakan petanda yang sangat spesifik dalam mendeteksi adanya kerusakan miokardium dan berhubungan dengan peningkatan risiko MACE pada lansia dan pasien dengan nyeri dada.³¹ Ketika seseorang mengalami serangan jantung, miokard berada dalam kondisi iskemia dan akan berlanjut menjadi nekrosis jika iskemia berlangsung cukup lama. Adanya iskemia miokard dan nekrosis dari miosit akan menyebabkan terjadinya pelepasan troponin dari myofibril ke dalam sirkulasi karena adanya proses degradasi proteolitik dalam miokardium yang terjadi beberapa jam setelah terjadinya iskemia. Semakin luas zona infark pada miokard, maka semakin tinggi pula hs-cTnI yang terdeteksi dalam sirkulasi darah yang akan mempengaruhi kinerja jantung, seperti menurunnya kontraktilitas jantung yang berpengaruh terhadap curah jantung. Hal inilah yang mengakibatkan terjadinya gagal jantung dan bisa berlanjut menjadi syok kardiogenik serta kematian jika tidak ditatalaksana dengan baik. Aritmia dapat terjadi karena adanya ketidakseimbangan elektrolit akibat menurunnya aktivitas Na⁺, K⁺-ATPase pada jantung dengan jenis aritmia yang berupa VT, AF, dan AV blok

total.^{20,23,32} Oleh karena itu, meningkatnya kadar hs-cTnI pada pasien turut meningkatkan risiko prognosis yang buruk dan dihubungkan dengan MACE pada pasien dengan atau tanpa penyakit kardiovaskular.⁷

5. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian, diketahui bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara kadar hs-cTnI dengan MACE pada pasien SKA di RSUD Raden Mattaher Jambi (*p value* 0.006 <0.05). Dengan demikian, diharapkan bagi semua orang untuk tidak menganggap remeh keluhan nyeri dada dan segera ke rumah sakit untuk mendapatkan pertolongan pertama agar tidak jatuh dalam kondisi yang terlanjur buruk karena keterlambatan mendapat pertolongan. Melalui penelitian ini diharapkan institusi pelayanan kesehatan dan petugas medis dapat menjadi edukator dan fasilitator dalam pencegahan terjadinya MACE terutama kepada pasien SKA sehingga dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas akibat MACE pada pasien SKA.

Daftar Pustaka

1. WHO. Cardiovascular Disease (online). 2021. Diunduh dari: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)); 2021 (diakses 5 Apr 2022).
2. Kementerian Kesehatan RI. Riskesdas 2018. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan; 2018.
3. Morrow DA. Myocardial Infarction A Companion to Braunwald's Heart Disease. Missouri: Elsevier; 2017.
4. Surendran A, Atefi N, Zhang H, Aliani M, Ravandi A. Defining Acute Coronary Syndrome through Metabolomics. *Metabolites*. 2021;11(685):1.
5. Singh A, Museedi AS, Grossman SA. Acute Coronary Syndrome. *Treasure*

- Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
6. Kusumawati E, Firdaus AAA, Putra RHM. Hubungan antara Kadar Troponin dengan Kejadian Major Adverse Cardiovascular Events pada Pasien Sindrom Koroner Akut di RSI Jemuran Surabaya. *Medical and Health Science Journal*. 2018;2(1):48.
 7. Than MP, Aldous SJ, Troughton RW, Pemberton CJ, Richards AM, Frampton CMA, *et al*. Detectable High-Sensitivity Cardiac Troponin within the Population Reference Interval Conveys High 5-Year Cardiovascular Risk: An Observational Study. *Clinical Chemistry*. 2018;64(7):1050.
 8. Mohammadzadeh S, Matani N, Soleimani N, Bazrafshan drissi H. Comparison of Point-of-Care and Highly Sensitive Laboratory Troponin Testing in Patients Suspicious of Acute Myocardial Infarction and Its Efficacy in Clinical Outcome. *Hindawi Cardiology Research and Practice*. 2022;22(1):1-7.
 9. Lima BB, Hammadah M, Kim JH, Uphoff I, Shah A, Levantsevych O *et al*. Relation of High-sensitivity Cardiac Troponin I Elevation With Exercise to Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol*. 2020 Dec 1;136:1-8.
 10. Munirwan H, Ridwan M, Nurkhalis, Hakim MH, Rizki M, Khaled TM. Profil Penderita Sindroma Koroner Akut di Rumah Sakit Umum Daerah dr. Zainoel Abidin Banda Aceh. *JMS*. 2021;1(1):11, 14.
 11. Muhibbah, Wahid A, Agustina R, Illiandri O. Karakteristik Pasien Sindrom Koroner Akut pada Pasien Rawat Inap Ruang Tulip di RSUD Ulin Banjarmasin. *Indonesian Journal for Health Sciences*. 2019;3(1):8.
 12. Demirel ME, Donmez I, Ucaroglu ER, Yuksel A. Acute Coronary Syndrome and Diagnostic Methods. *Med Res Innov*. 2019;3:1.
 13. Sabebege EMM, Yaswir R, Efrida. Gambaran Castelli's Risk Index-1 pada Pasien Sindrom Koroner Akut di RSUP Dr. M. Djamil Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 2021;10(2):104.
 14. Nofer JR. Estrogen and Atherosclerosis: Insight from Animal Models and Cell Systems. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2012;48:13-29.
 15. Jamil M. Perbedaan Rerata Nilai Troponin pada Pasien Sindrom Koroner Akut dengan ST Elevasi dan Sindrom Koroner Akut tanpa ST Elevasi di ICCU RS Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar (Skripsi). Makassar: FK Universitas Hasanuddin; 2017.
 16. Nisa RA. Gambaran Profil Penderita Sindrom Koroner Akut di RSUP H. Adam Malik Medan (Skripsi). Medan: FK UMSU; 2017.
 17. Ralapanawa U, Kumarasiri PVR, Jayawickreme KP, Kumarihamy P, Wijeratne Y, Ekanayake M, *et al*. Epidemiology and risk factors of patients with types of acute coronary syndrome presenting to a tertiary care hospital in Sri Lanka. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19(1):229. doi: 10.1186/s12872-019-1217-x. PMID: 31638908; PMCID: PMC6805431.
 18. Wenas MF, Jim EL, Panda AL. Hubungan antara Rasio Kadar Kolesterol Total terhadap High Density Lipoprotein (HDL) dengan Kejadian Sindrom Koroner Akut di RSUP Prof. Dr. R. D Kandou Manado. *Jurnal e-Clinic*. 2017;5(2):184.
 19. Fahrera MP, Susilo C, Adi GS. Hubungan Pengetahuan Kejadian Nyeri Dada dengan Respon Awal Pasien dalam Mencari Pertolongan Pertama pada Penyakit Jantung Koroner di Puskesmas Kalisat (Skripsi). Jember: Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Jember; 2019.

20. Huether SE, McCance KL. Understanding Pathophysiology. 6th Ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.
21. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Braunwald E. Braunwald's Heart Disease. 11th Ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.
22. Laksono S, Harsas NA. Arrhythmia in Acute Coronary Syndrome: Mini Review. Al-Iqra Medical Journal. 2022;5(1):41.
23. Loscalzo J. Harrison's Cardiovascular Medicine. New York: The McGraw Hill; 2010.
24. Forth C, Gangwani MK, Alvey H. Ventricular Tachycardia. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
25. Rosa SA, Timoteo AT, Ferreira L, et al. Complete atrioventricular block in acute coronary syndrome: prevalence, characterisation and implication on outcome. European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care. 2018;7(3): 218–223
26. PERKI. Pedoman Tatalaksana Fibrilasi Atrium. Edisi ke-1. Jakarta: PP PERKI; 2014.
27. Vahdatpour C, Collins D, Goldberg S. Cardiogenic Shock. J Am Heart Assoc. 2019;8:e011991.
28. Aninditha T, Wiratman W. Buku Ajar Neurologi. Jakarta: Departemen Neurologi FK UI RSCM; 2017.
29. Daniel, Saputra F, Bagaswoto HP, Setianto BY. Association between the level of high-sensitivity troponin I (Hs-Trop I) and major adverse cardiovascular events in patients with acute myocardial infarction of segment elevation (STEMI) with primary percutaneous coronary intervention (PCI). J Med Sci. 2022;54(1):22.
30. Januzzi JL, Suchindran S, Hoffman U, Patel MR, Ferencik M, Coles A, et al. Single-Molecule hsTnI and Short-Term Risk in Stable Patients With Chest Pain. J Am Coll Cardiol. 2019; 73(3): 251–260.
31. Wong YK, Cheung CYY, Tang CS, Hai JJS, Lee CH, Lau KK, et al. High-sensitivity Troponin I and B-Type Natriuretic Peptide Biomarkers for Prediction of cardiovascular events in patients with coronary artery disease with and without diabetes mellitus. Cardiovasc Diabetol. 2019;18:171.
32. Park KC, Gaze DC, Collinson PO, Marber MS. Cardiac troponins: from myocardial infarction to chronic disease. Cardiovascular Research. 2017;113:1712.