



Original Article

Validasi Temporal Prediktor Kejadian Kardiovaskular Mayor pada Penderita Infark Miokard Akut dengan Elevasi Segmen ST

Robert Adrianto Raharjo¹, Susi Herminingsih^{1,2}, Pipin Ardhianto^{1,2}, Yan Herry^{1,2}

¹Program Studi Jantung dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

²KSM Jantung RSUP Dr. Kariadi Semarang

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v8i2.569>

Diajukan: 15 Maret 2021
Diterima: 11 Mei 2021

Afiliasi Penulis:
Program Studi Jantung dan Pembuluh Darah
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Korespondensi Penulis:
Robert Adrianto Raharjo
Jl. Dr. Sutomo No. 16, Semarang,
Jawa Tengah 50244,
Indonesia

E-mail:
robert.adriantoraharjo@gmail.com

Latar belakang : Skor risiko KARIADI merupakan sistem skor dengan rentang skor 0–9; komponennya meliputi kelas Killip, *final TIMI flow*, *total ischemic time*, kadar kreatinin darah, kadar glukosa darah, tekanan darah sistolik, dan usia. Skor tersebut dikembangkan untuk memprediksi risiko kejadian kardiovaskular mayor (KKvM) selama rawat inap (gabungan kematian, stroke, *urgent revascularization*, syok kardiogenik, edema paru akut, atau aritmia) pada penderita infark miokard akut dengan elevasi segmen ST (IMA–EST) yang menjalani intervensi koroner perkutan (IKP) primer, namun performa skor risiko tersebut belum pernah divalidasi secara temporal. Penelitian ini bertujuan untuk melakukan validasi temporal terhadap skor risiko KARIADI.

Metode : Penelitian ini merupakan penelitian kohort prospektif pada 109 penderita IMA–EST yang menjalani IKP primer di RSUP Dr. Kariadi dari Januari–November 2020. Sampel penelitian menjalani penilaian skor risiko KARIADI dan *follow-up* selama rawat inap untuk menentukan ada/tidaknya KKvM. Validasi dilakukan dengan menguji performa kalibrasi [dinilai dengan *calibration-in-the-large* (alfa), *calibration slope* (beta), serta plot kalibrasi] dan diskriminasi (dinilai dengan *c-statistic* dan kurva *receiver operating characteristic*).

Hasil : Delapan belas pasien (16,5%) mengalami KKvM. Skor risiko KARIADI menunjukkan performa kalibrasi yang kurang baik (alfa -0,39; beta 0,71; plot kalibrasi kurang sesuai) dan performa diskriminasi sedang (*c-statistic* 0,75; IK95% 0,62–0,87).

Simpulan : Skor risiko KARIADI mungkin belum valid dalam memprediksi KKvM selama rawat inap pada penderita IMA–EST yang menjalani IKP primer.

Kata kunci : Infark miokard akut dengan elevasi segmen ST, skor risiko KARIADI, validasi temporal

Temporal Validation of Major Adverse Cardiovascular Events' Predictors in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients

Abstract

Background : KARIADI risk score is a 0-to-9 point system based on Killip class, final TIMI flow, total ischemic time, creatinine level, blood glucose, systolic blood pressure, and age. This score was developed to predict the risk of in-hospital major adverse cardiovascular events (MACE) (a composite of death, stroke, urgent revascularization, cardiogenic shock, acute pulmonary edema, or arrhythmia) in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) undergoing primary percutaneous intervention (PPCI), but its performance has never been validated temporally. The aims of this study was to perform temporal validation on KARIADI risk score.

Methods : This study was a prospective cohort study on 109 STEMI patients undergoing PPCI in Dr. Kariadi General Hospital during January-November 2020. Each sample underwent KARIADI risk score assessment and follow-up for in-hospital MACE. The risk score validation was performed by assessing calibration [measured with calibration-in-the-large (alpha), calibration slope (beta), and calibration plot] and discrimination performance [measured with c-statistic and receiver operating characteristic curve].

Results : Eighteen patients (16.5%) had MACE. KARIADI risk score demonstrated unsuitable calibration (alpha -0.39, beta 0.71, unfit calibration plot) and moderate discrimination performance (c-statistic 0.75, 95% CI 0.62-0.87).

Conclusion : KARIADI risk score may not be valid in predicting in-hospital MACE in patients with STEMI undergoing PPCI.

Keywords : ST-segment elevation myocardial infarction, KARIADI risk score, temporal validation

PENDAHULUAN

Infark miokard akut dengan elevasi segmen ST (IMA-EST) merupakan suatu masalah kesehatan publik yang penting, baik di negara maju maupun negara berkembang, dengan angka insidensi antara 43 – 144 per 100.000 penduduk per tahun.^{1,2} Kejadian kardiovaskular mayor (KKvM), yang meliputi aritmia, revaskularisasi segera, stroke, dan kematian, merupakan komplikasi dari IMA-EST. KKvM dapat terjadi bahkan pada penderita IMA-EST yang telah menjalani intervensi koroner perkutan (IKP) primer, dengan angka kejadian yang tinggi di Indonesia, yaitu sebesar 5,9–25,5%.³⁻⁷ Skor risiko KARIADI⁷ adalah skor risiko prediksi KKvM selama perawatan di rumah sakit pada penderita IMA-EST pasca IKP primer yang dikembangkan oleh Asrial dkk. Dengan menggunakan tujuh variabel prediktor (umur, tekanan darah sistolik, kelas Killip, kadar glukosa darah sewaktu, kadar kreatinin darah, durasi *total ischemic time*, dan *final thrombolysis in myocardial infarction* [TIMI] *flow*), skor risiko KARIADI mampu memprediksi KKvM dengan rentang yang luas dan gradual, dari 1,2% pada skor terendah hingga 99,9% pada skor tertinggi, dengan hasil validasi internal yang baik. Tujuan awal dari dikembangkannya skor risiko KARIADI adalah untuk menentukan pasien mana yang memerlukan perawatan di ruang rawat intensif berdasarkan prediksi risiko KKvM, namun konsep klinis ini belum dapat dibuktikan karena ketepatan prediksi dari skor itu sendiri belum divalidasi.⁷

Untuk dapat digunakan dalam praktik klinis, skor risiko perlu menjalani penelitian validasi.⁸⁻¹⁰ Maka dari itu, penelitian ini dilakukan dengan tujuan melakukan validasi temporal terhadap skor risiko KARIADI.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian kohort prospektif pada penderita IMA-EST yang menjalani IKP primer di RSUP Dr. Kariadi pada periode Januari–Oktober 2020. Pengambilan sampel dilakukan dengan metode *consecutive sampling*, dengan kriteria inklusi yaitu pasien dengan diagnosis IMA-EST yang menjalani IKP primer yang berusia 18–80 tahun; sementara kriteria eksklusi pada penelitian ini yaitu pasien diketahui menderita kanker atau penyakit lainnya yang diperkirakan dapat menjadi penyebab utama kematian selama perawatan dan pasien mengalami stroke sebelum atau selama prosedur IKP primer. Jumlah sampel minimal berdasarkan studi simulasi oleh Vergouwe dkk¹¹ adalah sebesar 104 sampel.

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah KKvM yang timbul selama rawat inap, dengan komponen kematian, syok kardiogenik, edema paru akut, aritmia, stroke, dan/atau revaskularisasi segera. Sementara itu, variabel bebas dalam penelitian ini adalah skor risiko KARIADI, yang memiliki variabel prediktor dan sistem penilaian seperti yang ditampilkan pada Tabel 1.

Penelitian ini menggunakan prinsip *complete case*, sehingga semua data diharapkan lengkap. Data akan dianalisis menggunakan perangkat lunak R versi 3.6.2. Validasi prediksi skor risiko KARIADI dinilai dengan uji kalibrasi (*calibration-in-the-large* dan *calibration slope* dengan visualisasi menggunakan plot kalibrasi) dan uji diskriminasi [statistik-c dengan visualisasi menggunakan kurva *receiver operating characteristics* (ROC)].

Calibration-in-the-large (*intercept* alfa) merupakan selisih antara prediksi probabilitas KKvM berdasarkan

TABEL 1
Skor risiko KARIADI⁷

Variabel	Kategori	Skor
Kelas Killip	>2	2
	≤2	0
Final TIMI flow	<3	2
	3	0
Kadar kreatinin darah (mg/dl)	≥2	1
	<2	0
Durasi total ischemic time (jam)	>10	1
	≤10	0
Kadar glukosa darah (mg/dl)	>180	1
	≤180	0
Tekanan darah sistolik (mmHg)	≤100	1
	>100	0
Usia	≥63	1
	<63	0

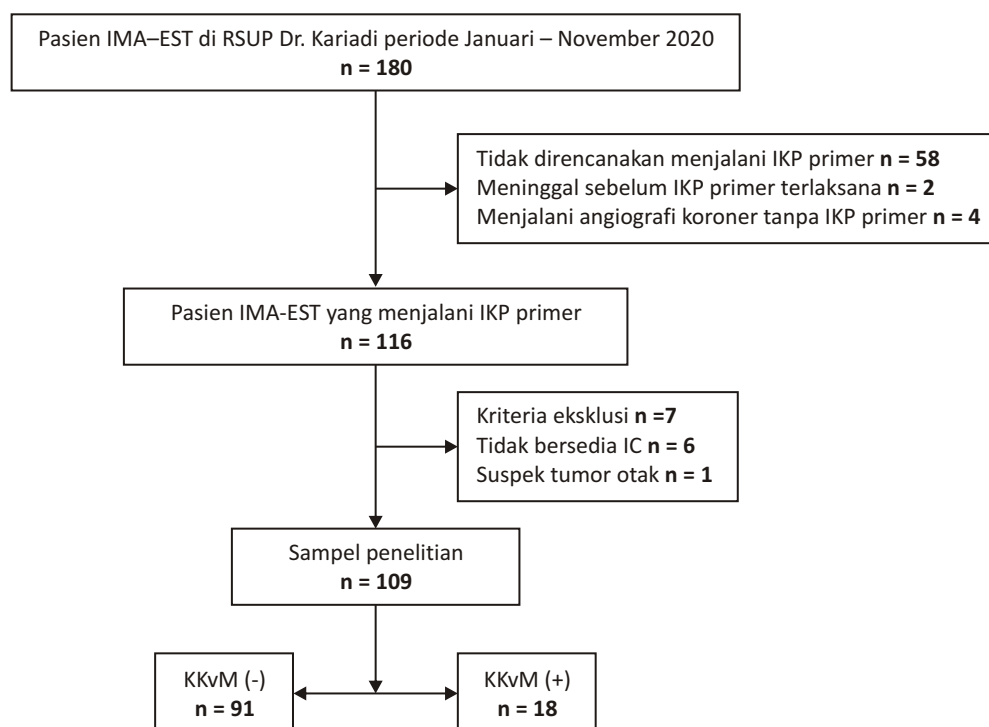
skor risiko KARIADI dengan rerata KKvM yang benar-benar terjadi dalam penelitian ini. *Calibration slope* (*slope* beta) adalah ukuran kesesuaian antara risiko luaran yang diprediksi skor risiko KARIADI dengan yang diobservasi di seluruh kisaran prediksi. Statistik-c (*concordance*) merupakan kuantifikasi dari kemampuan diskriminasi suatu model, di mana nilai c sama dengan area di bawah kurva ROC.

Penelitian ini telah mendapatkan keterangan layak etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan RSUP Dr. Kariadi Semarang, dengan nomor 458/EC/KEPK-RSDK/2020.

HASIL

Alur pengumpulan sampel ditunjukkan pada Gambar 1 dan karakteristik dasar dari total 109 sampel penelitian validasi ini beserta data original yang digunakan untuk menderivasi skor risiko KARIADI ditampilkan pada Tabel 2. Dalam evaluasi selama rawat inap paska IKP primer, KKvM terjadi pada 18 sampel (16,5%), dengan komponen kematian pada 9 sampel, syok kardiogenik pada 4 sampel, edema paru akut pada 2 sampel, dan aritmia pada 3 sampel.

Perbandingan antara angka kejadian KKvM yang diobservasi pada data derivasi dan validasi dengan prediksi KKvM berdasarkan skor risiko KARIADI ditunjukkan pada Gambar 2. Sementara itu, plot kalibrasi



Gambar 1. Alur pengumpulan sampel penelitian

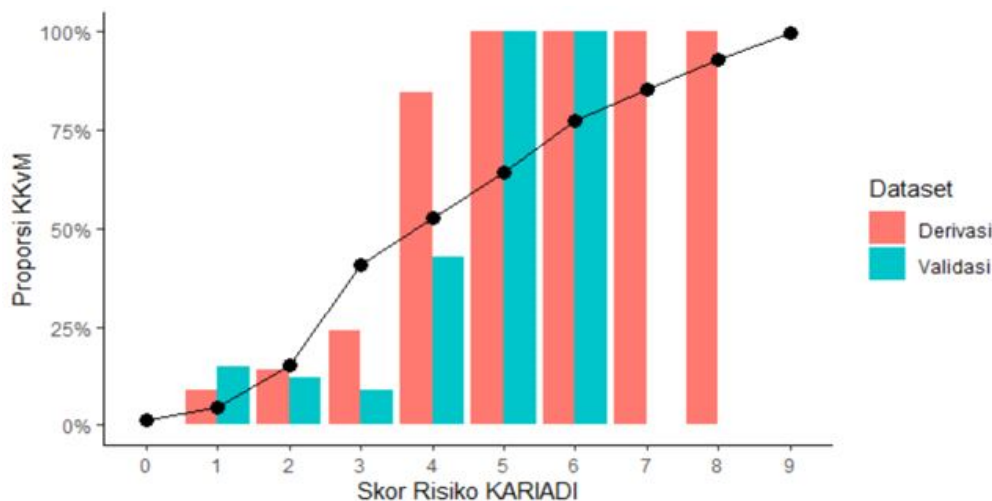
TABEL 2
Karakteristik dasar dari kohort validasi dibandingkan dengan kohort derivasi skor risiko KARIADI

Variabel	Data Derivasi (n=208)	Kohort Validasi (n=109)	Kohort Validasi KkVm (-) (n=91)	Kohort Validasi KkVm (+) (n=18)
Usia, tahun	55,8 ± 10,0	57,8 ± 9,3	57,5 ± 9,3	59,2 ± 9,3
Jenis kelamin				
Laki-laki	166 (79,8%)	86 (78,9%)	71 (78,0%)	15 (83,3%)
Perempuan	42 (20,2%)	23 (21%)	20 (22,0%)	3 (16,7%)
Faktor risiko KV	TDL			
Hipertensi		63 (57,8%)	54 (59,3%)	9 (50%)
Diabetes		64 (58,7%)	53 (58,2%)	11 (61,1%)
Dislipidemia		32 (29,4%)	26 (28,6%)	6 (33,3%)
Active smoker		43 (39,4%)	34 (37,4%)	9 (50%)
Ex-smoker		28 (25,7%)	24 (26,4%)	4 (22,2%)
FH		15 (13,8%)	12 (13,2%)	3 (16,7%)
Menopause		19 (82,6%)	16 (84,2%)	3 (100%)
Riwayat CAD		10 (9,2%)	7 (7,7%)	3 (16,7%)
TD sistolik, mmHg	120,2 ± 26,6	122,8 ± 24,9	127,0 ± 22,6	101,2 ± 25,7
Frekuensi detak jantung, kali/menit	81,2 ± 24,4	77,5 ± 19,6	77,7 ± 17,0	76,4 ± 30,2
Kelas Killip				
1	164 (78,9%)	95 (87,1%)	81 (89,0%)	14 (77,8%)
2	22 (10,6%)	9 (8,3%)	8 (8,8%)	1 (5,55%)
3	3 (1,4%)	3 (2,8%)	1 (1,1%)	2 (11,1%)
4	19 (9,1%)	2 (1,8%)	1 (1,1%)	1 (5,55%)
Lokasi infark anterior	98 (47,1%)	56 (51,4%)	47 (51,6%)	9 (50%)
IMT, kg/m ²	TDL	25,2 ± 3,0	25,2 ± 2,9	25,3 ± 3,6
Kreatinin, mg/dL	1,13 (0,95 – 1,4)	1,10 (0,95 – 1,40)	1,10 (0,95 – 1,30)	1,68 (0,99 – 2,00)
Glukosa darah, mg/dL	156 (123 – 239)	147 (113 – 248)	130 (110 – 228)	206 (177 – 319)
Door-to-wire crossing, jam	2,8 (1,8 – 4,2)	3,3 (2,3 – 4,4)	3,3 (2,3 – 4,4)	3,8 (2,7 – 4,6)
Total ischemic time, jam	8,0 (5,6 – 11,3)	10,2 (7,5 – 14,9)	9,7 (7,2 – 12,4)	14,9 (9,6 – 20,2)
CAD vessel disease				
1	56 (26,9%)	35 (32,1%)	31 (34,1%)	4 (22,2%)
2	72 (34,6%)	29 (26,6%)	22 (24,2%)	7 (38,9%)
3	80 (38,5%)	45 (41,3%)	38 (41,7%)	7 (38,9%)
IRA	TDL			
LAD		56 (51,4%)	48 (52,7%)	8 (44,4%)
LCx		9 (8,3%)	8 (8,8%)	1 (5,6%)
RCA		43 (39,4%)	35 (38,5%)	8 (44,4%)

Variabel	Data Derivasi (n=208)	Kohort Validasi (n=109)	Kohort Validasi KKvM (-) (n=91)	Kohort Validasi KKvM (+) (n=18)
LM		1 (0,9%)	0	1 (5,6%)
<i>Final TIMI flow</i>				
3	191 (91,8%)	96 (88,1%)	81 (89,0%)	15 (83,3%)
2	16 (7,7%)	12 (11,0%)	9 (9,9%)	3 (16,7%)
1	1 (0,5%)	1 (0,9%)	1 (1,1%)	0
Panjang stent total, mm	TDL	33 (24 – 49)	33 (24 – 52)	34 (28 – 45)
<i>Skor risiko Kariadi</i>				
Killip >2	22 (10,6%)	5 (4,6%)	2 (2,2%)	3 (16,7%)
<i>Final TIMI flow</i> <3	17 (8,2%)	13 (11,9%)	10 (11,0%)	3 (16,7%)
Kreatinin ≥2 mg/dL	17 (8,2%)	5 (4,6%)	1 (1,1%)	5 (27,8%)
<i>Total ischemic time</i> >10 jam	70 (33,7%)	57 (52,3%)	45 (49,5%)	12 (66,7%)
Glukosa darah >180 mg/dL	78 (37,5%)	38 (34,9%)	26 (28,6%)	12 (66,7%)
TD sistolik ≤100 mmHg	55 (26,4%)	23 (21,1%)	13 (14,3%)	10 (55,5%)
Usia ≥63 tahun	55 (26,4%)	28 (25,7%)	24 (26,4%)	4 (22,2%)
Total skor	1 (0 – 2)	2 (1 – 2)	1 (1 – 2)	2,5 (1,25 – 4,75)
KKvM	41 (19,7%)	18 (16,5%)	–	–

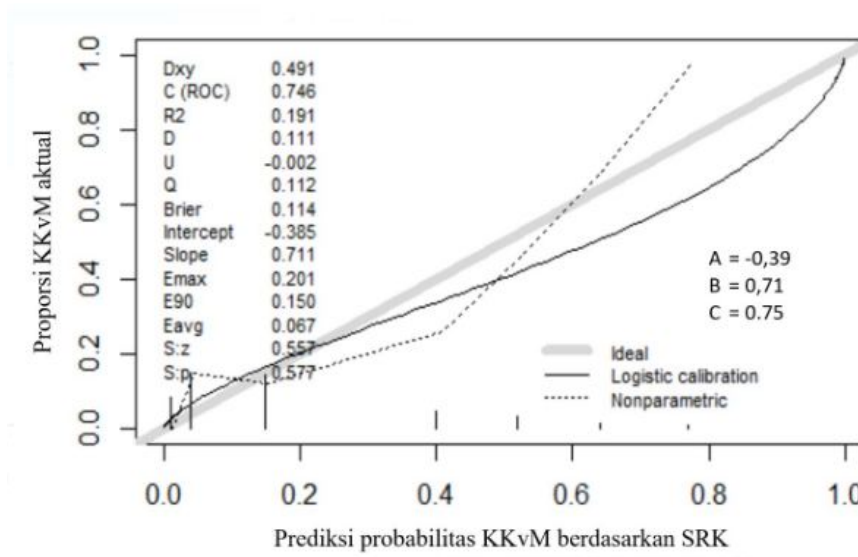
Nilai yang ditampilkan adalah rerata ± SD, median (*interquartile range*), atau n (%).

CAD, *coronary artery disease*; IKP, *intervensi koroner perkutan*; IMT, *indeks massa tubuh*; IRA, *infarct related artery*; KKvM, *kejadian kardiovaskular mayor*; KV, *kardiovaskular*; LAD, *left anterior descending*; LCx, *left circumflex*; RCA, *right coronary artery*; TD, *tekanan darah*; TDL, *tidak dilaporkan*.

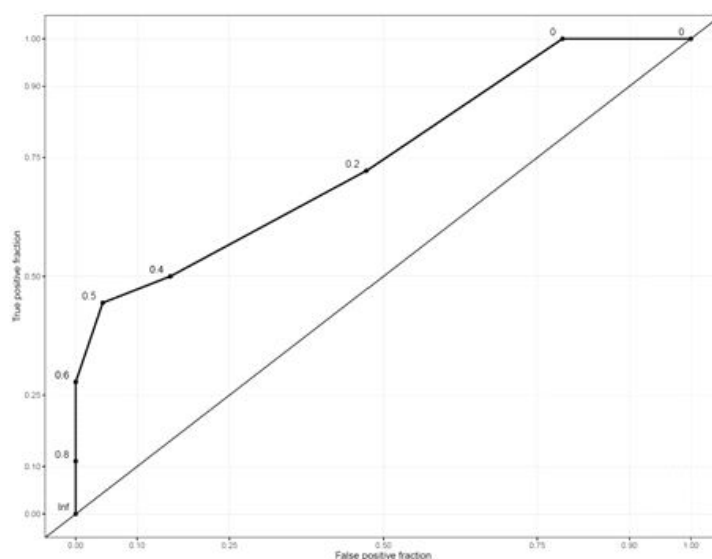


Derivasi	0	8.9	14.3	24	84.6	100	100	100	100	-
Validasi	0	14.7	12.1	9.1	42.9	100	100	-	-	-
Prediksi	1.2	4.5	15.2	40.9	52.7	64.1	77.5	85.3	92.8	99.9

Gambar 2. Perbandingan proporsi kejadian kardiovaskular mayor yang diobservasi pada kohort derivasi dan validasi vs. prediksi



Gambar 3. Plot kalibrasi skor risiko KARIADI
A, alfa/calibration-in-the-large; B, beta/calibration slope; C, c-statistic; KKvM, kejadian kardiovaskular mayor; SRK, skor risiko KARIADI.



Gambar 4. Kurva receiver-operating characteristic skor risiko KARIADI pada kohort validasi

skor risiko KARIADI ditunjukkan pada Gambar 3. Interpretasi alfa dan beta serta visualisasi dari plot kalibrasi menunjukkan bahwa skor risiko KARIADI memiliki performa kalibrasi yang kurang baik, karena terdapat ketidaksesuaian antara prediksi probabilitas KKvM dengan kenyataan. Secara kuantitatif, performa kalibrasi skor risiko KARIADI memiliki nilai alfa -0,39 dan beta 0,71.

Dari aspek diskriminasi, *c-statistic* skor risiko KARIADI dalam memprediksi KKvM adalah 0,75 (IK95% 0,62–0,87), dengan kurva receiver-operating

characteristic ditunjukkan di gambar 4. Berdasar parameter tersebut, skor risiko KARIADI dinilai memiliki performa diskriminasi sedang¹² atau *possibly helpful discrimination*.¹³

Penelitian derivasi skor risiko KARIADI⁷ mendapatkan titik potong terbaik pada skor ≥ 3 , dengan sensitivitas 87,8% dan spesifisitas 64,7%. Namun, saat skor ≥ 3 diterapkan pada data validasi ini, didapatkan sensitivitas 50%, spesifisitas 84,6%, *positive predictive value* 39,1%, dan *negative predictive value* 89,5%.

PEMBAHASAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa skor risiko KARIADI menunjukkan performa kalibrasi yang kurang baik dengan performa diskriminasi sedang. Secara umum, ada dua faktor utama yang dapat mempengaruhi validitas, yaitu *case-mix* dan koefisien.¹⁴

Dalam validasi ini, model skor risiko KARIADI diaplikasikan tanpa mengubah prediktor, sistem penilaian, dan luaran. Hal tersebut dimaksudkan supaya distribusi prediktor dan luaran tidak berbeda antara data derivasi dan validasi (*case-mix* serupa). Meskipun demikian, tetap terdapat perbedaan antara penelitian ini dengan penelitian awal derivasi skor risiko KARIADI, yaitu dalam hal kriteria inklusi. Asrial dkk menggunakan batasan awitan IMA-EST ≤ 48 jam, sementara penelitian ini tidak menggunakan batasan awitan waktu tersebut karena menganut konsep IKP primer sesuai dengan panduan praktik klinik (PPK) IMA-EST dari *European Society of Cardiology*¹⁵ (ESC) yang dipublikasikan pada tahun 2017. Hal ini sesuai dengan periode waktu penelitian Asrial dkk yang menggunakan data periode 2015–2018, sementara penelitian validasi ini dilakukan pada tahun 2020. Perbedaan yang kedua adalah penelitian validasi ini berupa kohort prospektif, sementara penelitian derivasinya berupa kohort retrospektif. Yang ketiga, terdapat perbedaan *setting* klinis dengan adanya pandemi COVID-19 sejak Maret 2020, yang mempengaruhi pola pasien, pola praktik, dan luaran.¹⁶

Meskipun terdapat perbedaan dalam kriteria inklusi yang dikhawatirkan dapat menyebabkan perbedaan *case-mix* antara data derivasi dengan validasi, kenyataannya hanya didapatkan 1 sampel penelitian dengan onset >48 jam. Ketika sampel tersebut tidak diikutkan dalam analisis, hasil validasi yang yang didapatkan (A -0,43; B 0,73, C 0,75) tidak berbeda dengan analisis yang ditampilkan di Gambar 3. Perbedaan dalam pengumpulan data secara retrospektif pada derivasi dan prospektif pada validasi juga diharapkan tidak mempengaruhi *case-mix*, karena kedua penelitian tersebut adalah kohort. *Case-mix* akan terpengaruh bila desain dari penelitian yang retrospektif berupa *case-control* sehingga berpotensi menyebabkan perbedaan distribusi dari luaran yang diobservasi.¹⁴

Faktor kedua yang dapat mempengaruhi validitas adalah perbedaan koefisien regresi. Penyebab yang paling penting dari perbedaan ini adalah *setting* penelitian yang berbeda antara derivasi dengan validasi; isu ini telah dibahas dan disinggirkan pada pembahasan mengenai *case-mix*. Penyebab yang kedua adalah koefisien regresi seringkali diestimasi secara kurang tepat karena *overfitting* model/skor risiko terhadap data derivasi. *Overfitting* cenderung terjadi pada model yang dikembangkan dari sampel dengan jumlah yang kecil dengan (kandidat) prediktor yang banyak. *Shrinkage* dari

koefisien regresi dapat mencegah *overfitting*, namun seperti telah dilaporkan di berbagai penelitian, langkah ini seringkali tidak dilakukan pada berbagai model prediksi yang dipublikasikan.^{14,17} Skor risiko KARIADI dikembangkan dari 208 sampel penelitian dengan menguji 13 kandidat prediktor dan proses *shrinkage* koefisien regresi tidak dilaporkan;⁷ maka dari itu terdapat kemungkinan koefisien kurang sesuai karena *overfitting* model.

Terdapat beberapa hal yang dapat menyebabkan performa kalibrasi skor risiko KARIADI yang kurang baik. Yang pertama adalah faktor *sampling distribution* dan *central limit theorem* yang menyatakan bahwa distribusi sampel dari suatu statistik atau penelitian akan semakin mendekati distribusi normal atau yang diharapkan seiring dengan peningkatan jumlah sampel.¹⁸ Sementara itu, pada kohort validasi ini, pasien dengan skor 3 berjumlah sebelas sampel, skor 5 berjumlah tiga sampel, dan skor 6 berjumlah dua sampel; hal tersebut dapat menjadi penyebab ketidaksesuaian distribusi KVM yang diprediksi dengan yang aktual.

Kemungkinan yang kedua adalah populasi dengan skor risiko KARIADI yang tinggi yang kurang terwakili. Pada kohort validasi terdapat tiga sampel dengan skor 5; dua sampel dengan skor 6; dan tidak ada sampel dengan skor 7–9. Pada kohort derivasi dengan jumlah sampel yang lebih banyak pun hanya terdapat lima sampel dengan skor 5; empat sampel dengan skor 6; satu sampel dengan skor 7; dua sampel dengan skor 8; dan tidak ada sampel dengan skor 9. Hal ini menunjukkan bahwa populasi dengan skor risiko KARIADI yang tinggi kurang terwakili, baik pada kohort derivasi maupun validasi. Pada pengumpulan sampel kohort validasi, terdapat dua pasien yang meninggal saat menunggu IKP primer (Gambar 1), di mana keduanya memiliki profil risiko tinggi. Di samping itu, kemungkinan adanya *risk-treatment paradox*¹⁹ juga dapat berkontribusi pada rendahnya jumlah dan proporsi pasien risiko tinggi yang menjalani IKP primer.

Kemungkinan yang ketiga adalah skor risiko KARIADI memang memiliki kalibrasi yang kurang sesuai. Performa kalibrasi skor risiko KARIADI divalidasi secara internal hanya dengan menggunakan uji Hosmer & Lemeshow, di mana uji tersebut sudah tidak dianjurkan lagi karena memiliki kekuatan statistik yang terbatas untuk mengevaluasi kalibrasi yang buruk dan uji tersebut sensitif terhadap pengelompokan dan ukuran sampel. Di samping itu, uji Hosmer & Lemeshow tidak dapat menunjukkan besaran atau arah dari kalibrasi yang kurang baik, sehingga plot kalibrasi lebih dianjurkan.^{14,17} Meskipun validasi internal menyatakan bahwa skor risiko KARIADI memiliki kalibrasi yang baik dengan $p > 0,05$ pada uji Hosmer & Lemeshow,⁷ kohort derivasi juga memiliki kurva kalibrasi yang kurang sesuai, seperti yang telah ditunjukkan pada Gambar 3. Ketika uji Hosmer & Lemeshow dilakukan pada data

validasi, hasil yang didapatkan adalah tidak terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik antara KKvM yang diprediksi dengan yang diobservasi, dengan $p = 0,096$; tidak sesuai dengan visualisasi dan perhitungan alfa dan beta dari plot kalibrasi. Maka dari itu, uji Hosmer & Lemeshow tidak digunakan untuk menentukan performa kalibrasi dalam penelitian ini.

Sementara itu, dari aspek diskriminasi, skor risiko KARIADI memiliki *c-statistic* 0,75 yang berarti bahwa pasien yang mengalami KKvM memiliki peluang sebesar 75% untuk memiliki skor risiko KARIADI yang lebih tinggi daripada pasien yang tidak mengalami KKvM. Secara analogi, jika kita membandingkan skor risiko KARIADI satu orang pasien yang mengalami KKvM dengan seratus orang pasien yang tidak mengalami KKvM, maka skor satu pasien tersebut diharapkan akan lebih tinggi daripada skor 75 dari seratus pasien lainnya.^{12,13,20}

Dengan mengacu pada *c-statistic*, skor risiko KARIADI memiliki performa sedang atau *possibly helpful discrimination*. Bila diterapkan secara retrospektif pada pasien yang sudah mengalami KKvM, lalu dibandingkan dengan skor risiko KARIADI pasien-pasien yang tidak mengalami KKvM, kemungkinan besar (75%) skor risiko KARIADI akan memberikan nilai yang lebih tinggi pada pasien yang mengalami KKvM tersebut.^{13,14}

Penggunaan *cut off* skor risiko KARIADI ≥ 3 , seperti yang dianjurkan dalam penelitian derivasi, memberikan gambaran skor dengan *threshold* yang cukup tinggi dengan hasil *false positive rate* yang rendah (spesifisitas 84,6% ~ *false-positive rate* 15,4%); namun, hanya 50% pasien yang pada akhirnya akan mengalami KKvM yang dapat teridentifikasi dengan benar. Ketika *threshold* diturunkan, sensitivitas akan meningkat, namun dengan angka positif palsu yang meningkat (gambar 10, titik skor ≥ 2 , sensitivitas 72,2% dengan *false positive rate* 47,3%). Maka dari itu, secara hipotetis, pemilihan *cut off* skor risiko KARIADI kembali kepada tujuan yang diharapkan dari penggunaan skor tersebut. Jika tenaga kesehatan memerlukannya untuk memprediksi dengan tepat pasien-pasien mana saja yang akan mengalami KKvM selama rawat inap (negatif palsu tidak ada atau minimal), maka pemilihan *cut off* yang rendah akan menjadi lebih sesuai (misal *cut off* ≥ 1 dengan *false negative rate* 0% atau *cut off* ≥ 2 dengan *false negative rate* 27,8%). Jika tujuan penggunaan skor yang diharapkan adalah memprediksi dengan tepat pasien-pasien mana saja yang tidak akan mengalami KKvM selama rawat inap (positif palsu tidak ada atau minimal), maka pemilihan *cut off* yang tinggi akan menjadi lebih sesuai (misal *cut off* ≥ 4 dengan *false positive rate* 4,4% atau *cut off* ≥ 5 dengan *false negative rate* 0%).¹³ Meskipun demikian, skor risiko KARIADI memiliki kalibrasi yang kurang baik, sehingga jika digunakan secara prospektif untuk menstratifikasi risiko, akan terdapat ketidaksesuaian antara prediksi dengan aktual. Maka

dari itu, berdasarkan penelitian validasi ini, secara keseluruhan skor risiko KARIADI belum valid sehingga belum dapat digunakan secara klinis.

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan, yang pertama yaitu perubahan pola pasien yang terjadi akibat pandemi COVID-19. Berbagai artikel telah melaporkan dampak pandemi ini terhadap pasien-pasien IMA-EST, baik dari segi jumlah pasien yang berobat semakin sedikit, onset yang semakin panjang, dan luaran yang semakin buruk.¹⁶ Keterbatasan yang kedua yaitu skor risiko KARIADI memiliki parameter yang kompleks, di mana skor baru dapat dihitung secara lengkap bila pasien telah menjalani IKP primer. Kenyataannya, sebagian pasien dengan IMA-EST tidak menjalani IKP primer, padahal sebagian dari pasien dengan profil risiko tinggi justru berada pada kelompok yang tidak menjalani IKP primer tersebut. Di satu sisi, *setting* yang spesifik (IMA-EST yang menjalani IKP primer) menjadi kelebihan dari skor risiko KARIADI karena menjadi modalitas stratifikasi risiko pada populasi yang spesifik, namun di sisi lain hal tersebut menjadi keterbatasan dari skor risiko KARIADI, karena tidak dapat digeneralisasikan pada kelompok pasien-pasien IMA-EST yang tidak menjalani IKP primer.

Penelitian validasi temporal ini menunjukkan bahwa skor risiko KARIADI mungkin belum valid dalam memprediksi timbulnya KKvM selama rawat inap pada penderita IMA-EST yang menjalani IKP primer. Meskipun skor risiko KARIADI memiliki performa diskriminasi yang sedang, namun performa kalibrasinya kurang baik. Pembaharuan model (*model-updating*), suatu langkah untuk memperbaiki kemampuan prediksi suatu skor risiko, dapat dipertimbangkan dalam penelitian lebih lanjut mengenai skor risiko KARIADI.

DAFTAR PUSTAKA

1. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby J V., Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010; 362: 2155–2165.
2. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, De Belder M, Knot J, Aaberge L, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: Description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J* 2010; 31: 943–957.
3. Dharma S, Andriantoro H, Purnawan I, Dakota I, Basalamah F, Hartono B, et al. Characteristics, treatment and in-hospital outcomes of patients with STEMI in a metropolitan area of a developing country: an initial report of the extended Jakarta Acute Coronary Syndrome registry. *BMJ Open* 2016; 6: e012193.
4. Prara Miftah Rahmi. Major Adverse Cardiovascular Events During Treatment At ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI) In Dr. M. Djamil Hospital Padang [Thesis].
5. Arso IA, Setianto BY, Taufiq N, Hartopo AB. In-hospital major cardiovascular events between STEMI receiving thrombolysis therapy and primary PCI. *Acta Med Indones* 2014; 46: 124–130.
6. Sitorus MRP, Ketaren I, Yanti SN. Simplified Clinical Electrocardiogram Score Sebagai Faktor Prediktor Mortalitas pada Pasien Infark Miokard Akut di Intensive Cardiac Care Unit (ICCU) RSUD DR. Soedarso. *Yars Med J* 2016; 24: 166–174.

7. Asrial AA, Herry Y, Anggriyani N, Suhartono, Bahrudin U. KARIADI risk score: an attempt to stratify intensive care needs after primary percutaneous coronary intervention. *Eur Hear J Supp* 2019;21: F76.
8. Altman DG, Royston P. What do we mean by validating a prognostic model? *Stat Med* 2000;19: 453–473.
9. Moons KGM, Royston P, Vergouwe Y, Grobbee DE, Altman DG. Prognosis and prognostic research: what, why, and how? *BMJ* 2009;338: b375.
10. Altman DG, Vergouwe Y, Royston P, Moons KGM. Prognosis and prognostic research: validating a prognostic model. *BMJ* 2009;338: b605.
11. Vergouwe Y, Steyerberg EW, Eijkemenas MJC, Habbema JDF. Substantial effective sample sizes were required for external validation studies of predictive logistic regression models. *J Clin Epidemiol* 2005;58: 475–483.
12. Dahlan S. *Penelitian Prognostik dan Sistem Skoring*. Jakarta: Alqa Prisma Interdelta Jatinangor, 2016.
13. Alba AC, Agoritsas T, Walsh M, Hanna S, Iorio A, Devereaux PJ, et al. Discrimination and calibration of clinical prediction models. *JAMA* 2017;138: 1377–1384.
14. Steyerberg EW. *Clinical prediction models: a practical approach to development, validation, and updating*. New York: Springer, 2009.
15. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2018;39: 119–177.
16. Pessoa-Amorim G, Camm CF, Gajendragadkar P, De Maria GL, Arsac C, Laroche C, et al. Admission of patients with STEMI since the outbreak of the COVID-19 pandemic: a survey by the European Society of Cardiology. *Eur Hear J Qual Care Clin Outcomes* 2020;6: 210–216.
17. Moons KGM, Altman DG, Reitsma JB, Ioannidis JPA, Macaskill P, Steyerberg EW, et al. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis (TRIPOD): explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2015;162: W1–W73.
18. Kirkwood BR, Sterne JAC. *Essential Medical Statistics*. 2nd ed. Massachusetts: Blackwell Publishing, 2003.
19. Fox KAA, Anderson FA, Dabbous OH, Steg PG, López-Sendón J, Van De Werf F, et al. Intervention in acute coronary syndromes: Do patients undergo intervention on the basis of their risk characteristics? The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Heart* 2007;93: 177–182.
20. Steyerberg EW, Vergouwe Y. Towards better clinical prediction models: seven steps for development and an ABCD for validation. *Eur Hear J* 2014;35: 1925–1931.