

KARYA AKHIR

**LUARAN KLINIS PASIEN DENGAN ST ELEVASI MIOKARD
INFARK DENGAN DAN TANPA REPERFUSI DI MAKASSAR**

***CLINICAL OUTCOME OF PATIENT WITH ST ELEVATION
MYOCARDIAL INFARCTION WITH AND WITHOUT
REPERFUSION IN MAKASSAR***

ANDI TIHARDIMANTO KAHARUDDIN



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)
PROGRAM STUDI ILMU JANTUNG DAN PEMBULUH DARAH
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2020



LUARAN KLINIS PASIEN DENGAN ST ELEVASI MIOKARD INFARK DENGAN DAN TANPA REPERFUSI DI MAKASSAR

KARYA AKHIR

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar spesialis

Program Studi Ilmu Jantung dan Pembuluh Darah

Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Disusun dan diajukan oleh

ANDI TIHARDIMANTO KAHARUDDIN

C116 215 101

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)
PROGRAM STUDI ILMU JANTUNG DAN PEMBULUH DARAH
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2020



KARYA AKHIR

LUARAN KLINIS PASIEN DENGAN ST ELEVASI MIOKARD INFARK DENGAN DAN TANPA REPERFUSI DI MAKASSAR

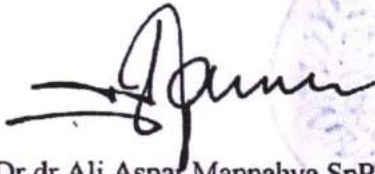
Disusun dan diajukan oleh :

ANDI TIHARDIMANTO KAHARUDDIN

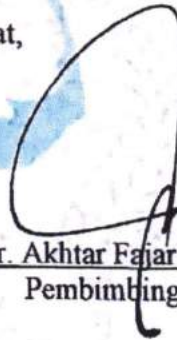
Nomor Pokok : C116 215 101

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Akhir
pada tanggal 02 September 2020
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui
Komisi Penasihat,



Prof. Dr. dr. Ali Aspar Mappahya, SpPD, SpJP(K)
Pembimbing Utama



dr. Akhtar Fajar Muzakkir, SpJP(K)
Pembimbing Anggota

Mengetahui

Manager Program Pendidikan Dokter
Fakultas Kedokteran Unhas



hrun, Sp.PK(K), Ph.D
181998022001

An. Dekan
Wakil Dekan Bidang Akademik Riset
dan Inovasi Fakultas Kedokteran Unhas



Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
NIP. 196711031998021001



KARYA AKHIR

LUARAN KLINIS PASIEN DENGAN ST ELEVASI MIOKARD INFARK DENGAN DAN TANPA REPERFUSI DI MAKASSAR

Disusun dan diajukan oleh :

ANDI TIHARDIMANTO KAHARUDDIN

Nomor Pokok : C116 215 101

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Akhir
pada tanggal 02 September 2020
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

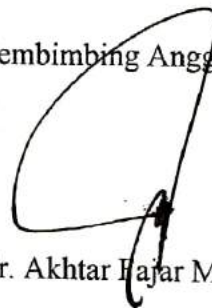
Komisi Penasihat,

Pembimbing Utama



Prof. Dr. dr. Ali Aspar Mappahya, SpPD, SpJP(K)

Pembimbing Anggota



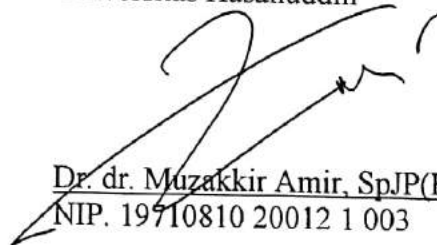
dr. Akhtar Hajar Muzakkir, SpJP(K)

Ketua Program Studi Jantung dan
Pembuluh Darah
Universitas Hasanuddin



dr. dr. Muzakkir Amir, SpPD, SpJP(K)
NIP. 19603 1 004

Ketua Departemen Kardiologi
dan Kedokteran Vaskuler
Universitas Hasanuddin



Dr. dr. Muzakkir Amir, SpJP(K)
NIP. 19710810 20012 1 003



PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Andi Tihardimanto Kaharuddin
Nomor Induk Mahasiswa : C 116 215 101
Program Studi : Ilmu Jantung dan Pembuluh Darah

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir ini benar-benar merupakan hasil karya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa keseluruhan karya akhir ini merupakan hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 2 September 2020

Yang menyatakan,



Andi Tihardimanto Kaharuddin



Optimization Software:
www.balesio.com

KATA PENGANTAR

Alhamdulillahirabbil alamin. Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah swt yang senantiasa melimpahkan rahmat, taufik dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan penelitian ini.

Karya akhir berjudul “Luaran Klinis Pasien dengan ST Elevasi Miokard Infark dengan dan tanpa Reperfusi di Makassar" ini merupakan salah satu persyaratan dalam rangka penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis di Program Studi Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Sebagai insan biasa yang jauh dari sempurna, penulis sepenuhnya menyadari tanpa bantuan dari berbagai pihak maka penulisan hasil penelitian ini tidak dapat terselesaikan. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis menyampaikan rasa hormat dan terima kasih kepada :

1. Prof. DR. Dr. Budu, Ph.D, Sp.M (K), M.Med.Ed, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.
2. Dr. Uleng Bahrin, SpPK(K), Ph.D, selaku Koordinator Program Pendidikan Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.
3. Prof. DR. Dr. Ali Aspar Mappahya, Sp.PD., Sp.JP (K) selaku pembimbing utama yang dengan penuh perhatian dan kesabaran dalam membimbing dan memberikan dorongan kepada penulis.



4. Dr. Akhtar Fajar Muzakkir, SpJP(K) selaku pembimbing kedua yang telah banyak memberikan ide dan gagasan serta memfasilitasi penulis dalam proses pembuatan karya akhir ini.
5. DR. Dr. Muzakkir Amir, Sp.JP (K) selaku Ketua Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskuler Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang dengan penuh perhatian dan kesabaran senantiasa memberikan dorongan kepada penulis sejak awal penelitian hingga penulisan karya akhir ini.
6. DR. Dr. Idar Mappangara, Sp.PD, Sp.JP (K) selaku Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang selalu memperjuangkan dan memperbaiki sistem dan proses pendidikan PPDS agar berjalan sesuai kurikulum sehingga penulis dan peserta PPDS yang lain dapat menjalani proses pembelajaran ini dengan baik.
7. Dr. Muhammad Firdaus Kasim, M.Sc. sebagai pembimbing metodologi penelitian yang di tengah kesibukannya telah meluangkan waktu dan pikiran beliau untuk membantu penulis dalam menyelesaikan penelitian ini.
8. Guru-guru kami, Prof. DR. Dr. Junus Alkatiri, SpPD-KKV, SpJP (K), Prof. Dr. Peter Kabo, PhD, Sp.FK, Sp.JP (K), DR. Dr. Abdul Hakim Alkatiri, SpJP (K), Dr. Pendrik Tandean, SpPD-KKV, DR. Dr. Khalid Saleh, Sp.PD-KKV, MARS., Dr. Almudai, Sp.PD, Sp.JP, Dr. Yulius Patimang, Sp.A, Sp.JP, Dr. Zaenab Djafar, Sp.PD, Sp.JP, M.Kes, Dr. Andi Alief Utama Armyn, M.Kes, Sp.JP (K), Dr. Aussie Fitriani Ghaznawie, Sp.JP (K), Dr. Az Hafiz, Sp.JP (K),

Dr. Nuralim Mallapasi, Sp.B, Sp.BTKV, Dr. Burhanuddin Iskandar, SpA (Alm.), Dr. Asmaun Najamuddin, Sp.RM (Alm.), yang senantiasa



memberikan bimbingan, pengajaran dan kesempatan kepada penulis dan rekan-rekan PPDS untuk menimba ilmu pengetahuan dan keterampilan tentang penyakit jantung dan pembuluh darah dengan lebih terarah dan berkualitas.

9. Direktur Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo atas kesediannya memberikan kesempatan kepada penulis untuk menimba ilmu dan menjalani pendidikan di rumah sakit tersebut.
10. Direktur Rumah Sakit Pendidikan Universitas Hasanuddin, Direktur Rumah Sakit Umum Daerah Polewali, dan Direktur Rumah Sakit Umum Daerah Tenriawaru Watampone yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menjalani stase mandiri dalam rangka mengaplikasikan keterampilan tentang penanganan berbagai kasus penyakit jantung di rumah sakit tersebut.
11. Ayahanda Ir. A. Kaharuddin Adam, MT (Alm.) dan Ibunda Dra. A. Maemuna, A.H. serta saudara-saudara saya atas segala dukungan dan doanya selama ini.
12. Istri saya Dr. Miswani Mukani Syaib, M.Kes. beserta ketiga anak saya A. Azzam Asyami Athawani, A. Abidzar Aiman Athawani, dan A. Ashraf Abqari Athawani yang dengan penuh perhatian dan kesabaran memberikan dorongan kepada penulis selama menjalani pendidikan.
13. Teman seperjuangan selama pendidikan : dr. Deny Ahmad, dr. Bobby Saunders, dan dr. Agiek Wahyu (Alm.). Terima kasih atas kebersamaan yang kalian berikan, dukungan dan bantuan yang tidak pernah henti. Suka duka yang kita lewati selama pendidikan menjadi kenangan yang indah untuk diceritakan.



in sejawat PPDS Kardiologi dan Kedokteran Vaskular : mulai dari senior
sai teman-teman junior yang telah banyak memberikan kontribusi selama

proses pendidikan ini. Terima kasih atas bantuan, kebersamaan, dan kerja sama yang baik selama penulis menjalani pendidikan.

15. Tim *ACS Registry*: dr. Fachri dan teman-teman lainnya, terima kasih atas segala bantuan dan kerja keras yang kalian berikan demi kelancaran penelitian ini.

16. Teman-teman perawat, tenaga administrasi dan staf Program Studi Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah dan teman-teman semua yang tidak disebutkan namanya satu persatu. Terima kasih telah banyak membantu penulis dalam menjalani pendidikan.

Terima kasih yang tak terhingga penulis sampaikan kepada kedua orang tua, serta saudara-saudara saya yang selalu memberikan dukungan dalam segala hal, mendoakan, memberikan dorongan semangat dan motivasi yang tiada henti, yang sangat berarti bagi penulis dalam menjalani pendidikan. Tanpa kalian penulis tidak akan mampu menyelesaikan pendidikan ini. Semoga Allah swt membalas segala kebaikan yang telah kalian berikan.

Akhir kata dengan segala kerendahan hati, penulis berharap semoga tulisan ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah di masa mendatang. Tak lupa penulis memohon maaf atas segala keterbatasan dalam penulisan karya akhir ini.

Makassar, September 2020

Andi Tihardimanto Kaharuddin



ABSTRAK

Andi Tihardimanto Kaharuddin. Luaran Klinis Pasien dengan ST Elevasi Miokard Infark dengan dan tanpa Reperfusi di Makassar (Dibimbing oleh : **Ali Aspar Mappahya, Akhtar Fajar Muzakkir, Muhammad Firdaus Kasim**)

Pendahuluan Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui dan menganalisis faktor-faktor yang mempengaruhi luaran klinis pasien dengan ST Elevasi Miokardi Infark (STEMI) dari Makassar *One ACS registry* saat di rumah sakit, 30 hari, dan 6 bulan

Metode Penelitian ini adalah penelitian studi observasional yang dikembangkan dengan desain penelitian kohort retrospektif dari Juli 2018 sampai Juni 2019, di Pusat jantung Terpadu Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar dengan jumlah sampel sebanyak 365 pasien.

Hasil Dari 365 pasien dengan STEMI, 43,6% menerima terapi reperfusi sementara hanya 28,5% yang diobati dengan intervensi koroner perkutan primer (IKP primer) dan 20,7% dengan terapi fibrinolitik. Kematian dalam 6 bulan secara signifikan lebih tinggi pada pasien yang tidak menerima terapi reperfusi dibandingkan dengan pasien yang diterapi dengan reperfusi, baik dengan IKP primer atau fibrinolitik ($p < 0,030$). Insiden MACCE dalam 30 hari dan 6 bulan masing-masing adalah 23,1% dan 33,2%. Beberapa faktor yang mempengaruhi MACCE pada pasien STEMI adalah terapi reperfusi (HR 1.37, CI 95%: 1.02-1.84, $p < 0.036$), usia ≥ 60 tahun (HR 1.45, CI 95%: 1.03-2.03, $p < 0.032$), kelas Killip ≥ 2 (HR 2.06, 95% CI: 1.42-2.99, $p < 0.001$), infark anterior (HR 1.47, 95% CI: 1.05-2.06, $p < 0.024$), penurunan fungsi ginjal (HR 1.57, 95% CI: 1.09- 2.25, $p < 0.015$), tidak patuh berobat (HR 1.70, 95% CI: 1.23-2.35, $p < 0.001$), dan lama rawat di rumah sakit ≥ 8 hari (HR 1.48, 95% CI: 1.07-2.05, $p < 0.018$)

Kesimpulan Angka kejadian MACCE pada pasien STEMI yang tidak direperfusi lebih tinggi dibandingkan dengan terapi reperfusi dan berbeda secara signifikan. Beberapa faktor yang mempengaruhi kejadian MACCE pada pasien STEMI diantaranya adalah terapi reperfusi, usia lanjut, kelas Killip, infark bagian anterior, penurunan fungsi ginjal, tidak patuh berobat, dan lama rawat di rumah sakit.

Kata kunci: *major adverse cardiovascular events*, STEMI, terapi reperfusi, intervensi koroner perkutaneus, fibrinolitik



ABSTRACT

Andi Tihardimanto Kaharuddin. *Clinical Outcomes of Patients Hospitalised with ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction in Makassar (Supervised by: Ali Aspar Mappahya, Akhtar Fajar Muzakkir, Muhammad Firdaus Kasim)*

Background *We studied the clinical outcome of patients hospitalised with ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction (STEMI) from a local acute coronary syndrome (ACS) registry to evaluate clinical outcomes in-hospital, at 30-day and 6-month follow-up*

Methods *The present study was retrospective observational cohort study from July 2018 to June 2019, in Makassar Cardiac Centre, Makassar in 365 patients with STEMI*

Results *Out of 365 patients with STEMI, 43.6% was received reperfusion therapy while only 28.5% was treated with primary percutaneous coronary intervention (PPCI) and 20.7% was received fibrinolytic therapy. 6-month mortality was significantly higher in patients who did not receive reperfusion therapy compared to patients treated with reperfusion therapy, either with PPCI or fibrinolysis (26.4% vs 17.3% vs 13.7%, p 0.030). The rates of composite MACCE at 30 days and 6 months were 23.1% and 33.2%, respectively. Several factors that influence MACCE in STEMI patients were reperfusion therapy (HR 1.37, 95% CI: 1.02-1.84, p 0.036), age ≥ 60 years (HR 1.45, 95% CI: 1.03-2.03, p 0.032), Killip class ≥ 2 (HR 2.06, 95% CI: 1.42-2.99, p <0.001), anterior MI (HR 1.47, 95% CI: 1.05-2.06, p 0.024), reduced renal function (HR 1.57, 95% CI: 1.09-2.25, p 0.015), non-adherent medication (HR 1.70, 95% CI: 1.23-2.35, p 0.001), and length of stay in hospital ≥ 8 days (HR 1.48, 95% CI: 1.07-2.05, p 0.018).*

Conclusions

The incidence of MACCE in STEMI patients who had not received reperfusion therapy was higher than that of reperfusion therapy. Several factors that influence the incidence of MACCE in STEMI patients include reperfusion therapy, older age, Killip class, anterior infarction, abnormality of renal function, non-adherence to treatment, and length of stay in the hospital.



s: major adverse cardiovascular events, STEMI, reperfusion therapy, primary percutaneous coronary intervention, fibrinolytic

DAFTAR ISI

	halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN SYARAT GELAR	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	v
KATA PENGANTAR	vi
ABSTRAK	x
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR SINGKATAN	xv
DAFTAR GAMBAR	xvii
DAFTAR TABEL	xix
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	6
1.3. Tujuan Penelitian	6
1.4. Hipotesis Penelitian	7
1.5. Manfaat Penelitian	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	9
2.1 Infark Miokard Akut dengan Elevasi Segmen ST	9
2.1.1 Definisi	9
2.1.2 Epidemiologi	9



2.1.3 Patogenesis	11
2.1.4 Diagnosis	23
2.1.5 Penatalaksanaan	25
2.1.6 Komplikasi	31
2.2 <i>Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events</i>	42
2.2.1 Faktor Risiko	43
2.2.2 Komorbid Penyerta	61
2.2.3 Presentasi Klinis	66
2.2.4 Kepatuhan Berobat	68
BAB III KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP	74
3.1 Kerangka Teori	74
3.2 Kerangka Konsep	75
BAB IV METODE PENELITIAN	76
4.1 Rancangan Penelitian	76
4.2 Waktu dan Lokasi Penelitian	76
4.3 Partisipan Penelitian	76
4.4 Izin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i>	78
4.5 Teknik Pengumpulan Data	78
4.6 Alur Penelitian	79
4.7 Cara Kerja	79
4.8 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	80
4.9 Teknik Pengolahan dan Analisis Data	84



BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN	85
5.1 Hasil Penelitian	85
5.2 Pembahasan	104
5.2.1 <i>Major Adverse Cardio Cerebro-vascular Events</i>	104
5.2.2 Perbandingan MACCE pasien dengan reperfusi dan tanpa reperfusi	110
5.2.3 Faktor-faktor yang mempengaruhi MACCE	118
5.3 Keterbatasan Penelitian	135
BAB VI SIMPULAN DAN SARAN	137
6.1 Kesimpulan	137
6.2 Saran	138
DAFTAR PUSTAKA	140
LAMPIRAN	



DAFTAR SINGKATAN

ACE-i	: <i>Angiotensin-Converting Enzyme inhibitor</i>
ADP	: Adenosin Difosfat
AF	: Atrial Fibrilasi
AGE	: <i>Advanced Glycation Endproducts</i>
AKI	: <i>Acute Kidney Injury</i>
ARB	: <i>Angiotensin II Receptor Blockers</i>
AV	: Atrioventrikular
CABG	: <i>Coronary Artery Bypass Graft</i>
CHF	: <i>Congestive Heart Failure</i>
CMR	: <i>Cardiac Magnetic Resonance</i>
CRP	: C-reaktif protein
DAPT	: <i>Dual anti platelet therapy</i>
DES	: <i>drug-eluting stents</i>
DM	: Diabetes Mellitus
EKG	: Elektrokardiogram
HDL	: <i>high-density lipoprotein</i>
HR	: <i>Hazard Ratio</i>
IFN- γ	: Interferon- γ
IKP	: Intervensi Koroner Perkutan
	: interleukin
	: Infark Miokard Akut



IMT	: Indeks Massa Tubuh
IRA	: <i>Infarct related artery</i>
LBBB	: <i>Left Bundle Branch Block</i>
LDL	: <i>low-density lipoprotein</i>
LMWH	: <i>Low Molecular Weight Heparin</i>
L VH	: <i>Left Ventricle Hypertrophy</i>
MACCE	: <i>Major Adverse Cardio and Cerebrovascular Events</i>
MVD	: <i>Multivessel disease</i>
MVO	: <i>Microvascular Obstruction</i>
NSAID	: <i>Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs</i>
NSTEMI	: <i>Non ST Elevation Myocardial Infarction</i>
NO	: <i>Nitrit Oxyde</i>
OCT	: <i>Optical coherence tomography</i>
PCSK9	: <i>Proprotein convertase subtilisin / kexin tipe 9</i>
PJK	: Penyakit Jantung Koroner
PTM	: Penyakit tidak menular
SKA	: Sindrom koroner akut
SMC	: <i>Smooth Muscle Cell</i>
STEMI	: <i>ST Elevation Myocardial Infarction</i>
UFH	: <i>Unfractionated Heparin</i>
VF	: <i>Ventricular Fibrillation</i>
	: <i>Ventricular Tachycardia</i>



DAFTAR GAMBAR

nomor		halaman
2.1	Mekanisme pembentukan trombus koroner	14
2.2	Mekanisme penyebab sindrom koroner akut	17
2.3	Kristal kolesterol mengaktivasi jalur imun lokal pada plak	19
2.4	Mekanisme trombosis arteri akibat erosi plak superfisial	21
2.5	Patomekanisme diabetes melitus dan penyakit jantung koroner	48
2.6	Patogenesis kejadian kardiovaskuler pada pneumonia	62
2.7	Mekanisme yang menghubungkan perdarahan dan mortalitas	65
3.1	Kerangka teori	74
3.2	Kerangka konsep	75
4.1	Alur Penelitian	79
5.1	Diagram batang total MACCE pasien STEMI di rumah sakit, 30 hari, dan 6 bulan setelah masuk rumah sakit	94
5.2	Kurva Kaplan-Meier kumulatif survival dari total MACCE	96
5.3	Kurva Kaplan-Meier kumulatif survival dari total MACCE pada pasien dengan reperfusi dan tanpa reperfusi	97
5.4	Kurva Kaplan-Meier kumulatif survival dari total MACCE pada pasien dengan IKP primer dan fibrinolitik	98
	Kurva Kaplan-Meier kumulatif survival terhadap kematian	99



5.6	Kurva Kaplan-Meier kumulatif survival terhadap kematian pada pasien dengan reperfusi dan tanpa reperfusi	100
5.7	Kurva Kaplan-Meier kumulatif survival terhadap kematian pada pasien dengan IKP primer dan fibrinolitik	101
5.8	Forest plot multivariabel <i>Hazard Ratio</i> faktor-faktor yang mempengaruhi MACCE pada pasien dengan reperfusi dan tanpa reperfusi	102
5.9	Forest plot multivariabel <i>Hazard Ratio</i> faktor-faktor yang mempengaruhi MACCE pada pasien dengan reperfusi	103



DAFTAR TABEL

nomor		halaman
2.1	Faktor risiko kardiovaskuler	43
5.1	Karakteristik dasar pasien STEMI dengan dan tanpa reperfusi	86
5.2	Profil klinis dan laboratorium pasien dengan dan tanpa reperfusi	87
5.3	Alasan tidak dilakukan reperfusi pada pasien STEMI	89
5.4	Manajemen dan terapi pasien STEMI	90
5.5	<i>Major Adverse Cardio Cerebro-vascular Events</i> (MACCE) pada pasien STEMI dengan dan tanpa reperfusi	93



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab kematian pertama di dunia, sekitar 17.9 juta kematian per tahun dan diperkirakan semakin meningkat dengan tiga perempat kematian tersebut terjadi di negara dengan pendapatan rendah dan menengah, termasuk Indonesia. Penyakit kardiovaskular mencakup gangguan pada jantung dan pembuluh darah, termasuk penyakit jantung koroner dengan lebih 60 persen kejadian penyakit ini terjadi di negara berkembang. Kematian yang disebabkan oleh penyakit kardiovaskuler, terutama penyakit jantung koroner diperkirakan akan terus meningkat mencapai 23,3 juta kematian pada tahun 2030 (Kementerian Kesehatan RI, 2013).

Setiap tahunnya lebih dari 36 juta orang meninggal karena penyakit tidak menular (PTM) (63% dari seluruh kematian). Lebih dari 9 juta kematian yang disebabkan oleh penyakit tidak menular terjadi sebelum usia 60 tahun, dan 90% dari kematian dini tersebut terjadi di negara berpenghasilan rendah dan menengah. Secara global, PTM penyebab kematian nomor satu setiap tahunnya adalah penyakit kardiovaskuler. (Kementerian Kesehatan RI, 2013). Diperkirakan terdapat 83,6 juta pasien di Amerika Serikat telah didiagnosis penyakit aterosklerosis (koroner, serebrovaskular, dan penyakit arteri perifer). Sekitar 735.000 di antaranya didiagnosis sebagai infark miokard setiap tahunnya, dan 210.000 memiliki riwayat penyakit kardiovaskuler (Bansilal *et al.*, 2016).



Penyakit jantung koroner dan sindrom koroner akut (SKA) menyebabkan sekitar 7 juta kematian setiap tahunnya. Sindrom koroner akut menjadi penyebab kematian utama di kawasan Asia Pasifik, terhitung sekitar setengah dari beban global (Chan *et al.*, 2016). Prevalensi penyakit jantung di Indonesia tahun 2013 sebesar 1,5% atau diperkirakan sekitar 2.650.340 orang dengan estimasi jumlah penderita penyakit jantung koroner terbanyak terdapat di Provinsi Jawa Barat sebanyak 514.597 orang (1,6%), sementara Provinsi Sulawesi Selatan memiliki prevalensi sebanyak 166.429 orang (2,9%) (Kementerian Kesehatan RI, 2013).

Sindrom koroner akut merupakan salah satu masalah kardiovaskuler yang utama karena menyebabkan angka perawatan rumah sakit dan angka kematian yang tinggi. Sindrom koroner akut dengan jenis Infark Miokard Akut dengan *ST Elevation Myocardial Infarction* (STEMI) merupakan indikator kejadian oklusi total pembuluh darah arteri koroner. Keadaan ini memerlukan tindakan revaskularisasi untuk mengembalikan aliran darah dan reperfusi miokard secepatnya (PERKI, 2018).

Tujuan terapeutik yang paling penting dalam pengobatan pasien dengan STEMI adalah pencapaian reperfusi awal dan lengkap dari pembuluh darah yang berhubungan dengan infark, *infarct related artery* (IRA). Reperfusi yang efektif dapat dicapai dengan terapi fibrinolitik atau intervensi koroner perkutan (IKP) (Juwana *et al.*, 2009). Terapi reperfusi segera, diindikasikan untuk semua pasien STEMI dengan gejala yang timbul kurang dari 12 jam dengan elevasi segmen ST

tetap. Terapi reperfusi diindikasikan apabila terdapat bukti klinis maupun radiogram (EKG) adanya iskemia yang sedang berlangsung, bahkan bila



onset gejala telah ada lebih dari 12 jam atau jika nyeri dan perubahan EKG tampak tidak berubah (PERKI, 2018). Studi dari Jakarta Acute Coronary Syndrome registry (JAC *registry*) memberikan gambaran jumlah pasien STEMI yang mendapatkan terapi reperfusi lebih tinggi dibandingkan dengan tanpa reperfusi (54% banding 46%) dan diantara terapi reperfusi, IKP yang paling sering dilakukan (86%) (Dharma *et al.*, 2016).

Luaran klinis pasien yang telah menjalani terapi reperfusi bergantung pada banyak faktor, di antaranya adalah jenis terapi reperfusi yang diberikan, faktor risiko yang didapatkan sebelumnya, komorbid dan komplikasi selama perawatan di rumah sakit, serta kepatuhan pasien dalam berobat. Parameter luaran klinis pasien dapat dinilai melalui beberapa komponen kejadian kardiovaskular utama yang merugikan, *Major Adverse Cardio and Cerebrovascular Events* (MACCE), di antaranya adalah gagal jantung, infark miokard berulang, nyeri angina berulang, stroke dan semua penyebab kematian (Poudel *et al.*, 2019).

Luaran klinis pasien yang direperfusi baik dengan fibrinolitik atau IKP bergantung pada onset nyeri dada pasien. Terapi fibrinolitik direkomendasikan pada pasien dengan STEMI ketika IKP tidak dapat dilakukan karena kondisi yang tidak memungkinkan. Pada salah satu studi didapatkan implementasi strategi fibrinolisis lebih dini dan koterapi antitrombotik kontemporer ditambah dengan angiografi koroner yang tepat waktu menghasilkan reperfusi yang efektif pada pasien dengan STEMI dengan onset 3 jam dan yang tidak dapat menjalani IKP

aktu 1 jam setelah kontak medis pertama. Namun, fibrinolisis dini dengan sedikit peningkatan risiko perdarahan intrakranial (Armstrong *et*



al., 2013). Penelitian oleh Naghstabrizi dkk. menunjukkan tidak adanya perbedaan yang signifikan dalam hal terjadinya MACCE antara IKP primer dan IKP yang ditunda 24 jam setelah terapi fibrinolitik (Naghshtabrizi *et al.*, 2019).

Pada salah satu studi besar yang dilakukan oleh Vernon dkk.(2019), didapatkan bahwa pasien dengan STEMI tanpa faktor risiko kardiovaskuler yang *modifiable* memiliki angka mortalitas yang lebih tinggi jika dibandingkan pasien STEMI dengan 1 atau lebih faktor risiko kardiovaskuler standar. Luaran klinis 6 bulan pasca perawatan, didapatkan tidak ada perbedaan klinis yang signifikan dalam hal rekurensi infark miokard, gagal jantung, atau stroke. Adapun prediktor yang dapat meningkatkan angka MACE 6 bulan pasca perawatan di antaranya usia yang lebih tua, detak jantung yang lebih tinggi, dan kelas KILLIP yang lebih tinggi (Vernon *et al.*, 2019).

Kepatuhan berobat adalah salah satu kunci utama yang berhubungan dengan efektivitas terapi farmakologi dan sangat penting pada kondisi kronik. Kepatuhan yang baik dapat memberikan efek yang lebih besar terhadap kesehatan jika dibandingkan dengan terapi medik yang spesifik. Pasien dengan kepatuhan yang baik terhadap obat-obat yang diberikan memiliki luaran klinis yang lebih baik dibandingkan dengan mereka dengan kepatuhan yang kurang (Shang *et al.*, 2019). Selain kepatuhan berobat, pertimbangan tim medis untuk tindak lanjut pasien STEMI dengan berdasar pada *guideline* juga menjadi faktor yang mempengaruhi luaran klinis pasien dengan STEMI (Qanitha *et al.*, 2019).

Beberapa studi telah memberikan gambaran bagaimana luaran klinis pasien yang baik yang direperfusi maupun tidak direperfusi dengan berbagai faktor



yang mempengaruhinya, baik itu faktor-faktor risiko penyakit jantung koroner tradisional yang tidak dapat dikontrol, misalnya usia yang lebih tua, diabetes melitus atau hiperglikemia, merokok, dan tekanan darah sistolik yang tinggi, serta komorbid saat masuk rumah sakit, keberhasilan reperfusi, maupun kepatuhan berobat secara berkelanjutan. Namun, penelitian-penelitian ini sebelumnya dilakukan pada populasi barat dengan manajemen penyakit dan tindak lanjut yang optimal. Terdapat bukti substansial yang mengasumsikan bahwa faktor risiko tradisional yang telah diteliti di negara-negara maju memainkan peran yang sama sebagai penyebab kematian akibat PJK di wilayah Asia Tenggara, terutama di Indonesia. Namun, tingkat keterpaparan yang berbeda terhadap faktor-faktor risiko tersebut dan faktor-faktor tambahan lainnya dapat menjelaskan penyebab tingginya kematian. Oleh karena itu, penulis mempertanyakan apakah prediktor mortalitas pada pasien yang dirawat di rumah sakit dengan STEMI berbeda di lingkup wilayah Indonesia Timur.

Penelitian ini adalah studi awal yang melaporkan kematian jangka menengah pasien dengan STEMI setelah pulang dari rumah sakit di Indonesia Timur. Kami melakukan studi kohort retrospektif pada pasien dengan STEMI di Makassar untuk mengevaluasi luaran klinis jangka menengah dan untuk menganalisis faktor-faktor apa yang khususnya berdampak pada penyebab kematian pada pasien dengan STEMI selama dan setelah dirawat di rumah sakit, di wilayah dengan infrastruktur, keuangan, dan sumber daya manusia yang terbatas.

man yang lebih besar mengenai faktor yang berkontribusi dapat menjadi



elemen kunci dalam merancang strategi yang efektif untuk penanganan pasien dengan STEMI sehingga dapat meningkatkan luaran klinis pasien ke depannya.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana luaran klinis pada pasien dengan STEMI yang mendapatkan terapi reperfusi dan tidak mendapatkan terapi reperfusi di Makassar ?

1.3 Tujuan Penelitian

a. Tujuan Umum

Mengetahui *Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events (MACCE)* pada pasien dengan STEMI

b. Tujuan Khusus

- 1) Mengetahui *Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events (MACCE)* pasien dengan STEMI yang mendapatkan terapi reperfusi
- 2) Mengetahui *Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events (MACCE)* pasien dengan STEMI yang tidak mendapatkan terapi reperfusi
- 3) Mengetahui *Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events (MACCE)* pasien dengan STEMI yang mendapatkan terapi reperfusi dengan fibrinolitik
- 4) Mengetahui *Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events (MACCE)* pasien dengan STEMI yang mendapatkan terapi reperfusi dengan IKP primer



- 5) Membandingkan *Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events (MACCE)* pasien dengan STEMI yang mendapatkan terapi reperfusi dengan yang tidak mendapatkan terapi reperfusi
- 6) Membandingkan *Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events (MACCE)* pasien dengan STEMI yang mendapatkan terapi fibrinolitik dengan IKP primer
- 7) Menganalisa faktor-faktor yang mempengaruhi *Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events (MACCE)* pada pasien STEMI yang mendapatkan terapi reperfusi dan yang tidak mendapatkan terapi reperfusi

1.4 Hipotesis Penelitian

- a. *Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events (MACCE)* pasien dengan STEMI yang mendapatkan terapi reperfusi lebih rendah dibandingkan dengan yang tidak mendapatkan terapi reperfusi
- b. *Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events (MACCE)* pasien dengan STEMI yang mendapatkan terapi reperfusi dengan IKP primer lebih rendah dibandingkan dengan yang mendapatkan terapi fibrinolitik

1.5 Manfaat Penelitian

- a. Pengembangan ilmu pengetahuan

Penelitian mengenai faktor-faktor yang mempengaruhi luaran klinis pada STEMI yang mendapatkan terapi reperfusi dan yang tidak mendapatkan terapi reperfusi dapat menjadi salah satu sumber referensi dalam memperluas



pengetahuan mengenai parameter-parameter yang dapat mempengaruhi prognosis pasien dengan STEMI.

b. Peningkatan pelayanan sindrom koroner akut yang terintegrasi

Penatalaksanaan sindrom koroner akut terutama STEMI membutuhkan sebuah sistem yang terintegrasi, mulai dari saat pasien masuk rumah sakit pertama kali, saat akan pulang, hingga saat kontrol dalam skema rawat jalan. Penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan *awareness* dokter untuk skrining faktor risiko dasar dalam merawat pasien dengan STEMI.

c. Komponen dalam usaha penurunan angka MACCE

Sebagai salah satu pertimbangan awal dalam menurunkan angka mortalitas terkait STEMI, penelitian ini dapat memberikan hasil yang membantu dalam proses penentuan risiko readmisi pasien setelah perawatan dengan STEMI. Deteksi dan terapi faktor-faktor risiko merupakan hal yang penting untuk menurunkan angka morbiditas dan mortalitas.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Infark Miokard Akut dengan Elevasi Segmen ST

2.1.1 Definisi

Istilah infark miokard akut (IMA) digunakan ketika ada bukti cedera dari miokard dengan nekrosis pada kondisi klinis yang konsisten dengan iskemia miokard. Strategi penanganan segera seperti terapi reperfusi adalah langkah yang digunakan untuk pasien dengan rasa tidak nyaman di dada yang persisten atau gejala lain yang menunjukkan iskemia dan peningkatan segmen-ST pada setidaknya dua sadapan EKG yang berdekatan seperti Infark Miokard Akut dengan Elevasi Segmen ST (STEMI). Sebagian besar pasien STEMI akan mengalami peningkatan biomarker jantung sehingga berlanjut menjadi infark miokard tanpa elevasi segmen ST (NSTEMI). Oleh karena itu, pasien dengan EKG yang diagnostik untuk STEMI dapat segera mendapat terapi reperfusi sebelum hasil pemeriksaan biomarka jantung tersedia (Ibanez *et al.*, 2018; PERKI, 2018).

2.1.2 Epidemiologi

Penyakit jantung koroner merupakan penyebab kematian yang paling sering dan frekuensinya makin meningkat. Namun, di Eropa, tren mortalitas akibat penyakit jantung iskemia mengalami penurunan dalam tiga dekade terakhir.

jantung koroner saat ini terhitung mencapai 1,8 juta kematian, atau 20%
ruah kematian di Eropa yang secara relatif insiden STEMI mengalami



penurunan. Di Swedia, insiden STEMI adalah 58 per 100.000 tiap tahunnya di tahun 2015. Di negara Eropa lainnya, insiden STEMI antara 43-144 per 100.000 tiap tahun. Sama halnya yang dilaporkan di Amerika Serikat, insidennya menurun dari 133 pada tahun 1999 menjadi 50 per 100.000 pada tahun 2008. Pada beberapa studi, STEMI relatif lebih sering terjadi pada usia lebih muda dibandingkan usia tua dan lebih sering terjadi pada laki-laki dibandingkan perempuan (Ibanez *et al.*, 2018)

Penyakit jantung koroner menyebabkan 1 dari setiap 6 kematian di Amerika Serikat pada tahun 2010. Pada tahun 2010, 379.559 orang Amerika meninggal karena PJK. Setiap tahun, diperkirakan sekitar 620.000 orang Amerika mengalami serangan infark miokard dan sekitar 295.000 mengalami serangan berulang. Diperkirakan 150.000 orang mengalami serangan infark miokard pertama kali tanpa gejala setiap tahunnya. Kira-kira setiap 34 detik, 1 orang Amerika memiliki peristiwa koroner, dan kira-kira setiap 1 menit 23 detik, 1 orang Amerika akan mati karena infark miokard (Go *et al.*, 2014)

Sindrom koroner akut menjadi penyebab kematian utama di kawasan Asia Pasifik, terhitung sekitar setengah dari beban global (Chan *et al.*, 2016). Prevalensi penyakit jantung di Indonesia tahun 2013 sebesar 1,5% atau diperkirakan sekitar 2.650.340 orang dengan estimasi jumlah penderita penyakit jantung koroner terbanyak terdapat di Provinsi Jawa Barat sebanyak 160.812 orang (0,5%), sementara Provinsi Sulawesi Selatan memiliki prevalensi sebanyak 166.429 orang

(Kementerian Kesehatan RI, 2013).



Mortalitas pasien STEMI dipengaruhi oleh banyak faktor, di antaranya usia yang lebih lanjut, kelas KILLIP, keterlambatan terapi, strategi terapi, riwayat infark miokard sebelumnya, gangguan ginjal, dan ejeksi fraksi ventrikel kiri. Beberapa studi terbaru telah menekankan menurunnya mortalitas fase akut dan jangka panjang pada pasien STEMI setelah penggunaan terapi reperfusi, IKP primer, terapi anti trombotik, dan pencegahan sekunder. Namun, mortalitas masih menjadi perhatian khusus karena angka kematian pasien STEMI selama rawat inap di beberapa negara Eropa bervariasi antara 4 dan 12% sementara laporan kematian 1 tahun kemudian sekitar 10%. Infark miokard masih menjadi penyebab kematian utama pada perempuan, walaupun penyakit jantung koroner berkembang 7-10 tahun lebih lambat dibandingkan laki-laki (Ibanez *et al.*, 2018).

2.1.3 Patogenesis

Sebagian besar SKA adalah manifestasi akut dari plak ateroma pembuluh darah koroner yang ruptur atau pecah. Hal ini berkaitan dengan perubahan komposisi plak dan penipisan *fibrous cap* yang menutupi plak tersebut. Kejadian ini akan diikuti oleh proses agregasi trombosit dan aktivasi jalur koagulasi. Terbentuklah trombus yang kaya trombosit (*white thrombus*). Trombus ini akan menyumbat lumen arteri koroner, baik secara total maupun parsial, atau menjadi mikroemboli yang menyumbat pembuluh koroner yang lebih distal. Selain itu terjadi pelepasan zat vasoaktif yang menyebabkan vasokonstriksi sehingga

terjadi berat gangguan aliran darah koroner. Berkurangnya aliran darah koroner akan menyebabkan iskemia miokardium. Pasokan oksigen yang berhenti selama kurang-



lebih 20 menit menyebabkan miokardium mengalami nekrosis (infark miokard) (PERKI, 2018).

Infark miokard tidak selalu disebabkan oleh oklusi total pembuluh darah koroner. Obstruksi subtotal yang disertai vasokonstriksi yang dinamis dapat menyebabkan terjadinya iskemia dan nekrosis jaringan otot jantung (miokard). Akibat dari iskemia, selain nekrosis, dapat terjadi gangguan kontraktilitas miokardium karena proses *hibernating* dan *stunning*, distritmia dan remodeling ventrikel. Sebagian pasien SKA tidak mengalami ruptur plak seperti diterangkan di atas. Mereka mengalami SKA karena obstruksi dinamis akibat spasme lokal dari arteri koronaria epikardial (*Angina Prinzmetal*). Penyempitan arteri koronaria, tanpa spasme maupun trombus, dapat diakibatkan oleh progresi plak atau restenosis setelah IKP. Beberapa faktor ekstrinsik, seperti demam, anemia, tirotoksikosis, hipotensi, takikardi, dapat menjadi pencetus terjadinya SKA pada pasien yang telah memiliki plak aterosklerosis (PERKI, 2018).

Aterosklerosis berkontribusi terhadap pembentukan trombus melalui (1) ruptur plak yang mengekspos zat trombogenik pada elemen darah yang bersirkulasi, dan (2) disfungsi endotel yang menyebabkan hilangnya sifat antitrombotik dan vasodilator yang normal. Pecahnya plak aterosklerotik dianggap sebagai pemicu utama terjadinya trombosis koroner. Penyebab gangguan plak yang mendasarinya adalah faktor kimia yang mengganggu kestabilan lesi aterosklerotik dan tekanan fisik pada lesi tersebut. Plak aterosklerotik terdiri dari inti lipid

di oleh *fibrous cap*. Zat yang dilepaskan dari sel-sel inflamasi di dalam plak merusak integritas *fibrous cap*. Sebagai contoh, limfosit T melepaskan



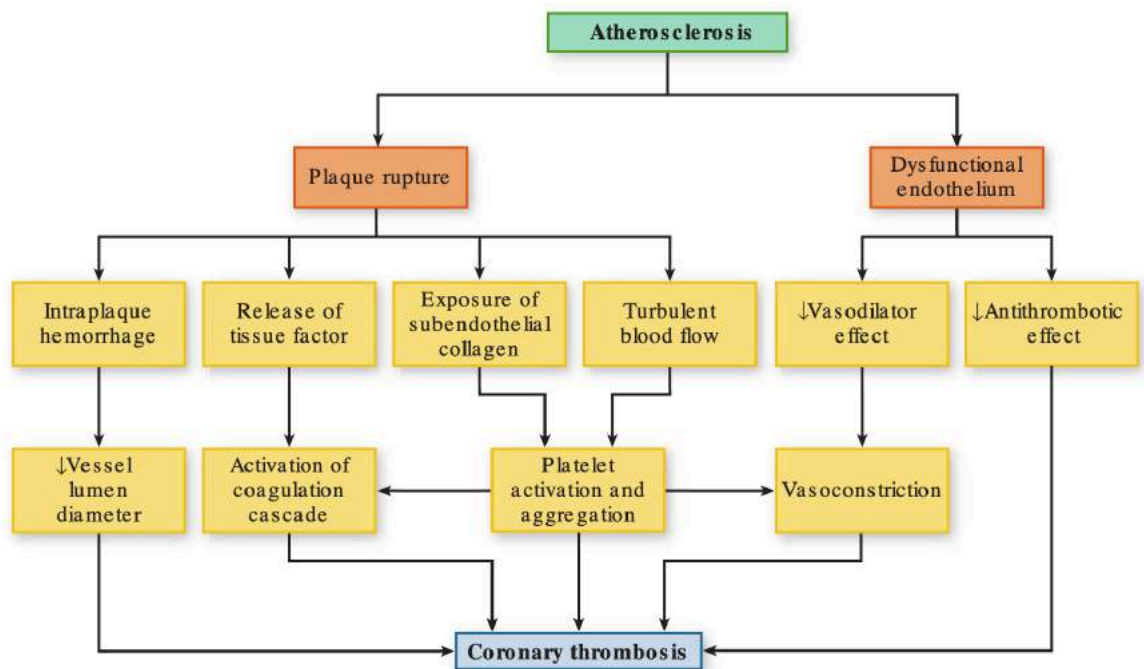
interferon- γ (IFN- γ) yang menghambat sintesis kolagen oleh sel-sel otot polos dan dengan demikian mengganggu kekuatan *fibrous cap*. Selain itu, sel-sel dalam lesi aterosklerotik menghasilkan enzim metaloproteinase yang menghancurkan matriks interstitial yang lebih lanjut mengganggu stabilitas plak. Plak yang lemah atau tipis dapat mengalami ruptur, terutama di daerah perbatasan dengan dinding arteri normal yang mengalami stress sirkumferensial yang tinggi, baik secara spontan atau oleh kekuatan fisik, seperti tekanan darah intraluminal dan torsi dari gerakan miokard (Lilly, 2016).

Sindrom koroner akut kadang terjadi dalam keadaan tertentu, seperti aktivitas fisik yang berat atau gangguan emosi. Aktivasi sistem saraf simpatis dalam situasi ini dapat meningkatkan tekanan darah, detak jantung, dan kekuatan kontraksi ventrikel, yang mungkin dapat menekan lesi aterosklerotik sehingga menyebabkan plak pecah atau robek. Selain itu, infark miokard paling mungkin terjadi pada dini hari. Hal ini mungkin berhubungan dengan kecenderungan stresor fisiologis utama (seperti tekanan darah sistolik, kekentalan darah, dan kadar epinefrin plasma) yang paling tinggi pada waktu itu, dan faktor-faktor ini membuat plak rentan untuk pecah. Pecahnya *fibrous cap* bertanggung jawab atas sebagian besar kejadian SKA, namun erosi superfisial tanpa ruptur adalah mekanisme gangguan plak dan pembentukan trombus yang jarang terjadi. Plak yang mengalami erosi sering tidak memiliki sejumlah lipid yang substansial, tetapi telah jelas dikaitkan dengan faktor merokok dan juga sering ditemukan sebagai penyebab

a wanita premenopause (Lilly, 2016).



Setelah ruptur plak, pembentukan trombus dipicu melalui mekanisme yang ditunjukkan pada gambar 2.1. Misalnya, selama ruptur plak, paparan faktor jaringan dari inti ateromatosa memicu jalur koagulasi, sementara kolagen subendotelial mengaktifkan trombosit. Trombosit teraktivasi melepaskan granulnya, yang meliputi fasilitator agregasi trombosit, misalnya Adenosin Difosfat (ADP) dan fibrinogen, aktivator kaskade koagulasi seperti Faktor Va, dan vasokonstriktor seperti tromboksan dan serotonin. Adanya trombus intra-koroner, perdarahan intra-plak, dan vasokonstriksi semuanya berkontribusi dalam mempersempit lumen pembuluh darah, menciptakan aliran darah turbulen yang berkontribusi terhadap *shear stress* dan aktivasi platelet lebih lanjut (Lilly, 2016).



Gambar 2.1 Mekanisme pembentukan trombus koroner (Lilly, 2016)



disfungsi endotel yang tampak jelas bahkan pada penyakit koroner kronik ringan juga meningkatkan kemungkinan pembentukan trombus. Adanya disfungsi endotel, berkurangnya jumlah vasodilator seperti NO dan

prostasiklin mengakibatkan hilangnya pertahanan utama terhadap trombosis. Disfungsi endotel tidak hanya kurang mampu dalam mencegah agregasi trombosit, tetapi juga kurang mampu menangkal produk vasokonstriksi trombosit. Selama pembentukan trombus, vasokonstriksi dipicu baik oleh produk trombosit (tromboksan dan serotonin) maupun oleh trombin dalam bekuan yang sedang berkembang. Respons vaskuler yang normal adalah vasodilatasi karena produk-produk trombosit merangsang pelepasan NO endotel dan prostasiklin. Namun, sekresi vasodilator endotel yang berkurang pada aterosklerosis memungkinkan vasokonstriksi berlanjut tanpa dapat diimbangi. Demikian pula, trombin dalam gumpalan darah adalah konstriktor otot polos pembuluh darah yang kuat dalam keadaan disfungsi endotel. Vasokonstriksi menimbulkan tekanan torsi yang dapat menyebabkan ruptur plak atau secara sementara menutup arteri yang stenotik melalui tonus arteri yang tinggi. Penurunan aliran darah koroner yang disebabkan oleh vasokonstriksi juga mengurangi pembersihan protein koagulasi di sirkulasi sekitar lesi sehingga meningkatkan keadaan trombogenitas (Lilly, 2016).

Pembentukan trombus intrakoroner menghasilkan salah satu dari beberapa hasil potensial. Sebagai contoh, ruptur plak kadang-kadang dangkal, minor, dan terbatas sehingga hanya bentuk trombus kecil yang tidak oklusif. Dalam hal ini, trombus dapat dengan mudah dimasukkan ke dalam lesi ateromatosa yang tumbuh melalui organisasi fibrotik, atau mungkin dilisiskan oleh mekanisme fibrinolitik alami. Ruptur plak asimtomatik yang berulang dari tipe ini dapat menyebabkan

an bertahap secara progresif dari stenosis koroner. Namun, pecahnya plak h dalam dapat menghasilkan paparan yang lebih besar dari kolagen dan



faktor jaringan subendotel, dengan pembentukan trombus yang lebih besar yang secara lebih substansial menyumbat lumen pembuluh darah. Obstruksi tersebut dapat menyebabkan iskemia berat yang berkepanjangan dan timbulnya SKA. Jika trombus intraluminal di lokasi lesi benar-benar menyumbat pembuluh darah, aliran darah sebelum daerah obstruksi akan berhenti, iskemia yang berkepanjangan akan terjadi, dan infark miokard (biasanya STEMI) akan terjadi. Sebaliknya, jika trombus menutup sebagian pembuluh darah (atau jika trombus menutup total pembuluh tetapi hanya sementara karena reperfusi spontan, keparahan dan durasi iskemia akan lebih sedikit (Lilly, 2016).

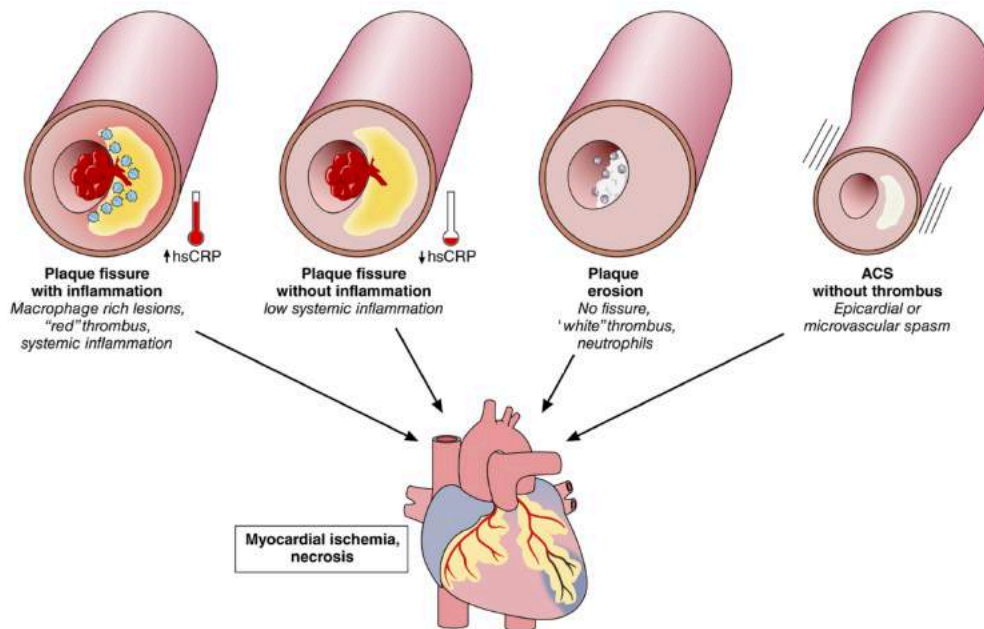
Studi postmortem yang dilakukan pada 1980-an menyatakan bahwa ruptur plak menyebabkan infark miokard yang paling fatal. Temuan ini mengarah pada gagasan tentang plak yang rentan atau berisiko tinggi yang ditandai oleh inti lipid yang besar, berlimpahnya sel-sel inflamasi, kekurangan sel otot polos, *smooth muscle cell* (SMC), dan tudung fibrosa yang tipis. Pengamatan ini melahirkan konsep yang diterima secara luas bahwa ketidakstabilan ateroma koroner dihasilkan dari ruptur fibroaterom yang tertutup tipis yang disebabkan oleh melemahnya struktur kolagen yang ditimbulkan oleh mekanisme inflamasi (Crea and Libby, 2017).

Pada sebuah penelitian besar, sekitar setengah dari SKA memiliki kadar protein C-reaktif (CRP) yang normal. Penelitian lain baru-baru ini dengan menggunakan *optical coherence tomography* (OCT) menunjukkan bahwa di antara

ngan SKA dan ruptur plak, dua pertiga pasien memiliki bukti pencitraan sel inflamasi di daerah *fibrous cap* yang pecah tetapi sepertiga tidak dan



yang terakhir memiliki tingkat CRP yang lebih rendah. Akhirnya, sekitar seperlima dari SKA terjadi tanpa adanya trombosis koroner yang menunjukkan bahwa perubahan fungsional di luar pembentukan trombus dapat berkontribusi pada patogenesis terjadinya SKA. Studi postmortem dan studi *in vivo* menggunakan pencitraan intravaskular untuk 4 jalur patologi SKA, yaitu ruptur plak dengan inflamasi sistemik, ruptur plak tanpa inflamasi sistemik, erosi plak, dan plak tanpa trombus (Crea and Libby, 2017).



Gambar 2.2 Mekanisme penyebab sindrom koroner akut (Crea and Libby, 2017)

2.1.3.1 Ruptur Plak dengan Inflamasi Sistemik

Beberapa penelitian telah mengimplikasikan inflamasi sistemik pada SKA yang dinilai melalui biomarker CRP (Gambar 2.2). Studi dan pengamatan

um pada plak manusia menunjukkan mekanisme inflamasi sebagai utama kerapuhan dari plak dan potensi trombogenik dari inti lipid. g kemungkinan membuka jalan bagi pecahnya *fibrous cap* plak. Ketika



diaktifkan, sel-sel ini menguraikan enzim yang mendegradasi semua komponen matriks ekstraseluler arteri. Enzim ini termasuk *matrix metalloproteinases* dan *cathepsin* tertentu. Berbagai mekanisme yang mengatur proteinase pengurai-matriks ini, di antaranya transkripsi, translasi, aktivasi prekursor *zymogen*, dan menyeimbangkan dengan inhibitor endogen seperti inhibitor jaringan *matrix metalloproteinases* atau *cystatin*. Dengan demikian, peningkatan jumlah proteinase teraktivasi atau penurunan kadar inhibitor yang sesuai dapat meningkatkan penguraian plak matriks ekstraseluler (Crea and Libby, 2017).

Kekebalan adaptif juga tampak berubah dalam ketidakstabilan plak koroner. Pasien dengan SKA memiliki peningkatan jumlah sel T CD4⁺ proinflamasi yang ditandai dengan ekspresi permukaan sel CD28 yang rendah, molekul kostimulator yang terlibat secara kritis dalam menentukan hasil pengenalan antigen oleh sel T. SKA juga sangat mengganggu jumlah dua sel T lainnya yang bersirkulasi, sel T helper 17 dan T sel regulator (T_{reg}) CD4⁺ CD25⁺. Peran interleukin (IL)-17 dalam aterosklerosis masih kontroversial. Namun, beberapa penelitian eksperimental pada tikus mendukung fungsi proaterogenik yang dominan untuk IL-17, namun sel T helper 17 yang diaktifkan dalam plak mempromosikan pembentukan serat kolagen yang tebal, yang dapat meningkatkan stabilitas plak (Crea and Libby, 2017).

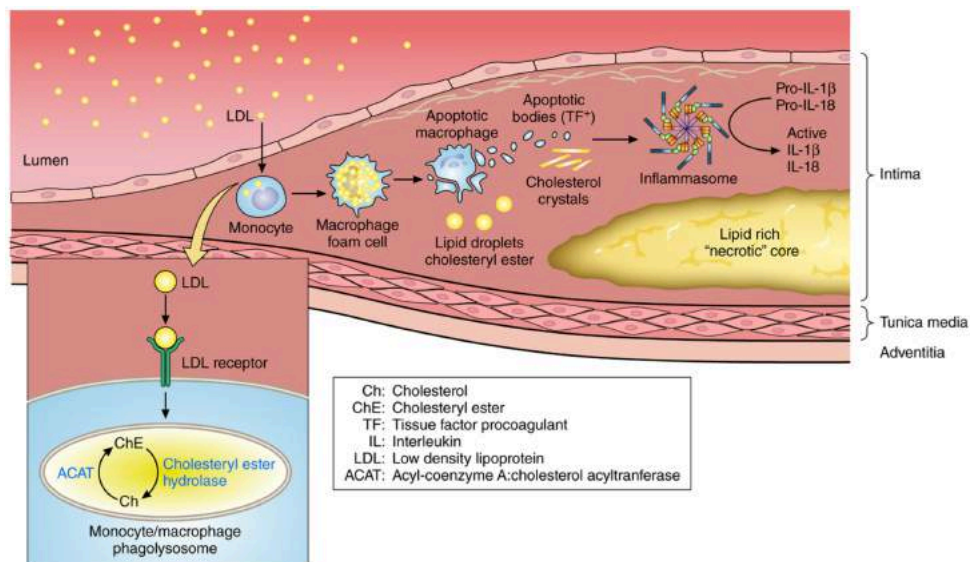
2.1.3.2 Ruptur Plak tanpa Inflamasi Sistemik

Ketika pecahnya plak terjadi tanpa adanya aktivasi inflamasi sistemik, faktor lain dapat berkontribusi pada patogenesis, termasuk gangguan emosi yang dimulai dari peristiwa eksternal yang berlangsung singkat seperti gempa bumi yang dapat memicu manifestasi akut gangguan emosional jangka panjang. Pengurangan



tenaga fisik yang intens dan tekanan mekanis lokal pada dinding arteri juga dapat menyebabkan ruptur plak (Crea and Libby, 2017).

Kemungkinan hubungan antara stres psikologis dan pecahnya plak dapat berhubungan dengan aktivasi sistem saraf simpatis dan pelepasan katekolamin yang terkait dengan peningkatan denyut jantung, tekanan darah, dan vasokonstriksi koroner yang mendukung gangguan plak dan aktivasi trombosit, hiperkoagulabilitas, dan konstriksi mikrovaskuler koroner yang intens. Stimulasi β -adrenergik dapat menstimulasi pelepasan monosit proinflamasi dari sumsum tulang yang dapat memperkuat inflamasi lokal. Meskipun tekanan fisik atau emosional mungkin tidak cukup untuk menyebabkan trombosis koroner, namun mungkin dapat memicu ketidakstabilan pada plak (Crea and Libby, 2017).



Gambar 2.3 Kristal kolesterol mengaktivasi jalur imun lokal pada plak aterosklerosis (Crea and Libby, 2017)



perubahan lokal dalam keseimbangan antara esterifikasi dan kolesterol dapat menyebabkan ruptur plak (Gambar 2.3). Pembentukan kristal

kolesterol dalam inti lipid dapat meningkatkan risiko pecahnya plak dan trombosis dan dapat menonaktifkan *inflammasome*, sebuah kompleks multimerik intraseluler yang menghasilkan IL-1 β dan IL-18. Kristal kolesterol juga secara teoritis dapat mencegah pecahnya plak dengan meningkatkan kekakuan kumpulan lipid, meskipun mekanisme ini mungkin berkontribusi sedikit terhadap stabilitas plak. Peran mineral kalsium sebagai faktor penyebab SKA tetap kontroversial (Crea and Libby, 2017).

2.1.3.3 Erosi Plak

Erosi plak superfisial memiliki epidemiologi dan morfologi yang berbeda dan melibatkan mekanisme patofisiologi yang berbeda dari pecahnya *fibrous cap*. Memang, aktivasi neutrofil tampaknya memainkan peran penting dalam trombosis akibat erosi plak. Pasien yang mengalami SKA terkait dengan erosi plak yang dinilai melalui OCT memiliki tingkat mieloperoxidase sistemik yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien dengan ruptur plak. Selain itu, dalam spesimen arteri koroner post-mortem, trombi luminal pada plak yang terkikis mengandung lebih banyak sel *myeloperoxidase* daripada trombi yang terkait dengan ruptur plak (Crea and Libby, 2017).

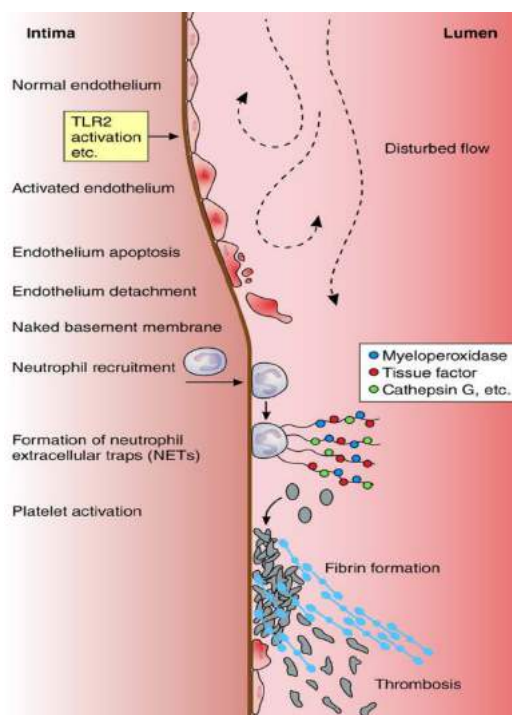
Studi otopsi menunjukkan bahwa erosi plak yang fatal lebih sering dikaitkan dengan hipertrigliseridemia, diabetes melitus, jenis kelamin wanita, dan usia tua.

Morfologi lesi yang menghasilkan trombosis yang disebabkan oleh erosi superfisial

terjadi secara radikal dari fitur-fitur yang terkait dengan ruptur *fibrous cap*. Lesi erosi superfisial mengandung sedikit makrofag atau limfosit T, sel-sel yang dianggap patogen dalam ruptur plak. Alih-alih kolagen yang



menipis, lesi yang terkait dengan erosi superfisial mengandung banyak proteoglikan dan glikosaminoglikan. Alih-alih kekurangan SMC, lesi yang terkikis dapat mengandung SMC arteri yang berlimpah. Plak yang ruptur akibat robeknya *fibrous cap* biasanya mengandung inti nekrotik besar yang kaya lipid. Sebaliknya, lesi yang terkait dengan erosi superfisial umumnya tidak memiliki inti lipid sentral yang menonjol. Hilangnya sel endotel intima mendefinisikan lesi yang memicu trombosis dengan mekanisme yang disebut erosi superfisial. Penelitian terbaru melibatkan keterlibatan reseptor imun bawaan *Toll-like receptor 2* dalam meningkatkan kerentanan sel endotel terhadap rangsangan apoptosis. Asam hialuronat, unsur utama dari matriks ekstraseluler dari lesi yang tererosi dapat berfungsi sebagai ligan endogen *Toll-like receptor 2* yang terlibat dalam mempromosikan apoptosis sel endotel (Crea and Libby, 2017).



bar 2.4 Mekanisme trombosis arteri akibat erosi plak superfisial (Crea and Libby, 2017)



Trombosis yang disebabkan oleh erosi superfisial terjadi dalam 2 fase (gambar 2.4). Pertama, yang dimediasi oleh *Toll-like receptor 2*, akan membahayakan viabilitas dari endotel yang mengarah pada melemahnya kekuatan monolayer endotel yang menutupi plak aterosklerotik. Tambalan yang gundul pada permukaan intimal kemudian akan menarik dan mengaktifasi trombosit melalui kontak dengan kolagen dan komponen lain dari matriks ekstraseluler arteri yang biasanya terlindungi dari komponen darah oleh lapisan endotel dari intima. Fase kedua, dimediasi oleh pelepasan isi granula dari trombosit yang teraktivasi dan produksi *chemoattractants* lokal untuk leukosit polimorfonuklear yang akan memberi isyarat kepada granulosit ini untuk bergabung dengan platelet di area endotel yang rusak. Pada gilirannya, aktivasi leukosit polimorfonuklear dapat menghasilkan struktur yang dikenal sebagai perangkap ekstraseluler neutrofil, yang terdiri dari untaian DNA yang dilepaskan oleh granulosit yang mati. DNA ini akan dimodifikasi oleh protease, *tissue factor*, dan enzim pro-oksidan yang dapat meningkatkan amplifikasi lokal dari respon imun bawaan, aktivasi trombin, dan pembentukan fibrin dan menjebak trombosit dan untaian fibrin lebih lanjut dalam trombus yang berkembang. Skenario hipotetis ini mengemukakan mekanisme trombosis yang tidak tergantung pada sel-sel inflamasi kronis seperti makrofag dan limfosit T yang biasanya berimplikasi pada pecahnya *fibrous cap* (Crea and Libby, 2017).

2.1.2.4 Plak tanpa Trombus

Pada pasien dengan SKA tanpa plak trombus, perubahan fungsional koroner kemungkinan menyebabkan iskemia akut yang melibatkan arteri



koroner epikardial besar atau mikrosirkulasi koroner. Vasospasme koroner epikardial dapat terjadi pada pasien yang angiografi koronernya tidak menunjukkan plak aterosklerotik obstruktif. Dalam studi CASPAR (*Coronary Artery Spasm in Patients With Acute Coronary Syndrome*), angiografi koroner gagal menunjukkan *culprit lesion* pada 30% pasien yang dicurigai SKA. Pemberian asetilkolin intra-koroner menimbulkan spasme koroner pada hampir 50% pasien ini. Spasme arteri koroner juga dapat menyebabkan ketidakstabilan koroner pada pasien dengan aterosklerosis obstruktif. Dalam sebuah penelitian yang lebih baru, asetilkolin menyebabkan spasme pada 20% pasien kulit putih dan pada 60% pasien dengan infark miokard dalam 14 hari sebelumnya (Crea and Libby, 2017).

Spasme mikrovaskuler juga dapat menyebabkan iskemia miokard. Mekanisme ini kemungkinan sama seperti pada pasien dengan kardiomiopati Takotsubo yang sering terjadi tanpa adanya aterosklerosis obstruktif, walaupun di saat bersamaan $\approx 15\%$ dari pasien ini menunjukkan aterosklerosis obstruktif. Spasme mikrovaskuler juga dapat berkontribusi terhadap iskemia. Iskemia mikrovaskular sering bermanifestasi sebagai angina pectoris tetapi juga dapat menyebabkan NSTEMI seperti yang dinilai dari perubahan elektrokardiografi dan bukti biomarker akibat cedera miosit (Crea and Libby, 2017).

2.1.4 Diagnosis

Diagnosis kerja infark miokard harus dibuat berdasarkan riwayat nyeri dada (angina tipikal) atau atipikal (angina ekuivalen). Keluhan angina tipikal biasanya tertekan/berat daerah retrosternal, menjalar ke lengan kiri, leher, area interskapular, bahu, atau epigastrium. Keluhan ini dapat berlangsung



intermiten/beberapa menit atau persisten (>20 menit). Keluhan angina tipikal sering disertai keluhan penyerta seperti diaforesis, mual/muntah, nyeri abdominal, sesak napas, dan sinkop. Presentasi angina atipikal yang sering dijumpai antara lain nyeri di daerah penjalaran angina tipikal, rasa gangguan pencernaan (*indigestion*), sesak napas yang tidak dapat diterangkan, atau rasa lemah mendadak yang sulit diuraikan. Keluhan atipikal ini lebih sering dijumpai pada pasien usia muda (25-40 tahun) atau usia lanjut (>75 tahun), wanita, penderita diabetes, gagal ginjal menahun, atau demensia. Walaupun keluhan angina atipikal dapat muncul saat istirahat, keluhan ini patut dicurigai sebagai angina ekuivalen jika berhubungan dengan aktivitas, terutama pada pasien dengan PJK. Hilangnya keluhan angina setelah terapi nitrat sublingual tidak prediktif terhadap diagnosis SKA. Diagnosis SKA menjadi lebih kuat jika keluhan tersebut ditemukan pada pasien dengan karakteristik di antaranya pria, riwayat penyakit aterosklerosis non koroner (penyakit arteri perifer / karotis), riwayat PJK atas dasar pernah mengalami infark miokard, bedah pintas koroner, atau IKP, dan mempunyai faktor risiko umur, hipertensi, merokok, dislipidemia, diabetes melitus, serta riwayat PJK dini dalam keluarga (PERKI, 2018).

Pemeriksaan EKG perlu dilakukan pada setiap pasien dengan dugaan SKA. Diagnosis STEMI perlu dibuat sesegera mungkin melalui perekaman dan interpretasi EKG 12 sadapan, selambat-lambatnya 10 menit dari saat pasien tiba untuk mendukung penatalaksanaan yang berhasil. Gambaran EKG yang atipikal pada pasien dengan tanda dan gejala iskemia miokard yang sedang berlangsung

menandakan perlunya tindakan segera (PERKI, 2018).



Penilaian ST elevasi dilakukan pada *J point* dan ditemukan pada 2 sadapan yang bersebelahan. Nilai ambang elevasi segmen ST untuk diagnosis STEMI untuk pria dan perempuan pada sebagian besar sadapan adalah 0,1 mV. Pada sadapan V1-V3 nilai ambang untuk diagnostik beragam, bergantung pada usia dan jenis kelamin. Nilai ambang elevasi segmen ST di sadapan V1-3 pada pria usia ≥ 40 tahun adalah $\geq 0,2$ mV, pada pria usia < 40 tahun adalah $\geq 0,25$ mV. Sedangkan pada perempuan nilai ambang elevasi segmen ST di *lead* V1-3, tanpa memandang usia, adalah $\geq 0,15$ mV. Bagi pria dan wanita, nilai ambang elevasi segmen ST di sadapan V3R dan V4R adalah $\geq 0,05$ mV, kecuali pria usia < 30 tahun nilai ambang $\geq 0,1$ mV dianggap lebih tepat. Nilai ambang di sadapan V7-V9 adalah $\geq 0,5$ mV. Depresi segmen ST yang resiprokal, sadapan yang berhadapan dengan permukaan tubuh segmen ST elevasi, dapat dijumpai pada pasien STEMI kecuali jika STEMI terjadi di mid-anterior (elevasi di V3-V6). Pasien SKA dengan elevasi segmen ST dikelompokkan bersama dengan *Left Bundle Branch Block* (LBBB) baru/persangkaan baru mengingat pasien tersebut adalah kandidat terapi reperfusi. Oleh karena itu pasien dengan EKG yang diagnostik untuk STEMI dapat segera mendapat terapi reperfusi sebelum hasil pemeriksaan marka jantung tersedia (PERKI, 2018).

2.1.5 Penatalaksanaan

Penatalaksanaan STEMI dimulai sejak kontak medis pertama, baik untuk diagnosis dan pengobatan. Yang dimaksud dengan kontak medis pertama adalah saat pertama diperiksa oleh paramedis, dokter atau pekerja kesehatan lain yang tiba di rumah sakit (RS), atau saat pasien tiba di unit gawat darurat. Pusat-



pusat kesehatan yang mampu memberikan pelayanan IKP primer harus dapat memberikan pelayanan setiap saat (24 jam selama 7 hari) serta dapat memulai IKP primer sesegera mungkin di bawah 90 menit sejak panggilan awal (PERKI, 2018).

Semua rumah sakit dan sistem emergensi medis yang terlibat dalam penanganan pasien STEMI harus mencatat dan mengawasi segala penundaan yang terjadi dan berusaha untuk mencapai dan mempertahankan target kualitas berikut ini:

- a. Waktu dari kontak medis pertama hingga perekaman EKG pertama ≤ 10 menit
- b. Waktu dari kontak medis pertama hingga pemberian terapi reperfusi:
 1. Untuk fibrinolisis ≤ 30 menit
 2. Untuk IKP primer ≤ 90 menit (≤ 60 menit apabila pasien datang dengan awitan kurang dari 120 menit atau langsung dibawa ke rumah sakit yang mampu melakukan IKP)

2.1.5.1 Terapi Reperfusi

Terapi reperfusi segera, baik dengan IKP atau farmakologis, diindikasikan untuk semua pasien dengan gejala yang timbul dalam 12 jam dengan elevasi segmen ST yang menetap atau LBBB yang (terduga) baru. Terapi reperfusi (sebisanya mungkin berupa IKP primer) diindikasikan apabila terdapat bukti klinis maupun EKG adanya iskemia yang sedang berlangsung, bahkan bila gejala telah ada lebih dari 12 jam yang lalu atau jika nyeri dan perubahan EKG tampak tersendat. Dalam

tan terapi reperfusi, tahap pertama adalah menentukan ada tidaknya rumah sakit yang memiliki fasilitas IKP. Bila tidak ada, langsung pilih terapi farmakologis. Bila ada, pastikan waktu tempuh dari tempat kejadian (baik rumah sakit



atau klinik) ke rumah sakit tersebut apakah kurang atau lebih dari 2 jam. Jika membutuhkan waktu lebih dari 2 jam, reperfusi pilihan adalah fibrinolitik. Setelah fibrinolitik selesai diberikan, jika memungkinkan pasien dapat dikirim ke pusat dengan fasilitas IKP (PERKI, 2018).

Jika strategi reperfusi yang dipilih adalah fibrinolitik, maka terapi fibrinolitik sebaiknya dimulai dalam waktu 10 menit dari diagnosis STEMI. Diagnosis STEMI harus ditegakkan dalam waktu 10 menit dari kontak medis pertama. Waktu absolut dari diagnosis STEMI ke reperfusi IKP (*wire crossing* pada *infarct related artery*) adalah 120 menit. Jika diperkirakan lebih dari 120 menit, maka fibrinolitik menjadi pilihan. Jika fibrinolitik merupakan kontraindikasi, langsung lakukan IKP primer tanpa menghiraukan waktu. Untuk mempersingkat waktu iskemia, jika memungkinkan, fibrinolitik dapat dipertimbangkan sebelum pasien tiba di RS. Setelah pemberian fibrinolitik, pasien dirujuk ke RS dengan fasilitas IKP. Jika fibrinolitik gagal atau terjadi ketidakstabilan hemodinamik, perburukan iskemia, atau nyeri dada persisten, merupakan keadaan dengan indikasi untuk dilakukan IKP *rescue*. Angiografi koroner rutin direkomendasikan setelah fibrinolitik berhasil. Pasien dengan presentasi klinis IMA dan EKG dengan segmen ST yang tidak dapat diinterpretasikan, harus menjalani IKP primer. IKP primer juga harus dikerjakan pada pasien dengan gejala yang berlangsung >12 jam disertai (1) EKG yang menunjukkan iskemia sedang berlangsung; (2) nyeri sedang berlangsung/rekuren dan perubahan EKG yang dinamis; (3) nyeri sedang

berlangsung/rekuren, gejala dan tanda gagal jantung, syok, atau aritmia maligna .



Intervensi Koroner Perkutan Primer

Intervensi koroner perkutan primer merupakan IKP emergensi dengan *ballon, stent*, atau alat lainnya, yang dikerjakan pada *infarct related artery* (IRA) tanpa terapi fibrinolitik sebelumnya. IKP primer adalah terapi reperfusi yang lebih disarankan dibandingkan dengan fibrinolisis apabila dilakukan oleh tim yang berpengalaman dalam waktu 120 menit dari waktu kontak medis pertama. IKP primer diindikasikan untuk pasien dengan gagal jantung akut yang berat atau syok kardiogenik, kecuali bila diperkirakan bahwa pemberian IKP akan tertunda lama dan bila pasien datang dengan awitan gejala yang telah lama. Tidak disarankan untuk melakukan IKP secara rutin pada arteri yang telah tersumbat total lebih dari 24 jam setelah awitan gejala pada pasien stabil tanpa gejala iskemia, baik yang telah maupun belum diberikan fibrinolisis. Bila pasien tidak memiliki indikasi kontra terhadap terapi anti-platelet ganda (*dual anti-platelet therapy*/DAPT) dan kemungkinan dapat patuh terhadap pengobatan, *drug-eluting stents* (DES) lebih disarankan daripada *bare metal stents* (BMS) (PERKI, 2018).

Pasien yang akan menjalani IKP primer sebaiknya mendapatkan terapi DAPT berupa aspirin dan penghambat reseptor ADP sesegera mungkin sebelum angiografi (Kelas I-A), disertai dengan antikoagulan intravena (Kelas I-C). Aspirin dapat dikonsumsi secara oral (160- 320 mg). Pilihan penghambat reseptor ADP yang dapat digunakan antara lain:

- a. Ticagrelor (dosis *loading* 180 mg, diikuti dosis pemeliharaan 90 mg dua kali

ti) (Kelas I-B).



- b. Atau clopidogrel (disarankan dengan dosis lebih tinggi yaitu dosis *loading* 600 mg diikuti 75 mg per hari), bila ticagrelor tidak tersedia atau dikontraindikasikan (Kelas I-C).

Antikoagulan intravena harus digunakan dalam IKP primer. Pilihannya antara lain:

- a. Heparin yang tidak terfraksi, *unfractionated heparin* (UFH), dengan atau tanpa penghambat reseptor GP IIb/IIIa rutin, harus digunakan pada pasien yang tidak mendapatkan bivarlirudin atau enoksaparin (Kelas I-C).
- b. Enoxaparin intravena (dengan atau tanpa penghambat reseptor GP Iib/IIIa) dapat lebih dipilih dibandingkan heparin yang tidak terfraksi (Kelas IIa-A).
- c. Fondaparinux tidak disarankan untuk IKP primer (Kelas III-B).
- d. Tidak disarankan menggunakan fibrinolisis pada pasien yang direncanakan untuk IKP primer (Kelas III-A).

Terapi Fibrinolitik

Fibrinolisis merupakan strategi reperfusi yang penting, terutama pada tempat-tempat yang tidak dapat melakukan IKP pada pasien STEMI dalam waktu yang disarankan. Terapi fibrinolitik direkomendasikan diberikan dalam 12 jam sejak awitan gejala pada pasien-pasien tanpa indikasi kontra apabila IKP primer tidak bisa dilakukan oleh tim yang berpengalaman dalam 120 menit sejak kontak medis pertama (Kelas I-A). Pada pasien-pasien yang datang segera (<2 jam sejak awitan gejala) dengan infark yang besar dan risiko perdarahan rendah, fibrinolisis

harus dipertimbangkan bila waktu antara kontak medis pertama dengan inflasi balon lebih dari 90 menit (Kelas IIa-B). Fibrinolisis harus dimulai pada ruang gawat darurat (PERKI, 2018).



Agen yang spesifik terhadap fibrin (tenekteplase, alteplase, reteplase) lebih disarankan dibandingkan agen-agen yang tidak spesifik terhadap fibrin (streptokinase). Aspirin oral harus diberikan. Clopidogrel diindikasikan diberikan sebagai tambahan untuk aspirin. Antikoagulan direkomendasikan pada pasien-pasien STEMI yang diterapi dengan fibrinolitik hingga revaskularisasi (bila dilakukan) atau selama dirawat di rumah sakit hingga 5 hari (Kelas I-A). Antikoagulan yang digunakan dapat berupa :

- a. Enoxaparin secara subkutan (lebih disarankan dibandingkan heparin tidak terfraksi) (Kelas I-A).
- b. Heparin tidak terfraksi diberikan secara bolus intravena sesuai berat badan dan infus selama 3 hari (Kelas I-C).
- c. Pada pasien-pasien yang diberikan streptokinase, fondaparinux intravena secara bolus dilanjutkan dengan dosis subkutan 24 jam kemudian (Kelas IIA-B).

2.1.5.2 Koterapi antikogulan

- a. Pasien yang mendapat terapi reperfusi fibrinolisis, sebaiknya diberikan terapi antikoagulan selama minimum 48 jam (Kelas II-C) dan lebih baik selama rawat inap, hingga maksimum 8 hari (dianjurkan regimen non UFH bila lama terapi lebih dari 48 jam karena risiko *heparin-induced thrombocytopenia* dengan terapi UFH berkepanjangan (Kelas II-A)

- b. Pasien STEMI yang tidak mendapat terapi reperfusi, dapat diberikan terapi antikoagulan (regimen non-UFH) selama rawat inap, hingga maksimum 8 hari pemberian (Kelas IIA-B)



- c. Strategi lain adalah LMWH (Kelas IIa-C) atau fondaparinux (Kelas IIa-B) dengan regimen dosis sama dengan pasien yang mendapat terapi fibrinolitik.
- d. Pasien yang menjalani IKP Primer setelah mendapatkan antikoagulan berikut ini merupakan rekomendasi dosis :
 - 1) Bila telah diberikan UFH, berikan bolus UFH tambahan sesuai kebutuhan untuk mendukung prosedur, dengan pertimbangan GP IIb/IIIa telah diberikan (Kelas II-C).
 - 2) Bila telah diberikan enoksaparin, dosis subkutan terakhir diberikan dalam 8 jam, tak perlu dosis tambahan, bila dosis subkutan terakhir antara 8-12 jam, maka ditambahkan enoxapain intravena 0,3 mg/kg (Kelas II-B)
 - 3) Bila telah diberikan fondaparinux, diberikan antikoagulan tambahan dengan aktivitas anti IIa dengan pertimbangan telah diberikan GP IIb/ IIIa (Kelas II-C)
- e. Oleh karena adanya risiko trombosis kateter, fondaparinux tidak dianjurkan digunakan sebagai antikoagulan tunggal pendukung IKP, sebaiknya ditambahkan antikoagulan lain dengan aktivitas anti IIa (Kelas III-C)

2.1.6 Komplikasi

2.1.6.1 Syok kardiogenik

Syok kardiogenik terjadi dalam 6-10% kasus STEMI dan merupakan penyebab kematian utama dengan angka mortalitas di rumah sakit mendekati 50%.

Mayoritas syok seringkali terjadi di fase awal setelah awitan infark miokard akut, yang seringkali tidak didiagnosis saat pasien pertama tiba di rumah sakit. Penelitian SHOCK (*SHould we emergently revascularize Occluded coronaries for*



Cardiogenic shock) menunjukkan bahwa 50% syok kardiogenik terjadi dalam 6 jam dan 75% syok terjadi dalam 24 jam. Tanda dan gejala klinis syok kardiogenik yang dapat ditemukan beragam dan menentukan berat tidaknya syok serta berkaitan dengan luaran jangka pendek. Pasien biasanya datang dengan hipotensi, bukti *output* kardiak yang rendah (takikardia saat istirahat, perubahan status mental, oliguria, ekstremitas dingin) dan kongesti paru.

Kriteria hemodinamik syok kardiogenik adalah indeks jantung $<2,2$, L/menit/ m^2 dan peningkatan *wedge pressure* >18 mmHg. Selain itu, diuresis biasanya <20 mL/jam. Pasien juga dianggap menderita syok apabila agen inotropik intravena dan/atau IABP dibutuhkan untuk mempertahankan tekanan darah sistolik >90 mmHg. Syok kardiogenik biasanya dikaitkan dengan kerusakan ventrikel kiri luas, namun juga dapat terjadi pada infark ventrikel kanan. Baik mortalitas jangka pendek maupun jangka panjang tampaknya berkaitan dengan disfungsi sistolik ventrikel kiri awal dan beratnya regurgitasi mitral. Adanya disfungsi ventrikel kanan pada ekokardiografi awal juga merupakan prediktor penting prognosis yang buruk, terutama dalam kasus disfungsi gabungan ventrikel kiri dan kanan. Indeks volume sekuncup awal dan *follow-up* serta *follow-up stroke work index* merupakan prediktor hemodinamik paling kuat untuk mortalitas 30 hari pada pasien dengan syok kardiogenik dan lebih berguna daripada variabel hemodinamik lainnya. Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa penilaian dan tatalaksana syok kardiogenik tidak mementingkan pengukuran invasif tekanan pengisian ventrikel

kurah jantung melalui kateter pulmonar namun fraksi ejeksi ventrikel kiri



dan komplikasi mekanis yang terkait perlu dinilai segera dengan ekokardiografi Doppler 2 dimensi.

2.1.6.2 Gagal Jantung

Dalam fase akut dan subakut setelah STEMI, seringkali terjadi disfungsi miokardium. Bila revaskularisasi dilakukan segera dengan IKP atau trombolisis, perbaikan fungsi ventrikel dapat segera terjadi, namun apabila terjadi jejas transmural dan/atau obstruksi mikrovaskular, terutama pada dinding anterior, dapat terjadi komplikasi akut berupa kegagalan pompa dengan remodeling patologis disertai tanda dan gejala klinis kegagalan jantung, yang dapat berakhir dengan gagal jantung kronik. Gagal jantung juga dapat terjadi sebagai konsekuensi dari aritmia yang berkelanjutan atau sebagai komplikasi mekanis.

Diagnosis gagal jantung secara klinis pada fase akut dan subakut STEMI didasari oleh gejala-gejala khas seperti dispnea, tanda seperti sinus takikardi, bunyi jantung ketiga atau ronki pulmonal, dan bukti-bukti objektif disfungsi kardiak seperti dilatasi ventrikel kiri dan berkurangnya fraksi ejeksi. Peningkatan marka jantung seperti BNP dan N-terminal pro-BNP menandakan peningkatan stress dinding miokardium dan telah terbukti berperan dalam menentukan diagnosis, staging, perlunya rawat jalan atau pemulangan pasien dan mengenali pasien yang berisiko mengalami kejadian klinis yang tidak diharapkan. Selain itu, nilai marka jantung tersebut dipengaruhi beberapa keadaan seperti hipertrofi ventrikel kiri, iskemia, disfungsi ginjal, usia lanjut, obesitas dan pengobatan yang dijalani. Sejauh ini belum ada nilai rujukan definitif pada pasien-pasien



dengan tanda dan gejala gagal jantung setelah infark akut, dan nilai yang didapatkan perlu diinterpretasikan berdasarkan keadaan klinis pasien.

Disfungsi ventrikel kiri merupakan satu-satunya prediktor terkuat untuk mortalitas setelah terjadinya STEMI. Mekanisme terjadinya disfungsi ventrikel kiri dalam fase akut mencakup hilangnya dan remodeling miokardium akibat infark, disfungsi iskemik (*stunning*), aritmia atrial dan ventrikular serta disfungsi katup (baik yang sudah ada atau baru). Komorbiditas seperti infeksi, penyakit paru, gangguan ginjal, diabetes atau anemia seringkali menambah gejala yang terlihat secara klinis.

2.1.6.3 Infark Ventrikel Kanan

Infark ventrikel kanan dapat terjadi sendiri atau, lebih jarang lagi, terkait dengan STEMI dinding inferior. Biasanya gejalanya muncul sebagai triad, yaitu hipotensi, lapangan paru yang bersih serta peningkatan tekanan vena jugularis. Elevasi segmen ST ≥ 1 mV di V1 dan V4R merupakan ciri infark ventrikel kanan dan perlu secara rutin dicari pada pasien dengan STEMI inferior yang disertai dengan hipotensi. Ekokardiografi Doppler biasanya menunjukkan dilatasi ventrikel kanan, tekanan arteri pulmonal yang rendah, dilatasi vena hepatica dan jejas dinding inferior dalam berbagai derajat. Meskipun terjadi distensi vena jugularis, terapi cairan tetap diberikan dengan tujuan mempertahankan tekanan pengisian ventrikel kanan dan mencegah atau mengobati hipotensi. Pemberian diuretik dan

...or perlu dihindari karena dapat memperburuk hipotensi. Irama sinus dan
...itas atrioventrikular perlu dipertahankan dan AF atau blok AV yang terjadi
...era ditangani.



2.1.6.4 Komplikasi Mekanik

Usia lanjut, gejala Killip II-IV, penyakit 3 pembuluh, infark dinding anterior, iskemia berkepanjangan atau berkurangnya aliran TIMI merupakan faktor risiko terjadi komplikasi mekanik. Beberapa komplikasi mekanis dapat terjadi secara akut dalam beberapa hari setelah STEMI, meskipun insidensinya belakangan berkurang dengan meningkatnya pemberian terapi reperfusi yang segera dan efektif. Semua komplikasi ini mengancam nyawa dan memerlukan deteksi dan penanganan secepat mungkin. Pemeriksaan klinis berulang (minimal dua kali sehari) dapat mendeteksi murmur jantung baru, yang menunjukkan regurgitasi mitral atau defek septum ventrikel, yang kemudian perlu dikonfirmasi dengan ekokardiografi segera. *Coronary artery bypass graft (CABG)* secara umum perlu dilakukan pada pasien yang memerlukan operasi darurat untuk komplikasi mekanis yang berat.

Regurgitasi katup mitral

Regurgitasi katup mitral dapat terjadi selama fase subakut akibat dilatasi ventrikel kiri, gangguan muskulus papilaris, atau pecahnya ujung muskulus papilaris atau *chordae tendinae*. Keadaan ini biasanya ditandai dengan perburukan hemodinamik dengan dispnea akut, kongesti paru dan murmur sistolik baru, yang biasanya tidak terlalu diperhatikan dalam konteks ini. Diagnosis ini dicurigai melalui pemeriksaan klinis dan perlu segera dikonfirmasi dengan ekokardiografi

1. Edema paru dan syok kardiogenik dapat terjadi dengan cepat.



Ruptur jantung

Ruptur dinding bebas ventrikel kiri dapat terjadi pada fase subakut setelah infark transmural, dan muncul sebagai nyeri tiba-tiba dan kolaps kardiovaskular dengan disosiasi elektromekanis. Hemoperikardium dan tamponade jantung kemudian akan terjadi secara cepat dan bersifat fatal. Diagnosis dikonfirmasi dengan ekokardiografi. Apabila tersumbat oleh formasi trombus, ruptur dinding subakut yang terdeteksi dengan cepat dapat dilakukan perikardiosentesis dan operasi segera.

Ruptur septum ventrikel

Ruptur septum ventrikel biasanya ditandai dengan perburukan klinis yang terjadi dengan cepat dengan gagal jantung akut dan murmur sistolik yang kencang yang terjadi pada fase subakut. Diagnosis ini dikonfirmasi dengan ekokardiografi, yang dapat membedakan keadaan ini dengan regurgitasi mitral akut dan dapat menentukan lokasi dan besarnya ruptur. *Left to right shunt* yang terjadi sebagai akibat dari ruptur ini dapat menghasilkan tanda dan gejala gagal jantung kanan akut awitan baru. Operasi segera dikaitkan dengan laju mortalitas yang tinggi dan risiko ruptur ventrikel berulang, sementara operasi yang ditunda memungkinkan perbaikan septum yang lebih baik namun mengandung risiko terjadinya pelebaran ruptur, tamponade dan kematian saat menunggu operasi. Mortalitas keadaan ini tinggi untuk semua pasien dan lebih tinggi lagi pada pasien dengan kelainan di

... fatal dibandingkan dengan di anteroapikal.



Aneurisma ventrikel kiri

Pasien dengan infark transmural besar, terutama di dinding anterolateral, dapat mengalami perluasan infark yang diikuti dengan pembentukan aneurisma ventrikel kiri. Proses remodeling ini terjadi akibat kombinasi gangguan sistolik dan diastolik dan seringkali regurgitasi mitral. Ekokardiografi Doppler dapat menilai volume ventrikel kiri, fraksi ejeksi, derajat dan luasnya abnormalitas gerakan dinding, dan mendeteksi trombus yang memerlukan anti koagulan. ACE-i/ARB dan antagonis aldosteron telah terbukti memperlambat proses remodeling dalam infark transmural dan meningkatkan kemungkinan hidup, dan perlu diberikan segera sejak keadaan hemodinamik stabil. Pasien seringkali akan menunjukkan tanda dan gejala gagal jantung kronik dan perlu ditangani dengan sesuai.

2.1.6.5 Aritmia dan Gangguan Konduksi

Aritmia dan gangguan konduksi sering ditemukan dalam beberapa jam pertama setelah infark miokard. Pada salah satu studi, monitor jantung yang dipasang dalam 11 ± 5 hari sejak infark miokard akut melaporkan insidensi fibrilasi atrium awitan baru sebesar 28%, VT yang tidak berlanjut sebesar 13%, blok AV derajat tinggi sebesar 10% (≤ 30 detak per menit selama ≥ 8 detik), sinus bradikardi sebesar 7% (≤ 30 detak per menit selama ≥ 8 detik), henti sinus sebesar 5% (≥ 5 detik), VT berkelanjutan sebesar 3% dan VF sebesar 3%.

Kepentingan prognostik jangka panjang VF yang terjadi awal (<48 jam)

yang berkelanjutan pada pasien dengan infark miokard akut masih
rsial. Pada pasien dengan infark miokard akut, VF/VT yang terjadi awal
an indikator peningkatan risiko mortalitas 30 hari (22% vs 5%)



dibandingkan dengan pasien tanpa VF/VT. ACE-I atau ARB mengurangi mortalitas 30 hari pasien-pasien ini. Studi-studi lain menyatakan bahwa pemberian penyekat beta dalam 24 jam pertama setelah infark miokard akut pada pasien dengan VF/VT yang berlanjut dikaitkan dengan berkurangnya mortalitas tanpa diikuti perburukan gagal jantung.

Aritmia yang terjadi setelah reperfusi awal dapat berupa manifestasi dari kondisi berat yang mendasarinya, seperti iskemia miokard, kegagalan pompa, perubahan tonus otonom, hipoksia, dan gangguan elektrolit (seperti hipokalemia) dan gangguan asam-basa. Keadaan-keadaan tersebut memerlukan perhatian dan penanganan segera. Blok AV derajat tinggi dulunya merupakan prediktor yang lebih kuat untuk kematian akibat jantung dibandingkan dengan takiaritmia pada pasien dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri <40% setelah infark miokard.

Aritmia supraventrikular

Fibrilasi atrium merupakan komplikasi dari 6-28% infark miokard dan sering dikaitkan dengan kerusakan ventrikel kiri yang berat dan gagal jantung. Fibrilasi atrium dapat terjadi selama beberapa menit hingga jam dan seringkali berulang. Seringkali aritmia dapat ditoleransi dengan baik dan tidak memerlukan pengobatan selain anti koagulan. Dalam beberapa kasus laju ventrikel menjadi cepat dan dapat menyebabkan gagal jantung sehingga perlu ditangani dengan segera. Kendali laju yang cukup diperlukan untuk mengurangi kebutuhan oksigen

atrium, dan dapat dicapai dengan pemberian penyekat beta atau mungkin kalsium, baik secara oral maupun intravena.



Beberapa penelitian menyatakan bahwa terjadinya AF dalam keadaan infark miokard akut merupakan prediktor independen untuk *all-cause mortality* dan tidak tergantung dari pengobatan yang diberikan. Fibrilasi atrium tidak hanya meningkatkan risiko stroke iskemik selama perawatan namun juga selama *follow-up*, bahkan pada AF paroksismal yang telah kembali menjadi irama sinus saat pasien dipulangkan. Pasien dengan AF dan faktor risiko untuk tromboemboli perlu menjalani terapi anti koagulan oral secara benar. Oleh karena AF biasanya memerlukan anti koagulan, pemilihan *stent* DES saat re-stenosis perlu dipertimbangkan secara hati-hati terhadap risiko perdarahan serius yang dikaitkan dengan kombinasi tiga terapi antitrombotik yang berkepanjangan.

Aritmia ventrikular

Ventricular premature beats hampir selalu terjadi dalam hari pertama fase akut dan aritmia kompleks seperti kompleks *multiform*, *short runs* atau fenomena *R-on-T* umum ditemukan. Mereka dianggap tidak dapat dijadikan prediktor untuk terjadinya VF dan tidak memerlukan terapi spesifik. Takikardi ventrikel perlu dibedakan dengan irama idioventrikular yang terakselerasi. Irama tersebut terjadi akibat reperfusi, di mana laju ventrikel <120 detak per menit dan biasanya tidak berbahaya. VT yang tidak berlanjut (<30 detik) bukan prediktor yang baik untuk VF awal dan dapat ditoleransi dengan baik, biasanya tidak memerlukan pengobatan. Kejadian yang lebih lama dapat menyebabkan hipotensi dan gagal

an dapat memburuk menjadi VF. Tidak ada bukti bahwa pengobatan VT
ak berlanjut dan tanpa gejala dapat memperpanjang hidup, sehingga



pengobatan untuk keadaan ini tidak diindikasikan, kecuali bila terjadi ketidakstabilan hemodinamik.

Sinus bradikardi dan blok jantung

Sinus bradikardi sering terjadi dalam beberapa jam awal STEMI, terutama pada infark inferior. Dalam beberapa kasus, hal ini disebabkan oleh karena opioid. Sinus bradikardi seringkali tidak memerlukan pengobatan. Bila disertai dengan hipotensi berat, sinus bradikardi perlu diterapi dengan atropin. Bila gagal dengan atropin, dapat dipertimbangkan penggunaan *pacing* sementara.

Blok jantung derajat satu tidak memerlukan pengobatan. Untuk derajat dua tipe I (Mobitz I atau *Wenckebach*), blok yang terjadi biasanya dikaitkan dengan infark inferior dan jarang menyebabkan efek hemodinamik yang buruk. Apabila terjadi perubahan hemodinamik, berikan atropin dahulu, baru pertimbangkan *pacing*. Hindari penggunaan agen-agen yang memperlambat konduksi AV seperti penyekat beta, digitalis, verapamil atau amiodaron. Blok AV derajat dua tipe II (Mobitz II) dan blok total dapat merupakan indikasi pemasangan elektroda *pacing*, apalagi bila bradikardi disertai hipotensi atau gagal jantung. Bila gangguan hemodinamik yang terjadi berat, hati-hati dalam pemberian *pacing* AV sekuensial. Pada pasien yang belum mendapatkan terapi reperfusi, revaskularisasi segera perlu dipertimbangkan.

Blok AV terkait infark dinding inferior biasanya terjadi di atas *bundle of*

yang menghasilkan bradikardia transien dengan *escape rhythm* QRS sempit yang biasanya lebih dari 40 detak per menit, dan memiliki mortalitas yang rendah. Blok AV ini biasanya berhenti sendiri tanpa pengobatan. Blok AV terkait infark dinding



anterior biasanya terletak di bawah HIS (di bawah nodus AV) dan menghasilkan QRS lebar, serta angka mortalitas yang tinggi (hingga 80%) akibat nekrosis miokardial luas. Terjadinya *bundle branch block* baru atau blok sebagian biasanya menunjukkan infark anterior luas, dan kemudian dapat terjadi blok AV komplit atau kegagalan pompa.

2.1.6.6 Perikarditis

Insidensi perikarditis setelah STEMI semakin berkurang dengan semakin majunya terapi reperfusi yang modern dan efektif. Gejala perikarditis antara lain nyeri dada berulang, biasanya khas yaitu tajam dan terkait dengan postur dan pernapasan. Perikarditis dapat muncul sebagai re-elevasi segmen ST dan biasanya ringan dan progresif, yang membedakannya dengan re-elevasi segmen ST yang tiba-tiba seperti pada re-oklusi koroner akibat trombosis *stent*, misalnya. *Pericardial rub* yang terus-menerus dapat mengkonfirmasi diagnosis, namun sering tidak ditemukan, terutama apabila terjadi efusi perikardial berat.

Ekokardiografi dapat mendeteksi dan menentukan besarnya efusi, bila ada, dan menyingkirkan kecurigaan efusi hemoragik dengan tamponade. Nyeri biasanya menghilang dengan pemberian aspirin dosis tinggi, parasetamol atau kolkisin. Pemberian steroid dan NSAID jangka panjang perlu dihindari karena dapat menyebabkan penipisan jaringan parut dan pembentukan aneurisma atau ruptur.

Perikardiosentesis jarang diperlukan, namun perlu dilakukan apabila terdapat peningkatan hemodinamik dengan tanda-tanda tamponade. Bila terjadi efusi perikardial, terapi antikoagulan yang sudah diberikan (misalnya sebagai profilaksis



tromboemboli vena) perlu dihentikan kecuali apabila benar-benar diindikasikan pemberiannya.

2.2 Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events

Penyakit jantung koroner (PJK) merupakan masalah kesehatan utama di seluruh dunia dan diperkirakan menjadi penyebab utama kematian pada tahun 2020. Dengan kemajuan operasi CABG dan IKP, mortalitas akibat PJK menurun secara signifikan dan meningkatkan luaran klinis pasien. Namun, prognosis yang buruk dan biaya perawatan medis yang tinggi untuk pasien dengan PJK membebani keluarga dan masyarakat. Oleh karena itu, mengidentifikasi faktor risiko yang mempengaruhi prognosis pasien dengan PJK baik yang menjalani maupun yang tidak menjalani revaskularisasi sangat diperlukan. *Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Event* (MACCE) adalah penanda penting morbiditas dan mortalitas pada pasien PJK. Deteksi dan pengobatan faktor-faktor risiko untuk MACCE sangat penting untuk meningkatkan kesehatan dan memperpanjang umur. Seperti yang diharapkan, faktor risiko tradisional (misalnya usia, jenis kelamin, kolesterol total, kolesterol *low-density lipoprotein* (LDL), kolesterol *high-density lipoprotein* (HDL), tekanan darah sistolik, dan merokok) untuk PJK dikaitkan dengan perkembangan penyakit (Tsai *et al.*, 2017)

Menggunakan pemantauan ultrasonografi intravaskular dari perubahan beban ateroma pada 3.473 pasien, Chatriwalla *et al.* menunjukkan bahwa pasien

tingkat LDL sangat rendah (≤ 70 mg / dL) dan tekanan darah sistolik normal (120 mmHg) memiliki perkembangan PJK paling lambat. Selain itu, pada pasien dengan kadar LDL ≤ 70 mg / dl, perkembangan penyakit aterosklerotik koroner asli



dikaitkan dengan adanya faktor risiko residual termasuk kadar glukosa awal yang tinggi, peningkatan kadar trigliserida, dan sedikit penurunan apolipoprotein B. Penelitian sebelumnya juga melaporkan bahwa diabetes sejak awal adalah faktor yang berhubungan dengan penyakit kardiovaskular signifikan terkuat untuk perkembangan penyakit (Tsai *et al.*, 2017). Berikut di bawah ini beberapa faktor yang mempengaruhi MACCE, di antaranya faktor risiko kardiovaskuler, presentasi klinis, komorbid penyakit lain, dan kepatuhan berobat.

2.2.1 Faktor Risiko

Pada awal abad ke-20, sebagian besar ahli memandang aterosklerosis sebagai proses penuaan yang tak terhindarkan. Namun pada tahun 1948, *Framingham Heart Study* mulai meneliti hubungan antara atribut spesifik dan penyakit kardiovaskular, membangun konsep faktor risiko aterosklerotik. Di antara beberapa risiko utama, yang tidak dapat dimodifikasi di antaranya usia lanjut, jenis kelamin laki-laki, dan faktor keturunan (riwayat penyakit jantung koroner di antara kerabat tingkat pertama di usia muda, sebelum 55 tahun untuk kerabat laki-laki atau sebelum usia 65 tahun untuk kerabat perempuan). Faktor risiko aterosklerosis yang dapat dimodifikasi di antaranya dislipidemia, merokok, hipertensi, diabetes mellitus, dan kurangnya aktivitas fisik dan obesitas.

Tabel 2.1 Faktor risiko kardiovaskuler

Dapat Dimodifikasi	Tidak Dapat Dimodifikasi
Dislipidemia	Usia lanjut
Merokok	Laki-laki
Hipertensi	Herediter
Diabetes melitus	



a. Genetik

Predisposisi genetik, sebagaimana tercermin oleh riwayat keluarga, merupakan salah satu faktor risiko utama untuk aterosklerosis. Sementara gen penyebab langsung tetap sulit dipahami, *Genome-wide Association Studies* (GWAS) baru-baru ini telah mengidentifikasi sejumlah lokus yang terkait dengan penyakit aterosklerotik. Koneksi terkuat dengan PJK dan infark miokard melokalisasi ke kromosom 9p21. Wilayah ini mengandung gen yang mengkode dua inhibitor *cyclin-dependent kinase* yang dapat mengatur siklus sel dan dapat berpartisipasi dalam jalur penghambatan TGF- β . Asosiasi lain dengan PJK di antaranya SORT-1 yang mengkode molekul yang terlibat dalam distribusi lipoprotein. Temuan semacam itu pada akhirnya menjanjikan untuk meningkatkan identifikasi, pencegahan, dan pengobatan penyakit aterosklerotik (Lilly, 2016).

Studi genetik juga menunjukkan bahwa hilangnya fungsi mutasi pada gen yang mengkode enzim PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin / kexin tipe 9*) menambah jumlah reseptor LDL pada permukaan sel, meningkatkan pembersihan LDL, dan menghasilkan konsentrasi LDL yang lebih rendah dalam darah. Individu yang terganggu fungsi dari PCSK9, sehingga terpapar dengan LDL pada tingkat yang lebih rendah di masa kanak-kanak daripada mereka yang memiliki genotipe khas, tampaknya terlindungi dari kejadian aterosklerotik. Pengamatan ini telah memacu perkembangan agen biologis yang membatasi aksi PCSK9 (Lilly, 2016).

Diabetes Melitus



Optimization Software:
www.balesio.com

Penyakit jantung koroner tetap menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada diabetes melitus tipe 1 (DM tipe 1) dan diabetes melitus tipe 2 (DM tipe 2).

tipe 2). Ketika diabetes melitus dikombinasikan dengan manifestasi PJK, seperti infark miokard atau stroke, angka kematian hampir dua kali lipat, yang mengarah pada perkiraan penurunan harapan hidup \approx 12 tahun (Schmidt, 2019). Diabetes mellitus diderita sekitar 170 juta orang di seluruh dunia, suatu prevalensi yang diproyeksikan akan tumbuh 40% di seluruh dunia pada tahun 2030. Di Amerika Serikat saja, 18,2 juta orang menderita diabetes, dan proyeksi menunjukkan bahwa satu dari setiap tiga anak yang lahir pada tahun 2000 pada akhirnya akan berkembang ke kondisi tersebut. Dengan tiga hingga lima peningkatan risiko kejadian koroner akut, 80% pasien diabetes meninggal karena kondisi terkait aterosklerosis, termasuk penyakit jantung koroner, stroke, dan penyakit arteri perifer (Lilly, 2016).

Diabetes melitus adalah faktor risiko paling penting untuk PJK dan stroke. Pasien dengan DM memiliki risiko PJK lebih tinggi dibandingkan pasien non-diabetes. Lebih dari 80% dari semua hasil mematikan pada pasien dengan DM disebabkan oleh aterosklerosis. Pasien-pasien ini lebih sering memiliki PJK parah dan mortalitas akibat stroke daripada pasien non-diabetes. Mengingat prognosis buruk mereka, pada pasien ini pilihan pengobatan PJK terbaik (koreksi gaya hidup, farmakologis, revaskularisasi, pembedahan) sangat penting (Mirkovic *et al.*, 2019).

Kecenderungan pasien diabetes terhadap aterosklerosis sebagian mungkin berhubungan dengan dislipidemia, dengan glikasi lipoprotein non enzimatik (yang meningkatkan penyerapan kolesterol oleh makrofag *scavenger*), atau dengan

keadaan pro-trombotik dan keadaan anti-fibrinolitik yang terkait. Penderita sering mengalami gangguan penguraian endotel, diukur dengan



berkurangnya bioavailabilitas No., dan peningkatan adhesi leukosit. Kontrol ketat kadar glukosa serum pada pasien diabetes mengurangi risiko komplikasi mikrovaskular, seperti retinopati dan nefropati. Namun demonstrasi pengurangan hasil makrovaskuler, seperti infark miokard dan stroke, oleh kontrol glikemik tetap lebih sulit dipahami. Berbeda dengan manfaat yang tidak pasti dari kontrol glikemik yang intens atau kejadian makrovaskular, pengobatan hipertensi dan dislipidemia pada pasien diabetes secara meyakinkan mengurangi risiko komplikasi jantung dan serebrovaskular (Lilly, 2016).

Sebuah penelitian baru-baru ini di *Swedish National Diabetes Register* memasukkan 271.174 pasien dengan DM tipe 2 dan membandingkannya dengan 1.355.870 subjek kontrol. Lima faktor risiko spesifik untuk PJK dimasukkan dalam model: peningkatan kadar hemoglobin terglikasi, peningkatan kadar kolesterol LDL, albuminuria, status merokok, dan peningkatan kadar tekanan darah. Para penulis menemukan bahwa untuk subjek DM tipe 2 yang memiliki 5 variabel faktor risiko ini, tidak ada risiko kematian yang berlebihan, infark miokard, atau stroke jika dibandingkan dengan populasi kontrol. Namun, penulis melaporkan bahwa pada subjek DM tipe 2, risiko rawat inap untuk gagal jantung lebih tinggi daripada yang diamati pada subjek kontrol (Schmidt, 2019).

Gambar 2.5 merangkum gangguan metabolisme endogen dan eksogen utama yang dihubungkan dengan metabolisme glukosa dan konsekuensi molekulernya yang berkontribusi terhadap peningkatan risiko PJK pada diabetes

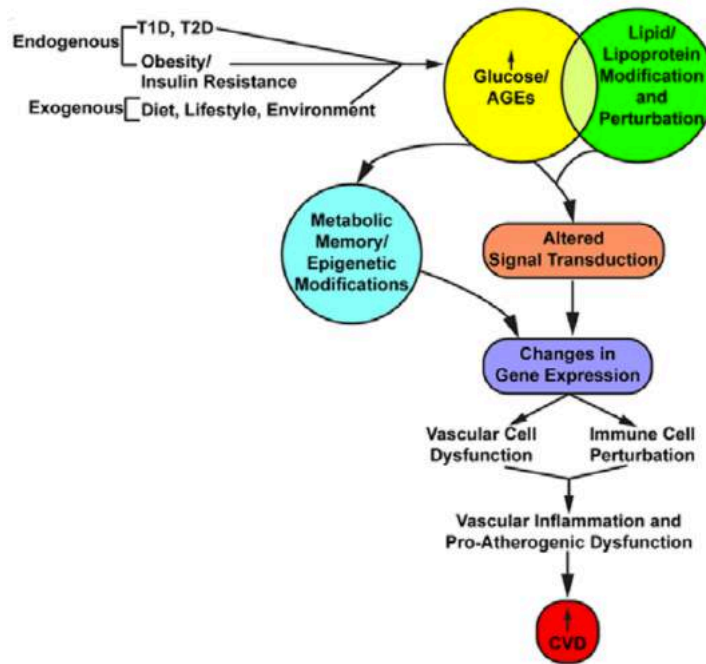
Hasil dari *Cardiovascular Outcomes Trials* menunjukkan bahwa efek atau tidak langsung dari kadar glukosa yang lebih tinggi dari normal



secara signifikan mengganggu homeostasis metabolik sehingga memperburuk faktor yang meningkatkan risiko PJK. Paparan sumber-sumber endogen dari metabolisme glukosa yang terganggu, faktor-faktor eksogen seperti yang ada dalam makanan dan di lingkungan, dapat memperkuat paparan *advanced glycation endproducts* (AGEs) sehingga berkontribusi pada regulasi proses pro-aterogenik. Meskipun sejumlah penelitian telah menemukan efek buruk glukosa pada sifat ekstra dan intraseluler, efek negatif jangka panjangnya, seperti glikasi dan pada faktor epigenetik dan memori metabolik, juga telah dipostulatkan memainkan peran kunci terjadinya PJK pada diabetes melitus. Lebih lanjut, efek diabetes melitus pada gangguan metabolisme lipid/lipoprotein, selain efeknya yang unik dan independen, juga berhubungan dengan mekanisme yang digerakkan oleh glukosa ini karena glikasi lipid dan lipoprotein dapat memediasi dan memperburuk gangguan seluler. Akibatnya, efek segera dan jangka panjang yang bergantung pada glukosa mengaktifkan jalur pensinyalan dan mengubah program ekspresi gen yang memediasi disfungsi sel vaskular. Ditambah dengan gangguan sel imun, faktor-faktor ini dapat Bersama-sama meningkatkan gangguan pembuluh darah sehingga meningkatkan risiko PJK pada gangguan metabolisme ini (Schmidt, 2019). Sindrom metabolik (juga dikenal sebagai “sindrom resistensi insulin” mengacu pada sekelompok faktor risiko, termasuk hipertensi, hipertrigliseridemia, penurunan HDL, hiperglikemia, dan obesitas viseral. Konstelasi ini berhubungan dengan risiko tinggi atau aterosklerosis pada pasien diabetes dan non-diabetes.



16).



Gambar 2.5 Patomekanisme diabetes melitus dan penyakit jantung koroner

Hiperglikemia

Hubungan antara peningkatan kadar glukosa darah dan ukuran infark yang lebih besar pada infark miokard akut (IMA) serta peradangan pada SKA telah banyak dilaporkan. Banyak penelitian telah memperdebatkan tentang dampak langsung yang mungkin dari hiperglikemia pada hasil yang merugikan pasien dengan SKA melalui berbagai mekanisme patofisiologis. Studi terbaru menunjukkan bahwa hiperglikemia memiliki efek merugikan pada iskemia miokardium. Telah dilaporkan bahwa hiperglikemia akut menghilangkan prekondisi iskemik dan mempromosikan apoptosis. Hiperglikemia akut juga mengurangi bioavailabilitas nitrat oksida, merusak fungsi endotel, meningkatkan

trombosit dan merangsang koagulasi. Perubahan ini dapat menyebabkan



disfungsi mikrovaskuler selama reperfusi dan gangguan fungsi ventrikel kiri setelah IMA (Alavi-Moghaddam *et al.*, 2019).

Teori ini memiliki dukungan dari studi yang telah mengidentifikasi adanya korelasi yang lebih kuat antara risiko SKA pada pasien dengan hiperglikemia tanpa riwayat diabetes. Penyebabnya karena pasien ini mungkin memiliki keadaan diabetes yang tidak terdiagnosis dan tidak diobati yang mengakibatkan lebih banyak kerusakan glikolitik daripada seseorang yang diketahui menderita diabetes dan secara aktif menerima pengobatan. Temuan serupa diperoleh oleh Petursson *et al.* ketika menilai risiko kematian 30 hari pasien dengan SKA. Hasil ini juga telah dilaporkan pada pasien yang mengalami IMA. Beberapa studi telah menyarankan pemberian insulin pada pasien dengan hiperglikemia berat pada saat masuk di gawat darurat terlepas dari keadaan diabetes mereka (Alavi-Moghaddam *et al.*, 2019).

Telah diperdebatkan apakah hiperglikemia memiliki dampak langsung terhadap luaran klinis yang merugikan atau hanya faktor sekunder. Ada sebuah hipotesis yang mengusulkan peningkatan kadar glukosa darah adalah penanda keparahan penyakit. Telah dipostulatkan bahwa hiperglikemia mewakili respon stres yang diinduksi sebanding dengan kerusakan miokard iskemik. Hal ini telah ditemukan dalam penelitian sebelumnya dimana ukuran infark dikaitkan dengan derajat kreatin kinase, pelepasan kortisol dan katekolamin yang terkait dan peningkatan linier terkait glukosa. Oleh karena itu, beberapa studi telah

lasi bahwa glukosa mungkin tidak selalu menjadi agen penyebab yang pada peningkatan risiko MACCE, tetapi sebaliknya dapat bertindak



sebagai penanda yang menunjukkan tingkat kerusakan miokard, yang keberadaannya diperlukan untuk MACCE. Dari hasil penelitian oleh Moghaddam, dkk. menemukan bahwa kadar glukosa darah yang abnormal saat masuk pada pasien dengan dugaan SKA adalah prediktor independen kejadian kardiovaskuler yang merugikan dalam 30 hari pertama (Alavi-Moghaddam *et al.*, 2019).

c. Dislipidemia

Sebuah studi besar memberikan bukti bahwa kadar lipid sirkulasi yang abnormal sebagai faktor risiko utama terjadinya aterosklerosis. Studi observasi telah menunjukkan bahwa masyarakat dengan konsumsi lemak jenuh yang tinggi dan hiperkolesterolemia memiliki mortalitas yang lebih besar terjadinya penyakit jantung dibandingkan negara-negara dengan asupan lemak jenuh tradisional yang rendah dan kadar kolesterol serum yang rendah (misalnya di pedesaan Jepang pedesaan dan negara Mediterania tertentu). Demikian pula, data dari *Framingham Heart Study* dan kohort lain telah menunjukkan bahwa risiko penyakit jantung iskemik meningkat pada orang dengan kadar kolesterol serum total yang lebih tinggi. Risiko koroner kira-kira dua kali lebih tinggi pada seseorang dengan kadar kolesterol total 240 mg/dL dibandingkan dengan orang yang kadar kolesterolnya 200 mg/dL (Lilly, 2016).

Secara khusus, peningkatan kadar LDL serum berkorelasi dengan peningkatan kejadian aterosklerosis dan penyakit arteri koroner. Ketika kadarnya meningkat, LDL dapat terakumulasi dalam ruang sub-endotel dan menjalani reaksi kimia yang selanjutnya merusak intima, seperti yang dijelaskan sebelumnya, memulai dan melanggengkan berkembangnya lesi aterosklerotik.



Dengan demikian, LDL umumnya dikenal sebagai "kolesterol jahat." Sebaliknya, peningkatan partikel HDL (dikenal sebagai "kolesterol baik") dikaitkan dengan perlindungan terhadap aterosklerosis, sering dikaitkan dengan kemampuan HDL untuk mengangkut kolesterol menjauh dari jaringan perifer kembali ke hati dan sifat anti-oksidan dan anti-inflamasi. LDL serum yang meningkat dapat bertahan dengan berbagai kondisi, termasuk diet tinggi lemak atau kelainan pada mekanisme pembersihan reseptor LDL. Pasien dengan cacat genetik pada reseptor LDL, yang mengarah ke kondisi yang dikenal sebagai hiperkolesterolemia familial, tidak dapat menghilangkan LDL dari sirkulasi secara efisien. Heterozigot dengan kondisi ini memiliki satu pengkodean gen atau reseptor yang normal dan satu cacat. Mereka menampilkan kadar LDL plasma yang tinggi dan mengembangkan aterosklerosis prematur. Homozigot yang sama sekali tidak memiliki reseptor LDL fungsional dapat mengalami kejadian vaskular, seperti infark miokard akut, pada awal dekade pertama kehidupan. Semakin banyak bukti juga berimplikasi lipoprotein yang kaya trigliserida, seperti VLDL dan IDL, dalam proses terjadinya aterosklerosis. Namun, masih belum ditentukan apakah partikel-partikel ini berpartisipasi langsung dalam penyakit ini atau sekadar berbarengan dengan kadar kolesterol HDL yang rendah. Sebagai catatan, diabetes mellitus tipe 2 yang tidak terkontrol umumnya dikaitkan dengan kombinasi hipertrigliseridemia dan kadar HDL yang rendah (Lilly, 2016).

d. Merokok

Merokok secara umum dikenal sebagai faktor risiko penting untuk penyakit kardiovaskular serta prognosis penyakit jantung koroner. Penghentian merokok didasarkan oleh pedoman internasional sebagai salah satu ukuran penting



untuk pencegahan sekunder terlepas dari revaskularisasi. Namun, beberapa penelitian telah menunjukkan kondisi paradoks dimana insiden yang lebih tinggi dari IMA tetapi hasil yang membaik atau netral setelah reperfusi di antara perokok daripada bukan perokok (Liu *et al.*, 2019).

Oleh karena efek pro-trombotik dari merokok, perokok cenderung lebih besar untuk mengalami STEMI. Penjelasan yang mungkin terkait paradoks merokok adalah bahwa merokok dikaitkan dengan agregasi trombosit dan pembekuan darah. Dengan demikian, obstruksi koroner pada perokok mungkin lebih trombogenik dan lebih sedikit aterosklerotik dibandingkan pada bukan perokok, yang menyebabkan lebih mungkin perfusi secara spontan atau dengan terapi trombolitik. Mekanisme patologis lain yang ditunjukkan dalam penelitian sebelumnya termasuk modulasi yang tidak menguntungkan dari kontrol jantung otonom, yang mengarah ke pergeseran ke arah dominasi simpatik disertai dengan peningkatan kadar katekolamin, ambang aritmogenik yang lebih rendah, peningkatan vasokonstriksi, dan peningkatan konsumsi oksigen miokard (Liu *et al.*, 2019).

Sejumlah peneliti telah mengamati bahwa merokok dikaitkan dengan pembentukan dan perkembangan aterosklerosis, dan risiko MACE di masa depan. Merokok secara aktif dapat mempromosikan penyakit aterosklerotik dalam beberapa cara, di antaranya adalah peningkatan modifikasi oksidatif LDL, penurunan HDL yang ada di sirkulasi, disfungsi endotel karena hipoksia jaringan

peningkatan stress oksidan, trombosis koroner, gangguan pelepasan antigen plasminogen jaringan, penurunan aliran darah koroner, stimulasi sistem



saraf simpatis oleh nikotin, dan agregasi trombosit yang meningkat (Lilly, 2016). Faktor-faktor ini, bersama dengan peningkatan jumlah aterosklerosis koroner, mungkin bertanggung jawab atas peningkatan risiko trombosis koroner akut yang dilaporkan dan berpotensi berkontribusi pada hubungan perokok aktif dengan risiko MACE yang lebih tinggi. Pada penelitian Nakanishi dkk. menunjukkan bahwa riwayat merokok sebelumnya dan perokok aktif memiliki tingkat dan keparahan yang sama dari aterosklerosis koroner. Orang dengan riwayat merokok dan yang masih aktif merokok saat ini memiliki prevalensi PJK non-obstruktif atau obstruktif yang lebih tinggi dan tingkat keparahan lebih besar (Nakanishi *et al.*, 2015).

Bahaya merokok mungkin diimbangi dengan obat komprehensif sampai batas tertentu. Ahli jantung harus terus menekankan peran penting dari penghentian merokok dalam pengurangan risiko terutama pada pasien yang sudah terdiagnosis PJK. Di sisi lain, baik pendukung dan penentang "paradoks perokok" menemukan bahwa perokok dikaitkan dengan usia yang lebih muda, lebih banyak jenis kelamin laki-laki, dan lebih sedikit komorbid dibandingkan dengan bukan perokok (Mohamedali and Shroff, 2013; Liu *et al.*, 2019). Dalam penelitian yang dilakukan Liu dkk., didapatkan bahwa selama 2 tahun *follow-up* semua penyebab kematian, MACCE, IMA berulang, revaskularisasi, stroke, dan risiko perdarahan tidak ada perbedaan antara perokok aktif dan bukan perokok pada pasien PJK yang menjalani IKP. (Liu *et al.*, 2019). Dari hasil analisis yang dikumpulkan dari 10 studi yang menyelidiki efek ukuran infark dengan luaran klinis setelah STEMI, merokok saat

bermakna dikaitkan dengan peningkatan risiko re-infark dan kematian jantung saat rawat inap di rumah sakit dalam 1 tahun. Selanjutnya, pada



umumnya tingkat populasi, dalam analisis yang dikumpulkan dari studi kohort dengan memasukkan lebih dari 500.000 pasien, perokok memiliki risiko 2 kali lipat kejadian koroner akut (Gennaro *et al.*, 2016).

Patofisiologi cedera reperfusi infark miokard pada perokok dengan STEMI tidak sepenuhnya dipahami. Saat ini dilaporkan laju aliran koroner epikard setelah IKP primer lebih tinggi pada perokok dibandingkan bukan perokok. Studi terkait merokok dan patologi mikrovaskular dengan menggunakan magnetik resonansi jantung (CMR) telah melaporkan hasil yang bertentangan, khususnya yang berkaitan dengan perdarahan miokard (prediktor independen dari hasil buruk pasca-IMA). Metode MRI dalam penelitian sebelumnya tidak spesifik untuk mendeteksi perdarahan miokard dan informasi tentang luaran klinis terbatas pada tindak lanjut 12 bulan (Haig *et al.*, 2019). Kontroversi patofisiologis yang menarik masih ada dalam menafsirkan konsekuensi kardiovaskular dari merokok. Sebagai contoh, karbon monoksida yang dihirup dalam asap rokok telah dipostulatkan dapat memberikan efek kardioprotektif dengan mengurangi konsentrasi Ca^{2+} intraseluler dan mengurangi cedera iskemia-reperfusi (Gennaro *et al.*, 2016).

Beberapa studi menemukan bahwa merokok dikaitkan dengan karakteristik dasar pasien yang lebih menguntungkan (misalnya, usia yang lebih muda) dan hasil prosedur. Berbeda dengan studi lainnya, merokok secara independen terkait dengan peningkatan risiko luaran klinis jangka panjang yang merugikan. Haig dkk. (2019) menunjukkan fase yang berbeda dalam perjalanan awal IMA pada perokok dimana

hal yang sebaliknya bahwa merokok dikaitkan dengan lebih sedikit reperfusi akut, seperti yang didapatkan melalui angiografi,



elektrokardiografi, dan pengukuran mikrosirkulasi invasif menggunakan IMR, tetapi 2 hari kemudian, perdarahan miokard lebih jelas (Haig *et al.*, 2019).

Hal ini dapat dijelaskan dalam beberapa hal. Pertama, perokok lebih muda yang memiliki faktor risiko lebih sedikit untuk disfungsi mikrovaskular, dan mereka lebih jarang mengalami IMA anterior. Faktor-faktor ini kemungkinan besar menjelaskan mengapa perokok memiliki cedera reperfusi yang lebih sedikit. Mengingat efek berbahaya dari merokok pada kesehatan vaskular, reperfusi mikrovaskuler pada perokok mungkin telah mengurangi potensi perbaikan dan dengan demikian kerentanan yang lebih besar terhadap degradasi progresif dalam inti infark pada hari-hari setelah reperfusi (Haig *et al.*, 2019).

Kedua, dalam studi pencitraan serial, ditemukan perdarahan miokard didahului oleh *microvascular obstruction* (MVO). Hasil ini menunjukkan bahwa perkembangan ke perdarahan zona infark, daripada pemulihan tanpa perdarahan, lebih mungkin pada perokok daripada bukan perokok. Bahkan setelah memperhitungkan ukuran infark, hubungan antara merokok dan perdarahan zona infark bertahan, tidak seperti untuk MVO. Studi ini relevan secara prognostik karena perdarahan miokard mencerminkan kerusakan jaringan ireversibel (Haig *et al.*, 2019).

Ketiga, merokok saat ini dikaitkan dengan peradangan sistemik yang juga secara independen terkait dengan patologi mikrovaskular dan prognosis.

Peradangan dapat berfungsi sebagai penghubung mekanistik yang memediasi

mikrovaskular progresif dan mengurangi potensi perbaikan pada daerah infark, mengarah pada perdarahan miokard. Beberapa pengamatan yang



mbingungkan termasuk konsentrasi NT-pro BNP yang bersirkulasi lebih rendah pada perokok dibandingkan pada yang bukan perokok. Ini dapat dijelaskan oleh fakta bahwa dibandingkan dengan bukan perokok, perokok saat ini lebih muda dan memiliki fungsi ginjal yang lebih baik, dan IMA anterior lebih jarang terjadi. Konsentrasi troponin yang bersirkulasi secara paradoksial lebih rendah pada perokok saat ini dari populasi umum (Haig *et al.*, 2019).

Pada studi yang dilakukan oleh Kodaira dkk. menunjukkan penurunan manfaat dari terapi clopidogrel pada non-perokok, sesuai dengan penelitian Desai dkk dan Ueno dkk. Hasil ini menunjukkan bahwa merokok memberikan efek menguntungkan terapi clopidogrel pada hasil klinis. Clopidogrel, agen antiplatelet *thienopyridine*, adalah pro-drug yang menghambat aktivasi dan agregasi platelet dengan mengikat P2Y₁₂ dari reseptor adenosin difosfat pada platelet. Sebagai pro-drug, clopidogrel bergantung pada aktivasi metabolik melalui oksidasi yang bergantung pada CYP yang melibatkan CYP2C. Aktivasi metabolik dicapai oleh enzim sitokrom P450 dalam 2 langkah. Merokok adalah induser CYP1A2 dan dilaporkan terkait dengan peningkatan penghambatan trombosit sebagai respons terhadap clopidogrel. Studi terdahulu tentang farmakodinamik juga melaporkan bahwa hubungan antara merokok dan peningkatan penghambatan trombosit oleh clopidogrel, meningkat dengan dosis konsumsi rokok. Namun, tetap merokok tidak disarankan berdasarkan hasil studi ini. Merokok menginduksi hiperkoagulabilitas dan menghasilkan IMA lebih dini, seperti yang ditunjukkan dalam penelitian ini.

l. mencatat bahwa risiko relatif kematian akibat penyakit jantung iskemik rokok saat ini dibandingkan dengan mereka yang tidak pernah merokok,



adalah 2,86 untuk wanita dan 2,50 untuk pria (Kodaira *et al.*, 2016). Pada pasien-pasien yang telah kecanduan merokok dan diisiasi untuk berhenti, jika diperlukan dapat mempertimbangkan penggunaan terapi penghentian merokok. Seperti di Amerika Utara dengan menggunakan 3 jenis terapi pengganti, yaitu *nicotine replacement therapy* (NRT), anti depresan seperti bupropion, dan varenicline, *nicotine receptor partial agonist* (Mills *et al.*, 2014).

e. Hipertensi

Hipertensi merupakan salah satu faktor risiko kardiovaskular utama yang mempengaruhi sekitar 30-45% dari populasi umum. Hipertensi tidak hanya terkait dengan peningkatan insiden faktor risiko lain, tetapi juga secara langsung berkontribusi pada perkembangan penyakit aterosklerotik (Reinstadler *et al.*, 2016). Hipertensi terjadi pada hampir sepertiga orang dewasa, termasuk >7 juta pasien di Amerika Serikat dan sangat terkait dengan morbiditas dan mortalitas kardiovaskuler. Meskipun hipertensi merupakan faktor risiko yang jelas untuk kejadian PJK, namun hubungan antara hipertensi dengan stenosis plak aterosklerotik koroner, luasnya, karakteristik, dan risiko MACE belum diteliti (Nakanishi *et al.*, 2017).

Pasien dengan infark miokard dan riwayat hipertensi yang telah diketahui sebelumnya memiliki usia lebih tua dan memiliki tingkat komorbiditas yang lebih tinggi dan penyakit aterosklerotik yang lebih luas daripada pasien dengan IMA dan hipertensi. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pasien dengan IMA dan hipertensi yang sudah ada sebelumnya dapat meningkatkan risiko terjadinya penyakit kardiovaskular yang merugikan, seperti gagal jantung, infark miokard



berulang atau kematian. Beberapa studi telah berspekulasi bahwa oklusi koroner pada pasien dengan hipertensi yang sudah ada sebelumnya mungkin terkait dengan kerusakan miokard yang lebih luas, disfungsi miokard yang lebih besar, dan akibatnya hasil klinis yang merugikan. Sebaliknya, sebagian orang mungkin berpendapat bahwa tekanan diastolik yang lebih tinggi dapat meningkatkan perfusi koroner dan sirkulasi kolateral dengan selanjutnya meningkatkan keberhasilan reperfusi dan pembatasan meluasnya nekrosis miokard (Reinstadler *et al.*, 2016).

Hipertensi sebelumnya telah terbukti sebagai prediktor sejauh mana aterosklerosis koroner yang dinilai oleh kalsium arteri koroner. Baik diabetes mellitus dan merokok diketahui menjadi prediktor kuat aterosklerosis koroner daripada hipertensi. Data epidemiologis yang luas juga menunjukkan bahwa hipertensi merupakan faktor risiko independen untuk aterosklerosis koroner dan untuk kejadian kardiovaskuler di masa depan, tetapi masih kurang kuat daripada diabetes melitus dan merokok (Nakanishi *et al.*, 2017).

Bagaimana hipertensi menyebabkan peningkatan aterosklerosis koroner telah dipelajari secara luas. Mekanisme patofisiologis yang mendasari utama dianggap mekanisme yang terkait dengan tekanan nadi. Tekanan nadi yang lebar telah dilaporkan dikaitkan dengan peningkatan kejadian jantung. Baik peningkatan tekanan nadi dan tekanan sistolik berkontribusi terhadap disfungsi endotel, yang memfasilitasi masuknya LDL ke dinding pembuluh darah, yang memulai proses aterosklerotik. Hipertensi juga merupakan penyebab hipertrofi ventrikel kiri, *left*

hypertrophy (LVH), yang telah terlibat sebagai penyebab aterosklerosis infark miokard, aritmia, gagal jantung, atau kematian jantung. LVH



dikaitkan dengan deposit kolagen dalam ventrikel kiri. Proses ini dianggap dapat menjelaskan hubungan LVH dengan jaringan parut di miokard pada pemeriksaan CMR, yang terkait dengan peningkatan kejadian jantung (Nakanishi *et al.*, 2017).

Hipertensi dapat mempercepat aterosklerosis dalam beberapa cara. Penelitian pada hewan menunjukkan bahwa peningkatan tekanan darah dapat mencederai endotel vaskular dan dapat meningkatkan permeabilitas dinding pembuluh darah terhadap lipoprotein. Strain *cyclic circumferential*, meningkat pada hipertensi, dapat meningkatkan produksi SMC dari proteoglikan yang mengikat dan mempertahankan partikel LDL, mempromosikan akumulasinya di intima dan memfasilitasi modifikasi oksidatifnya. Angiotensin II, mediator hipertensi bertindak tidak hanya sebagai vasokonstriktor tetapi juga sebagai stimulator stres oksidatif (melalui aktivasi NADPH oksidase, sumber anion superoksida, O_2^-) dan sebagai sitokin proinflamasi. Dengan demikian, hipertensi juga dapat meningkatkan aterogenesis dengan berkontribusi pada keadaan pro-oksidan dan inflamasi (Lilly, 2016).

Hubungan antara hipertensi dan *multivessel disease* (MVD) pada pasien SKA usia muda masih kontroversial. Sukhija *et al.* mengamati prevalensi MVD yang lebih tinggi pada pasien hipertensi dibandingkan dengan non-hipertensi. Namun, Zand Parsa *et al.* tidak menemukan hubungan antara hipertensi dan MVD. Studi dari Ge, dkk. menunjukkan hubungan yang kuat antara hipertensi dan MVD pada pasien SKA pria muda, dalam hal prevalensi hipertensi setinggi 72,1% pada

sk MVD dibandingkan dengan 38,6% pada kelompok *single vessel disease*.

u, hasil model regresi logistik untuk MVD mengungkapkan bahwa



hipertensi adalah faktor risiko independen yang signifikan untuk MVD setelah penyesuaian untuk merokok, indeks massa tubuh (IMT), riwayat keluarga PJK dini, BNP, ejeksi fraksi ventrikel kiri, dan hiperlipidemia pada pasien SKA pria muda. Selain itu, hasil studi ini juga menunjukkan bahwa tekanan darah sistolik >150mmHg dan/atau tekanan darah diastolic >90mmHg sebagai nilai *cut-off* dapat secara wajar memprediksi keberadaan MPV (sensitivitas 72% dan spesifisitas 58%) pada pasien SKA pria muda. Hipertensi berfungsi sebagai faktor risiko independen dari MVD dan terkait dengan tingkat MACE yang lebih tinggi selama *follow-up* jangka pendek (kematian, IKP berulang, dan CABG) pada pria dewasa muda dengan SKA (Ge *et al.*, 2018).

f. Obesitas

Obesitas memiliki banyak efek samping bagi kesehatan secara umum maupun pada sistem kardiovaskular. Diketahui dengan jelas bahwa obesitas memperburuk faktor risiko kardiovaskular lainnya seperti gangguan hemodinamik, perubahan struktur jantung, gangguan fungsi jantung, inflamasi sistemik, perubahan seluler di jaringan, serta gangguan neurohormonal (Lavie *et al.*, 2014). Obesitas merupakan faktor risiko independen dalam perkembangan penyakit jantung koroner. Faktor risiko ini dapat menjadi predisposisi terjadinya faktor risiko mayor PJK seperti diabetes yang pada akhirnya akan meningkatkan progresivitas perkembangan PJK (Ades and Savage, 2016).



2.2.2 Komorbid Penyerta

a. Pneumonia

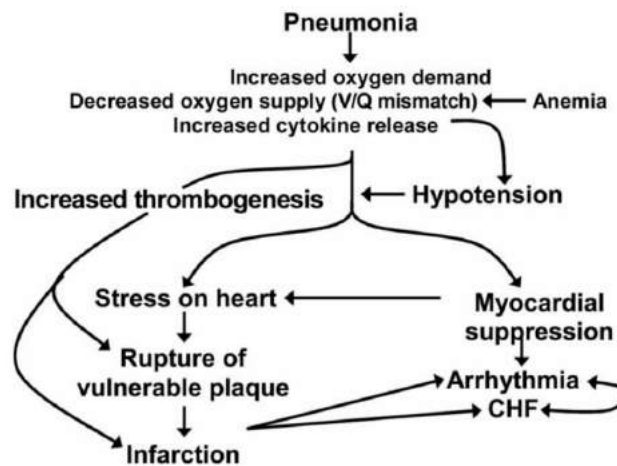
Pneumonia bakteri akut mengganggu fungsi jantung dengan meningkatkan kebutuhan oksigen miokard pada saat oksigenasi terganggu karena ketidaksesuaian ventilasi-perfusi. Keadaan seperti itu meningkatkan risiko gangguan plak aterosklerotik yang rentan, sebuah fenomena yang diamati dengan jenis stres lainnya. Pneumonia juga meningkatkan sirkulasi sitokin inflamasi, yang meningkatkan trombogenesis dan menekan fungsi ventrikel. Bersama-sama, kejadian patofisiologis ini mungkin diharapkan mengarah pada peristiwa jantung akut utama, seperti IMA, aritmia, dan/atau gagal jantung kongestif (CHF). Pada orang dewasa, kejadian pneumonia paling besar di antara orang paruh baya dan lanjut usia, populasi yang juga berisiko terbesar untuk penyakit jantung. Infeksi *Streptococcus pneumoniae* (*Pneumococcus*) adalah penyebab paling umum dari pneumonia yang didapat di masyarakat yang mengindikasikan untuk dirawat inap. Oleh karena itu, tidak mengherankan jika pneumonia pneumokokus pada orang dewasa yang dirawat di rumah sakit dikaitkan dengan IMA, aritmia, atau CHF (Musher *et al.*, 2007).

Beberapa mekanisme dapat menjelaskan hubungan antara pneumonia dan kejadian jantung akut (gambar 2.6). Studi epidemiologis telah menunjukkan bahwa stres fisik dikaitkan dengan peningkatan risiko 2 hingga 10 kali lipat untuk IMA, mungkin mencerminkan gangguan plak aterosklerotik diikuti oleh trombosis dan

infeksi, yang meningkatkan kebutuhan oksigen miokard akibat demam dan
a serta menurunkan oksigenasi darah melalui ketidaksesuaian ventilasi-



perfusi, dianalogikan sebagai tekanan fisik ekstrem. Sebagian besar pasien mengalami hipoksia pada beberapa waktu di awal rawat inap. Infeksi juga meningkatkan kadar protein CRP, fibrinogen, dan sitokin inflamasi, yang dapat meningkatkan risiko trombogenesis dan yang secara independen memprediksi kemungkinan peningkatan sindrom koroner akut. Dua studi epidemiologis telah menunjukkan peningkatan 5-6 kali lipat dalam kejadian IMA setelah infeksi saluran pernapasan atau infeksi saluran kemih (Musher *et al.*, 2007).



Gambar 2.6 Patogenesis kejadian kardiovaskuler pada pneumonia (Musher *et al.*, 2007)

Patogenesis aritmia dan CHF pada pneumonia juga multifaktorial, termasuk peningkatan kebutuhan miokard akan oksigen, penurunan kadar oksigen darah, dan penekanan fungsi ventrikel oleh peningkatan kadar sitokin. Gangguan biventrikular dari kontraktilitas miokard intrinsik, yang mungkin muncul pada 50% pasien dengan sepsis berat atau syok septik. Takikardia dan terutama AF berkontribusi

CHF dan memperburuk kontraktilitas miokard. Secara umum, faktor-faktor ini membantu menjelaskan temuan bahwa secara keseluruhan, 14% pasien



dengan pneumonia pneumokokus memiliki CHF yang baru atau memburuk (Musher *et al.*, 2007).

b. Gangguan Ginjal

Acute Kidney Injury (AKI) mempengaruhi pasien di berbagai kondisi klinis dan merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas. AKI juga dikaitkan dengan peningkatan lama rawat inap dan pengeluaran biaya perawatan kesehatan yang berlebihan. Terlepas dari pentingnya klinis yang telah ditetapkan, AKI tidak terdiagnosis pada 25% kasus di negara maju dan hingga 75% kasus di negara berkembang. Risiko jangka panjang kematian, gagal ginjal kronik (CKD), dan *End Stage Renal Disease* pada orang dewasa dengan AKI sudah jelas, namun masih kurang jelas apakah AKI memberikan risiko jangka panjang tambahan penyakit kardiovaskular. Studi yang ada telah memberikan hasil yang bertentangan dan tinjauan sistematis sebelumnya telah mengumpulkan perkiraan risiko relatif, seperti kombinasi perkiraan terjadinya CHF, infark miokard akut, dan stroke (Odutayo *et al.*, 2017).

Ada tiga temuan utama pada studi yang dilakukan oleh Odutayo dkk. Pertama, AKI dikaitkan dengan peningkatan 86% risiko kematian kardiovaskular dan 38% peningkatan risiko kejadian kardiovaskular. Kedua, AKI dikaitkan dengan 58% peningkatan risiko CHF dan peningkatan 40% risiko infark miokard akut. Ketiga, AKI dikaitkan dengan peningkatan 15% risiko stroke (Odutayo *et al.*,



c. Perdarahan

Peningkatan implementasi anti-trombotik dan anti-platelet berbasis bukti telah menyebabkan peningkatan luaran klinis pasien. Meskipun ada perbaikan pada *end point* seperti kematian, IMA, dan iskemia berulang, tetapi hal ini bukan tanpa risiko, yaitu perdarahan dan transfusi darah. Studi terbaru menunjukkan bahwa perdarahan secara independen terkait dengan peningkatan risiko efek samping jangka pendek dan jangka panjang (termasuk infark miokard, stroke, dan kematian) di antara pasien dengan SKA (Katz and Rao, 2006).

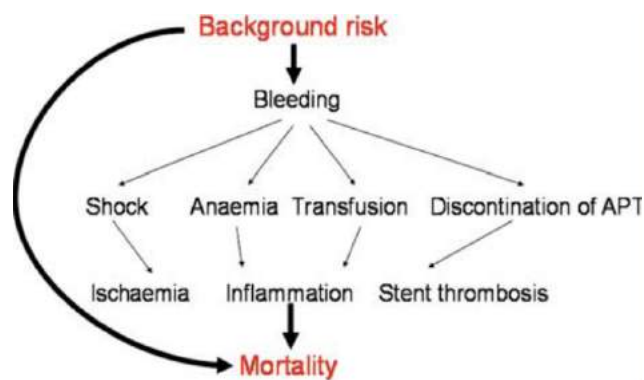
Derajat perdarahan besar dalam studi klinis SKA berkisar antara 0,8% hingga 11,5%. Berdasarkan beberapa studi, perdarahan adalah komplikasi terapi non-kardiak yang paling umum pada populasi pasien ini. Faktor-faktor risiko klinis untuk perdarahan di rumah sakit telah diidentifikasi dalam analisis dari beberapa uji klinis. Usia yang lebih tua, jenis kelamin perempuan, berat badan lebih rendah dan penyakit ginjal kronis secara konsisten dikaitkan dengan peningkatan risiko komplikasi perdarahan. Selain itu, penggunaan anti-koagulan, fibrinolitik dan prosedur invasif seperti kateterisasi jantung juga merupakan prediktor perdarahan di rumah sakit. Tempat perdarahan yang paling umum adalah tempat akses vaskular dan saluran gastrointestinal, diikuti oleh perdarahan retroperitoneal dan perdarahan genito-urinaria (Katz and Rao, 2006; Steg *et al.*, 2011).

Oleh karena ada beberapa definisi dan beberapa iterasi dari definisi yang diberikan, sering kali sulit bagi dokter untuk mengetahui relevansi klinis dari risiko

an yang terkait dengan terapi baru. Ada upaya konsensus oleh akademisi, i penelitian, industri, dan perwakilan regulator dalam *Bleeding Academic*



Research Consortium (BARC) memberikan definisi standar perdarahan untuk uji klinis kardiovaskular. Dalam mengembangkan definisi ini, pertimbangan diberikan kepada kebutuhan untuk mengatasi beberapa keterbatasan dari beberapa definisi sejarah klasik, untuk mendata kejadian perdarahan yang bermakna bagi pasien dan berdampak pada hasil klinis, namun tetap praktis dan mudah diimplementasikan.



Gambar 2.7 Mekanisme yang menghubungkan perdarahan dan mortalitas (Steg *et al.*, 2011)

Dampak klinis perdarahan telah lama dikesampingkan karena ketersediaan transfusi darah dan agen hemostatik, dengan perdarahan sering hanya dianggap sebagai peristiwa yang tidak menyenangkan, meningkatkan lama rawat di rumah sakit dan biaya, tetapi tidak jelas berdampak pada kelangsungan hidup. Beberapa studi telah membuktikan bahwa perdarahan mayor dikaitkan dengan peningkatan angka kematian lebih lanjut, berpotensi meniadakan manfaat jangka panjang dari perawatan SKA. Jika dibandingkan dengan pasien tanpa perdarahan, pasien yang mengalami perdarahan lebih mungkin meninggal bukan hanya pada awal dirawat

sakit tetapi juga setelah rawat jalan. Satu kemungkinan untuk menjelaskan perdarahan dengan hasil yang merugikan dalam praktik klinis adalah



bahwa prediktor perdarahan yang diakui banyak tumpang tindih dengan prediktor kejadian iskemik, perdarahan bertindak sebagai penanda untuk peningkatan risiko iskemik serta berkontribusi pada kematian dalam beberapa kasus. Kemungkinan kedua adalah bahwa pendarahan memiliki konsekuensi langsung yang berbahaya dan juga menggerakkan sejumlah perubahan adaptif, yang pada gilirannya menyebabkan hasil yang merugikan. Konsekuensi dari pendarahan termasuk hipotensi, anemia, dan penurunan distribusi oksigen (Steg *et al.*, 2011).

Hubungan antara perdarahan dan prognosis telah ditunjukkan dalam beberapa studi klinis. Pendarahan mayor pada *Global Registry of Acute Coronary Events* (GRACE) ditemukan terjadi pada 3,9% dari semua pasien dengan SKA. Tingkat kematian di rumah sakit secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan perdarahan mayor dibandingkan pada mereka yang tanpa perdarahan mayor (18,6% berbanding 5,1%, $p < 0,001$), terlepas dari presentasi klinis, dan perdarahan mayor secara independen terkait dengan peningkatan risiko kematian di rumah sakit.

2.2.3 Presentasi Klinis

a. *Double Product*

Peningkatan tekanan darah sistolik (TDS) dan denyut nadi adalah prediktor mortalitas dan morbiditas pada populasi umum. *Double Product* (DP), produk TDS dan nadi adalah indeks konsumsi oksigen miokard. *Double Product* sebelumnya digunakan selama pengujian latihan pada pasien dengan penyakit jantung koroner

espon terhadap latihan yang memprediksi mortalitas kardiovaskuler. Oleh
ilai prediktif positif dari TDS dan nadi pada populasi umum, beberapa studi



mengasumsikan bahwa DP mungkin berguna dalam stratifikasi risiko kardiovaskuler (Schutte *et al.*, 2013).

Bukti prognostik pertama untuk DP muncul baru-baru ini dalam studi populasi Ohasama, di mana TDS dan nadi diukur saat istirahat selama pengukuran tekanan darah di rumah. Dalam penelitian prospektif ini, masing-masing peningkatan risiko untuk total kematian, kematian kardiovaskuler dan non-kardiovaskuler adalah 15,1%, 17,6%, dan 13,9% untuk setiap peningkatan 1.000 mm Hg.bpm di DP. Selain itu, baik TDS (yang risikonya meningkat sebesar 8,3% per 10 mm Hg meningkat) dan Nadi (yang risikonya meningkat sebesar 23,0% per 10 mmHg meningkat) memperkirakan kematian total. Tekanan darah sistolik memperkirakan kematian kardiovaskuler (dengan peningkatan risiko 16,7% per 10 mmHg peningkatan TD) dan nadi memperkirakan kematian non-kardiovaskuler (dengan peningkatan risiko 25,5% per 10 mmHg peningkatan TD). Atas dasar peningkatan dalam kesesuaian model mereka ketika menambahkan DP ke TDS atau nadi, para peneliti dalam studi Ohasama menyimpulkan bahwa hubungan terkuat adalah antara DP dengan mortalitas kardiovaskuler dan mortalitas non-kardiovaskuler (Schutte *et al.*, 2013). Penelitian oleh Xu dkk (2017) menunjukkan bahwa DP dikaitkan dengan kejadian kardiovaskular utama yang merugikan untuk pasien SKA sebelum penyesuaian untuk nadi. Namun, hubungan DP dengan MACE menghilang ketika disesuaikan dengan variabel nadi (Xu *et al.*, 2017).



Killip

klasifikasi yang diusulkan oleh Thomas Killip dan John T. Kimball pada 1967 melibatkan stratifikasi klinis pasien. Stratifikasi ini didasarkan pada

pemeriksaan fisis pasien dengan kemungkinan IMA dan digunakan untuk mengidentifikasi pasien dengan risiko kematian tertinggi dan potensi manfaat perawatan khusus di unit perawatan jantung. Kasus-kasus tersebut dikelompokkan ke dalam kelas berikut : Killip I jika tidak didapatkan tanda-tanda klinis gagal jantung; Killip II jika didapatkan ronki di paru-paru, bunyi jantung ketiga (S3), dan peningkatan tekanan vena jugularis; Killip III dengan edema paru akut; dan Killip IV dengan syok kardiogenik, dengan angka kematian 6%, 17%, 38%, dan 81% untuk masing-masing kelas Killip (de Mello *et al.*, 2014).

c. Ejeksi Fraksi

Banyak penelitian menunjukkan bahwa fraksi ejeksi ventrikel kiri (LVEF) berhubungan erat dengan prognosis pasien SKA. Demikian pula, penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa penurunan LVEF merupakan faktor risiko komplikasi selama perawatan dan luaran klinis pada pasien yang menjalani IKP. Sebuah studi kohort prospektif menemukan bahwa tingkat kematian pasien dengan LVEF rendah dalam 30 hari (HR: 9,81, 95%CI: 5,23-18,42, $p < 0,0001$) dan 3 tahun (HR: 5,03, 95% CI: 3,37-7,50, $p < 0,0001$) secara signifikan lebih tinggi daripada pasien dengan fraksi ejeksi normal. Demikian pula, studi Sardi G juga menemukan bahwa penurunan LVEF meningkatkan risiko trombosis *stent* yang dapat mempengaruhi prognosis pasien yang menjalani IKP (Ye, Lu and Li, 2018)

2.2.4 Kepatuhan Berobat



pasien yang bertahan setelah kejadian infark miokard masih memiliki risiko terjadinya kejadian kardiovaskuler berikutnya, termasuk infark miokard

berulang, gagal jantung, stroke, dan kematian (Shang *et al.*, 2019). Pencegahan sekunder memainkan peran penting dalam meningkatkan hasil jangka panjang pada pasien dengan IMA. Pada pasien dengan kepatuhan tinggi terhadap terapi yang direkomendasikan seperti DAPT, statin, dan ACE inhibitor / ARBs, satu studi menemukan penurunan risiko untuk MACE atau semua penyebab kematian, secara substansial meningkatkan kualitas perawatan dan hasil klinis. Ketidakepatuhan pengobatan secara luas diakui sebagai masalah umum dan mahal, meskipun tidak terdeteksi dan ditangani dalam proporsi yang signifikan dari pasien. Memang, efek menguntungkan dari pengobatan mungkin tidak jelas karena paling tidak kejadian koroner tidak terjadi, sedangkan reaksi obat yang merugikan dapat mengganggu kualitas hidup pasien (Huber *et al.*, 2019).

Kepatuhan berobat yang baik dapat menurunkan risiko kejadian kardiovaskuler dalam 1 tahun setelah infark miokard. Perbaikan luaran klinis sebaiknya juga berfokus pada kepatuhan berobat dan edukasi pasien mengenai pentingnya berobat secara teratur untuk menurunkan risiko kejadian kardiovaskuler berulang (Baroletti *and* Dell'Orfano, 2010; Shang *et al.*, 2019). Kepatuhan adalah faktor kunci yang terkait dengan efektivitas semua terapi farmakologis, dan sangat penting untuk obat yang diresepkan untuk kondisi kronis. Meningkatkan kepatuhan mungkin memiliki efek yang lebih besar pada kesehatan daripada perbaikan dalam terapi medis tertentu. Pasien dengan kepatuhan yang baik terhadap obat yang diresepkan pasti memiliki hasil yang lebih baik daripada mereka yang kurang patuh.

terlepas dari manfaatnya, meningkatkan kepatuhan pasien terhadap an yang direkomendasikan oleh pedoman tetap menjadi tantangan.



Misalnya, tinjauan terhadap 127 artikel yang diterbitkan dari 1 Januari 1990 hingga 31 Maret 2010 melaporkan bahwa sekitar 50% pasien dengan penyakit kardiovaskular tidak meminum obat sesuai resep (Shang *et al.*, 2019). Ketaatan penuh terhadap terapi yang direkomendasikan oleh pedoman dikaitkan dengan tingkat MACE yang lebih rendah dan penghematan biaya, dengan efek ambang batas pada kepatuhan >80% pada populasi pasca IMA, setidaknya tingkat kepatuhan jangka panjang 40% perlu dipertahankan untuk terus memperoleh manfaat (Bansilal *et al.*, 2016).

Alasan kepatuhan berobat yang rendah cukup beragam. Meskipun pada salah satu studi menemukan bahwa usia, tingkat pendidikan, dan komorbiditas dikaitkan dengan kepatuhan yang rendah, namun karakteristik ini hanya sebagian saja bertanggung jawab atas kepatuhan yang rendah. Faktor lain yang dapat berkontribusi terhadap ketidakpatuhan adalah melek kesehatan. Alasan utama pasien tidak rutin minum obat sesuai resep adalah keyakinan bahwa kondisi mereka telah membaik dan obat itu tidak lagi diperlukan. Alasan yang paling sering dilaporkan untuk pasien yang tidak minum obat sesuai resep adalah, "Saya pikir kondisi saya telah membaik dan tidak perlu meminumnya." Proporsi pasien yang melaporkan alasan ini meningkat seiring waktu. Biaya yang kurang juga menjadi perhatian sehingga menjadikan kepatuhan yang kurang karena <10% pasien melaporkan bahwa mereka menghentikan pengobatan mereka karena biaya. Upaya pemerintah harus fokus pada peningkatan literasi kesehatan pasien dengan

dan pada pentingnya mengikuti pedoman dokter untuk penggunaan obat (Shang *et al.*, 2019).



Secara umum, faktor ketidakpatuhan berobat dapat dikategorikan ke dalam 3 kelompok utama, yaitu sosial ekonomi, terkait komunikasi, dan motivasi.

- a. Faktor sosial ekonomi berasal dari ketidakmampuan pasien untuk membayar atau kesulitan dalam memberi obat mereka. Mereka mungkin termasuk dari orang yang kurang cakupan layanan kesehatannya, pengangguran, pensiunan, dan miskin. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa faktor sosial ekonomi dan rendahnya literasi kesehatan pada pasien dengan penyakit kardiovaskular berkontribusi terhadap ketidakpatuhan (Baroletti and Dell'Orfano, 2010).
- b. Komunikasi yang efektif membutuhkan pemberian instruksi pengobatan pada tingkat yang dapat dipahami pasien. Melek kesehatan adalah masalah utama yang berkelanjutan. Komunikasi yang tidak memadai seringkali bersifat multifaktorial. Keadaan yang memberatkan meliputi bahasa selain bahasa Indonesia sebagai bahasa utama rumah tangga, hambatan budaya, rendahnya fungsi literasi, penyalahgunaan zat atau alkohol, dan penyakit mental. Mereka yang mengalami depresi atau penyakit kejiwaan yang signifikan lainnya, dan peminum alkohol berat telah dikaitkan dengan risiko tingkat kepatuhan yang rendah (Baroletti and Dell'Orfano, 2010).
- c. Motivasi yang kurang telah diidentifikasi sebagai penghambat kepatuhan pengobatan pada pasien yang mampu berkomunikasi secara efektif dan dapat dengan nyaman membeli obat-obatan mereka. Ketidakpatuhan pasien-pasien

terjadi karena pilihan antara memberi makanan atau obat-obatan mereka lebih karena kurangnya pemahaman mereka akan beratnya penyakit



mereka atau manfaat yang akan diberikan oleh obat tersebut. Masalah ini sering diperparah oleh ketakutan akan efek samping potensial atau toksisitas yang terkait dengan obat-obatan mereka. Keyakinan budaya juga dapat berperan dalam pengobatan ketidakpatuhan. Sebuah survei telah menunjukkan bahwa pasien lebih kecil kemungkinannya untuk minum obat jika tidak berkorelasi dengan efek menguntungkan yang nyata. Tidak seperti analgesik, anti emetik, atau antibiotik, banyak obat dalam pedoman terapi terkait penyakit kardiovaskular memiliki mekanisme pencegahan yang tidak menunjukkan pengurangan gejala yang nyata kepada pasien. Penggunaan agen anti platelet untuk mencegah *in-stent thrombosis*, terapi statin dosis tinggi setelah SKA, atau agen anti hipertensi pada pasien asimtomatik semua dapat dirasakan oleh pasien tidak memberikan manfaat karena mereka tidak merasa lebih baik. Akhirnya, kurangnya kebutuhan yang dirasakan atau kekhawatiran tentang efek samping juga dapat menurunkan tingkat kepatuhan (Baroletti and Dell'Orfano, 2010)

Upaya mendidik pasien mengenai risiko jangka panjang dari efek samping fatal dan non-fatal setelah IMA dapat memberikan insentif yang lebih kuat untuk tindak lanjutnya dengan dokter mereka dan mematuhi pengobatan. Mengingat pentingnya peran kepatuhan pengobatan pasien dalam efektivitas terapi medis yang diarahkan oleh pedoman untuk pencegahan efek samping kardiovaskular, dokter harus memastikan tindak lanjut intensif pasien mereka mengenai kepatuhan minum

memodifikasi regimen resep bila diperlukan. Untuk meningkatkan hasil IMA, upaya pemerintah harus fokus dalam mendorong pasien untuk



mengikuti pedoman dari dokter terkait obat pasca pulang dari perawatan dan meningkatkan kualitas layanan di tingkat rumah sakit (Shang *et al.*, 2019).

Solusi jangka panjang kemungkinan akan bersifat multimodal dan dipersonalisasi, namun praktis. Mereka harus menggabungkan terapi yang mudah digunakan dan terjangkau dengan profil efek samping yang menguntungkan dalam hubungannya dengan komunikasi berkelanjutan antara pasien, penyedia, dan jaringan layanan kesehatan yang semakin luas dari apoteker, perawat, praktisi perawat, pekerja sosial, dan operator asuransi yang diberdayakan oleh teknologi yang muncul. Dalam menghadapi populasi global yang berkembang pesat dan berisiko terkena PJK, sarana yang efektif untuk memastikan kepatuhan pasien terhadap terapi berbasis bukti sangat dibutuhkan (Kolandaivelu *et al.*, 2014).

