

TESIS

**ANALISIS *HEART RATE RECOVERY* PASCA UJI JALAN 6 MENIT TERHADAP  
*MAJOR ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS* JANGKA PENDEK PADA  
PASIEN *ST-ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION* DENGAN  
DIABETES MELLITUS DI RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO**

**PREDICTIVE VALUE OF *HEART RATE RECOVERY* AFTER A 6-MINUTE  
WALK TEST FOR SHORT-TERM *MAJOR ADVERSE CARDIOVASCULAR*  
*EVENTS* IN DIABETIC *ST-ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION* PATIENTS  
AT DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO HOSPITAL**

ZULKIFLI BACHMID CH



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

**2024**

**ANALISIS *HEART RATE RECOVERY* PASCA UJI JALAN 6 MENIT TERHADAP  
*MAJOR ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS* JANGKA PENDEK PADA  
PASIEN *ST-ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION* DENGAN  
DIABETES MELLITUS DI RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO**

Tesis

sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar spesialis  
Program Studi PPDS-1 Kardiologi dan Kedokteran Vaskular

Disusun dan diajukan oleh

**ZULKIFLI BACHMID CH**

**C165192009**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)  
PROGRAM STUDI PENYAKIT JANTUNG DAN PEMBULUH DARAH  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2024**

## TESIS

### **Analisis *Heart Rate Recovery* pasca Uji Jalan 6 Menit terhadap *Major Adverse Cardiovascular Events* Jangka Pendek pada Pasien *ST-Elevation Myocardial Infarction* dengan Diabetes Mellitus di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo**

**ZULKIFLI BACHMID**

NIM: C165 192 009

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka penyelesaian studi PPDS 1 Ilmu Penyakit Jantung Dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 8 Agustus 2024 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

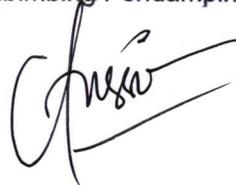
Pembimbing Utama,



**dr. Zaenab Djafar, M.Kes, Sp.PD, Sp.JP (K)**

NIP. 19630425 199003 2 003

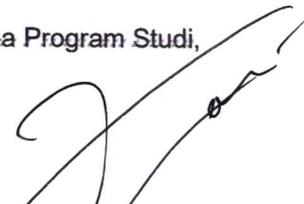
Pembimbing Pendamping,



**dr. Aussie Fitriani Ghaznawie, Sp.JP (K)**

NIP. 19870529 201012 2 005

Ketua Program Studi,



**Dr. dr. Muzakkir Amir, Sp.JP (K)**

NIP. 19710810 200012 1 003

Dekan Fakultas Kedokteran,



**Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK**

NIP. 19680530 199603 2 001

## TESIS

### **Analisis *Heart Rate Recovery* pasca Uji Jalan 6 Menit terhadap *Major Adverse Cardiovascular Events* Jangka Pendek pada Pasien *ST-Elevation Myocardial Infarction* dengan Diabetes Mellitus di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo**

**ZULKIFLI BACHMID**

NIM: C165 192 009

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka penyelesaian studi PPDS 1 Ilmu Penyakit Jantung Dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 8 Agustus 2024 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama,



**dr. Zaenab Djafar, M.Kes, Sp.PD, Sp.JP (K)**

NIP. 19630425 199003 2 003

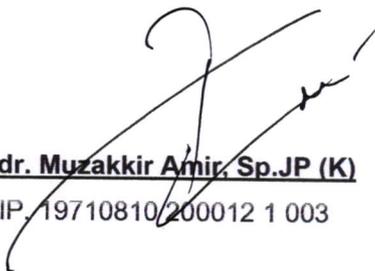
Pembimbing Pendamping,



**dr. Aussie Fitriani Ghaznawie, Sp.JP (K)**

NIP. 19870529 201012 2 005

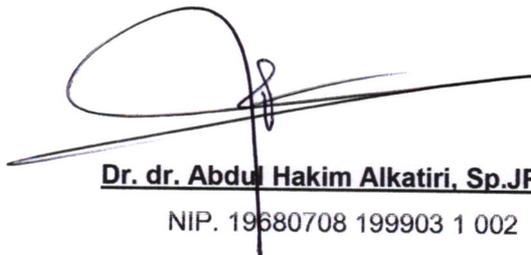
Ketua Program Studi,



**Dr. dr. Muzakkir Amir, Sp.JP (K)**

NIP. 19710810/200012 1 003

Ketua Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular,



**Dr. dr. Abdul Hakim Alkatiri, Sp.JP (K)**

NIP. 19680708 199903 1 002

**PERNYATAAN KEASLIAN TESIS  
DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA**

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul "*Analisis Heart Rate Recovery pasca Uji Jalan 6 Menit terhadap Major Adverse Cardiovascular Events Jangka Pendek pada Pasien ST-Elevation Myocardial Infarction dengan Diabetes Mellitus di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo*" adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing (dr. Zaenab Djafar, M.Kes, Sp.PD, Sp.JP (K) sebagai pembimbing utama dan dr. Aussie Fitriani Ghaznawie, Sp.JP (K) sebagai pembimbing pendamping). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apapun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber, informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 14 Oktober 2024



Zulkifli Bachmid Ch

C 165192009

## PENETAPAN PANITIA PENGUJI

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji pada  
Tanggal 08 Agustus 2024

Panitia penguji tesis berdasarkan SK Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin  
No. 05825/UN4.6.11/ KEP/2024

Ketua : dr. Zaenab Djafar, M.Kes, Sp.PD, Sp.JP (K)

Anggota : dr. Aussie Fitriani Ghaznawie, Sp.JP (K)  
Dr. dr. Akhtar Fajar Muzakkir, Sp.JP (K)  
Dr. dr. Muzakkir Amir, Sp.JP (K)  
Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, MKM

## Ucapan Terima Kasih

Dengan memanjatkan puji syukur kehadiran Allah Azza Wa Jalla, atas segala berkat, karunia, dan lindungan-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan tesis ini sebagaimana mestinya. Penulisan tesis ini merupakan salah satu syarat dalam menyelesaikan pendidikan Spesialis pada Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Saya menyadari bahwa penulisan tesis ini masih jauh dari kesempurnaan baik isi maupun bahasanya, sehingga kritik dan saran yang membangun sangat saya harapkan demi perbaikan selanjutnya. Dalam kesempatan ini penulis dengan tulus menyampaikan terima kasih kepada dr. Zaenab Djafar, M.Kes, Sp.PD, Sp.JP (K) sebagai Pembimbing I dan dr. Aussie Fitriani Ghaznawie, Sp.JP (K) sebagai pembimbing II atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan penelitian ini, pelaksanaan sampai dengan penulisan tesis ini, serta kepada Dr. dr. Akhtar Fajar Muzakkir, Sp.JP (K) dan Dr. dr. Muzakkir Amir, Sp.JP (K) atas seluruh bimbingan yang diberikan kepada penulis. Terima kasih juga penulis sampaikan kepada Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, MKM. sebagai pembimbing statistik yang telah memberikan arahan dan bimbingan dalam bidang statistik dan pengolahan data dalam penelitian ini.

Penulis juga menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Dr. dr. Muzakkir Amir, Sp.JP (K) dan Sekretaris Program Studi dr. Az Hafid Nashar, Sp.JP (K) atas seluruh arahan dan bimbingan yang diberikan kepada penulis selama pendidikan.

2. Seluruh guru-guru kami di Departemen Kardiologi & Kedokteran Vaskular (Alm) Prof. Dr. dr. Junus Alkatiri, Sp.PD-KKV, Sp.JP (K), Prof. Dr. dr. Ali Aspar Mappahya, Sp.PD, Sp.JP (K), Prof. dr. Peter Kabo, Ph.D, Sp.FK, Sp.JP (K), Prof. Dr. dr. Idar Mappangara, Sp.PD, Sp.JP (K), Dr. dr. Abdul Hakim Alkatiri, Sp.JP (K), Dr. dr. Khalid Saleh, Sp.PD-KKV, MARS, dr. Pendrik Tandean, Sp.PD-KKV, Dr. dr. Yulius Patimang, Sp.A, Sp.JP (K), dr. Almudai, Sp.PD, Sp.JP (K), dr. Andi Alief Utama Armyn, M.Kes, Sp.JP, Subsp.KPPJB (K), dr. Fadillah Maricar, Sp.JP (K), dr. Amelia Ariendanie, Sp.JP, dr. Bogie Putra Palinggi, Sp.JP (K), dr. Muhammad Asrul Apris, Sp.JP (K), Dr. dr. Sumarni Sp.JP (K), dr. Irmariyani Sudirman, Sp.JP (K), dr. Sitti Multazam Sp.JP, dr. Frizt Alfred Tandean Sp.JP, dr. Muhammad Nuralim Mallapassi, Sp.B, Sp.BTKV (K), atas seluruh waktu, ilmu, dan bimbingan yang dicurahkan kepada penulis selama pendidikan.
3. Orang tua penulis dr. Chairul Bachmid dan Siti Sulaeha Abdul Fattah atas seluruh pengertian, perhatian, dan dukungan yang diberikan kepada penulis selama menjalani pendidikan.
4. Terkhusus buat istri tercinta dr. Nurma Yunita serta anak-anak terkasih Muhammad Saddam Husein Bachmid dan Muhammad Azzam Khalif Bachmid atas seluruh pengertian, kasih sayang serta dukungan yang diberikan selama pendidikan.
5. Teman sejawat rekan PPDS-1 Kardiologi dan Kedokteran Vaskular khususnya Angkatan Periode Januari 2020 (dr. Hidayat, dr. Jerico, dr. Hadi, dr. Mirza, dr. Triani, dr. Rifna, dr. Yasni, dr. Asmarani, dr. Anastasia) atas kebersamaan, bantuan, dan kerja samanya selama proses pendidikan.
6. Staf administrasi Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin (Farida Haryati, Nur Hikmah Nurman, Zaliqa Dewi Andjani, Bara Kresna, Fausi Ramadhan) atas seluruh bantuan selama pendidikan.

7. Seluruh paramedis, pegawai, dan tenaga kerja di dalam lingkup RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo khususnya di Pusat Jantung Terpadu atas bantuan yang diberikan kepada penulis selama pendidikan.
8. Seluruh pasien yang terlibat dalam penelitian ini sehingga penelitian ini dapat berjalan sebagaimana mestinya.
9. Semua pihak yang namanya tidak tercantum namun telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini. Semoga tesis ini memberikan manfaat dalam perkembangan ilmu pengetahuan pada umumnya serta Ilmu Kardiologi dan Kedokteran Vaskular pada khususnya di masa yang akan datang.

Penulis,



Zulkifli Bachmid Ch

# ***Predictive Value of Heart Rate Recovery After a 6-Minute Walk Test for Short-Term Major Adverse Cardiovascular Events in Diabetic ST-Elevation Myocardial Infarction Patients***

Zulkifli Bachmid, Zaenab Djafar, Aussie Fitriani Ghaznawie, Akhtar Fajar Muzakkir, Muzakkir Amir, Andi Alfian Zainuddin, Andriany Qanitha

## **Abstract**

### **Background:**

Heart rate recovery (HRR) after exercise is an established marker of autonomic function and cardiovascular health. In patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) and diabetes mellitus (DM), identifying reliable predictors of short-term major adverse cardiovascular events (MACE) is crucial for guiding clinical management. This study aimed to evaluate the predictive value of 1-minute heart rate recovery (HRR1) after a 6-minute walk test (6MWT) in predicting short-term MACE in diabetic STEMI patients.

### **Methods:**

This prospective cohort study included 39 diabetic STEMI patients who underwent a 6MWT as part of their post-event recovery assessment. HRR1, along with other 6MWT parameters including distance, maximum oxygen consumption (VO<sub>2</sub>max), metabolic equivalents (METs), resting heart rate, and maximal heart rate, were measured and analyzed. Patients were followed for short-term MACE, defined as cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, or the need for urgent revascularization.

### **Results:**

Of 39 STEMI patients with diabetes mellitus, the mean age was  $54.7 \pm 8.3$  years, and majority (82.1%) were males. HRR1 was found to be a significant predictor of short-term MACE in STEMI patients with diabetes. Patients who experienced MACE had significantly lower HRR1 compared to those who remained event-free ( $p < 0.05$ ). In contrast, other 6MWT parameters, including distance traveled, VO<sub>2</sub>max, METs, resting heart rate, and maximal heart rate, showed no significant differences between the MACE and event-free groups. HRR1 demonstrated superior prognostic performance compared to these traditional 6MWT parameters.

### **Conclusions:**

HRR1 after a 6-minute walk test is a robust and clinically valuable predictor of short-term MACE in diabetic STEMI patients, outperforming other common 6MWT parameters. Incorporating HRR1 into routine post-PCI evaluation may enhance risk stratification and guide treatment in this high-risk population.

**Keywords:** Heart Rate Recovery, 6-minute walk test, 6MWT distance, VO<sub>2</sub>max, functional capacity

***Analisis Heart Rate Recovery pasca Uji Jalan 6 Menit terhadap  
Major Adverse Cardiovascular Events Jangka Pendek pada  
Pasien ST-Elevation Myocardial Infarction dengan Diabetes Mellitus***

Zulkifli Bachmid, Zaenab Djafar, Aussie Fitriani Ghaznawie, Akhtar Fajar Muzakkir,  
Muzakkir Amir, Andi Alfian Zainuddin, Andriany Qanitha

**Abstrak**

**Latar Belakang :**

Heart rate recovery (HRR) setelah latihan telah ditetapkan sebagai penanda dari fungsi otonom dan kesehatan kardiovaskular. Pada pasien dengan infark miokard elevasi segmen ST (STEMI) dan diabetes mellitus (DM), mengidentifikasi prediktor yang tepat untuk kejadian buruk yang berkaitan dengan kardiovaskular / major adverse cardiovascular events (MACE) jangka pendek sangat penting untuk menentukan manajemen klinis. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi nilai prediktif pemulihan denyut jantung 1 menit (HRR1) setelah uji jalan selama 6 menit (6MWT) dalam memprediksi short-term MACE pada pasien STEMI dengan diabetes.

**Metode :**

Studi kohort prospektif ini melibatkan 39 pasien STEMI dengan diabetes yang menjalani 6MWT sebagai bagian dari penilaian pemulihan pasca-kejadian. HRR1, bersama dengan parameter 6MWT lainnya yaitu jarak, konsumsi oksigen maksimum (VO<sub>2</sub>max), metabolic equivalents (METs), denyut jantung saat istirahat, dan denyut jantung maksimal, akan diukur dan dianalisis. Pasien yang termasuk MACE jangka pendek, didefinisikan dengan kematian kardiovaskular, infark miokard nonfatal, atau yang memerlukan revaskularisasi segera.

**Hasil :**

Dari 39 pasien STEMI dengan diabetes mellitus, usia rata-rata adalah  $54,7 \pm 8,3$  tahun, dan mayoritas (82,1%) adalah laki-laki. HRR1 ditemukan sebagai prediktor signifikan MACE jangka pendek pada pasien STEMI dengan diabetes. Pasien yang mengalami MACE memiliki HRR1 yang jauh lebih rendah dibandingkan dengan mereka yang tidak mengalami kejadian ( $p < 0,05$ ). Sebaliknya, parameter 6MWT lainnya, termasuk jarak yang ditempuh, VO<sub>2</sub>max, METs, denyut jantung saat istirahat, dan denyut jantung maksimal, tidak menunjukkan perbedaan signifikan antara kelompok MACE dan kelompok yang tidak mengalami kejadian. HRR1 menunjukkan kinerja prognostik yang lebih unggul dibandingkan dengan parameter 6MWT tradisional ini.

**Kesimpulan :**

HRR1 setelah uji jalan 6 menit merupakan prediktor MACE jangka pendek yang kuat dan bernilai secara klinis pada pasien STEMI dengan diabetes, mengungguli parameter 6MWT lainnya. Memasukkan HRR1 ke dalam evaluasi rutin pasca-PCI dapat meningkatkan derajat risiko dan menuntun pengobatan pada populasi berisiko tinggi ini.

**Kata kunci :** Heart Rate Recovery, 6-minute walking test, 6MWT distance, VO<sub>2</sub>max, Kapasitas Fungsional

## DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL .....	i
DAFTAR ISI .....	xii
DAFTAR GAMBAR DAN TABEL .....	xiv
DAFTAR ISTILAH .....	xv
BAB 1 PENDAHULUAN .....	1
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Pertanyaan Penelitian .....	2
1.3. Tujuan Penelitian .....	3
1.3.1. Tujuan Umum .....	3
1.3.2. Tujuan Khusus .....	3
1.4. Manfaat Penelitian .....	3
1.4.1. Manfaat Teori .....	3
1.4.2. Manfaat Implikasi Klinik .....	3
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA .....	5
2.1. Infark Miokard .....	5
2.2. Major Adverse Cardiovascular Event (MACE) sebagai Komplikasi Infark Miokard Akut .....	15
2.3. Diabetes Mellitus .....	16
2.4. Sixth Minutes Walking Test .....	19
2.5. Heart Rate Recovery (HRR) .....	21
BAB 3 KERANGKA DAN HIPOTESIS PENELITIAN .....	27
3.1. Kerangka Teori .....	27
3.2. Kerangka Konsep .....	27
3.3. Hipotesis Penelitian .....	28
BAB 4 METODE PENELITIAN .....	29

4.1. Desain Penelitian .....	29
4.2. Tempat dan Waktu Penelitian.....	29
4.3. Populasi Penelitian .....	29
4.4. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel.....	29
4.5. Jumlah Sampel.....	29
4.6. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	30
4.6.1. Kriteria Inklusi .....	30
4.6.2. Kriteria Eksklusi.....	31
4.7. Cara Kerja .....	31
4.7.1. Subjek Penelitian.....	31
4.7.2. Prosedur penelitian .....	31
4.8. Definisi Operasional .....	32
4.9. Metode Analisis .....	34
4.10. Pertimbangan Etik .....	35
4.11. Skema Alur Penelitian.....	35
<b>BAB 5 HASIL PENELITIAN.....</b>	<b>36</b>
5.1. Karakteristik Penelitian .....	36
5.2. Karakteristik Subjek Penelitian .....	36
5.3. Analisis Karakteristik Bivariat <i>Event Free</i> dan MACE .....	38
5.4. Analisis Kurva ROC HR rest, HR maksimal, HRR1, dan Jarak Tempuh 6MWT terhadap MACE.....	42
<b>BAB 6 PEMBAHASAN .....</b>	<b>45</b>
<b>BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>50</b>
7.1. Kesimpulan .....	50
7.2. Saran .....	50
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>51</b>

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 2.1.</b> Proses diferensiasi monosit menjadi fagosit dan sel foam .....	7
<b>Gambar 2.2.</b> Patofisiologi spasme arteri koroner .....	9
<b>Gambar 2.3.</b> Ruptur plak koroner dan trombosis MI tipe 1 .....	11
<b>Gambar 2.4.</b> Beberapa penyebab terjadinya MI tipe 2 .....	12
<b>Gambar 5.1</b> Kurva ROC HR rest, HR maksimal, HRR1, dan Jarak Tempuh 6MWT pada subjek penelitian.....	43

## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 5.1</b> Karakteristik <i>Baseline</i> Subjek Penelitian.....	36
<b>Tabel 5.2</b> Profil klinis dan Manajemen Subjek Penelitian dengan STEMI-DM ..	37
<b>Tabel 5.3</b> Hasil Uji 6MWT Subjek Penelitian dengan STEMI-DM .....	38
<b>Tabel 5.4</b> Kejadian MACE Jangka Pendek pada Pasien STEMI-DM .....	39
<b>Tabel 5.5</b> Perbandingan Karakteristik. Faktor Risiko, Profil Klinis dan Manajemen antara Partisipan tanpa MACE ( <i>Event Free</i> ) Vs. dengan MACE .....	40
<b>Tabel 5.6</b> Perbandingan Hasil Uji 6MWT antara Subjek Penelitian tanpa MACE ( <i>Event Free</i> ) Vs. dengan MACE .....	41
<b>Tabel 5.7</b> Analisis AUROC, Sensitivitas, Spesifisitas, dan Cut-Off Parameter Uji 6MWT dalam Memprediksi Kejadian MACE Jangka Pendek .....	43

## DAFTAR ISTILAH

---

<b>Istilah/Lambang/Singkatan</b>	<b>Arti dan penjelasan</b>
6MWT	Six-minute Walking Test
ACCF	American College of Cardiology Foundation
ACS	Acute Coronary Syndrome
AF	Atrial Fibrillation
AHA	American Heart Association
AKI	Acute Kidney Injury
ALDH	Aldehida Dehidrogenase
CABG	Coronary Artery Bypass Graft
CAS	Coronary Artery Spasm
CPET	Cardio-Pulmonary Exercise Test
DM	Diabetes mellitus
EKG	Elektrokardiogram
ESC	European Society of Cardiology
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HRR	Heart Rate Recovery
IMA	Infark Miokard Akut
LBBB	Left Branch Bundle Block
LDL	Low Density Lipoprotein
MACE	Major Adverse Cardiac Events
MI	Myocardial Infraction
MMP-9	Matrix Metalloproteinase 9
NO	Nitric Oxide

NSTEMI	Non-ST-Elevation Myocardial Infarction
PAI-1	Plasminogen Activator Inhibitor Tipe 1
PCI	Percutaneous Coronary Intervention
ROS	Reactive Oxygen Specious
SKA	Sindrom koroner akut
SMC	Smooth Muscle Cells
STEMI	ST-Elevation Myocardial Infarction
TNF	Tumor Necrosis Factor
TTGO	Tes Toleransi Glukosa Oral
WHF	World Health Federation
WHO	World Health Organization

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Penyakit kardiovaskular sampai saat ini masih menjadi permasalahan kesehatan global (Rilantono dan Rahajoe, 2014). Menurut data WHO, angka kematian akibat penyakit ini pada 2017 mencapai 17,7 juta orang setiap tahunnya dan 31% merupakan penyebab dari seluruh kematian global (World Health Organization, 2017). Angkanya diprediksi akan terus meningkat dari tahun ke tahun dan diperkirakan pada tahun 2030 akan mencapai 23,3 juta kematian. Menurut Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2014), Indonesia juga akan mengalami peningkatan penderita penyakit kardiovaskular.

Sindrom koroner akut (SKA) atau *Acute Coronary Syndrome* (ACS) merupakan penyakit kardiovaskular yang menjadi penyebab kematian utama di dunia (Montalescot, 2007). Menurut WHO sebanyak 80% kematian global akibat penyakit kardiovaskular terjadi pada masyarakat miskin dan menengah (Jan *et al.*, 2016). Prevalensi ACS berdasarkan diagnosis dokter menurut data Riskesdas tahun 2013 adalah sebesar 0,5% atau sekitar 883.447 pasien, sedangkan berdasarkan diagnosis dokter atau gejala adalah sebesar 1,5% atau mencapai 2.650.340 pasien (Mihardja *et al.*, 2013).

Diabetes mellitus (DM) merupakan salah satu faktor risiko utama terjadinya penyakit kardiovaskular selain merokok, dislipidemia, hipertensi, obesitas, dan riwayat penyakit jantung dalam keluarga. Selain menjadi faktor risiko, diabetes juga menjadi komorbid yang secara nyata dapat meningkatkan risiko *major adverse cardiac events* (MACE) bahkan di antara orang-orang dengan kerusakan iskemik miokard yang sangat minimal (Ramy *et al.*, 2021).

MACE setelah terjadi ACS sering dialami secara tiba-tiba yang mengakibatkan mortalitas dan morbiditas yang tinggi. Prediktor MACE adalah topik yang penting dan dipelajari secara luas karena memiliki dampak yang signifikan pada pengambilan keputusan medis untuk perawatan dan pengobatan pasien ACS. Upaya penelitian ekstensif telah dikhususkan untuk dapat memprediksi MACE. Secara konvensional, banyak alat yang digunakan untuk

melakukan stratifikasi risiko ACS, misalnya, GRACE, dan TIMI dll., dimana sistem skoring ini dikembangkan berdasarkan observasi sampel populasi dalam jangka waktu yang lama (Huang, Chan and Dong, 2017). Walaupun demikian, untuk pasien ACS yang stabil, model prognostik berdasarkan faktor risiko penyakit kardiovaskular tradisional tidak sepenuhnya menjelaskan risiko terjadinya MACE di masa yang akan datang. Adapun tes latihan treadmill memberikan informasi mengenai prognosis pada pasien ACS stabil, tetapi pengujian ini cukup memakan biaya dan waktu, terutama jika pengujian digabungkan dengan studi pencitraan radiologi (Beatty, Schiller, Nelson B, Whooley, 2013)

*Six-Minute Walking Test* (6MWT) adalah metode yang sederhana, murah, handal, dan valid untuk mengevaluasi kapasitas fungsional pasien jantung. Meskipun dianggap submaksimal, jarak yang dicatat dalam 6MWT menunjukkan korelasi yang baik dengan konsumsi oksigen puncak (*peak oxygen consumption*) yang diperoleh dari *Cardio-Pulmonary Exercise Test* (CPET)/treadmill test pada pasien gagal jantung (Diniz *et al.*, 2017). Selain pengukuran jarak, variabel detak jantung yang berasal dari 6MWT telah ditemukan sebagai penanda prognostik yang kuat untuk morbiditas dan mortalitas pada pasien dengan kelainan jantung, seperti perbedaan detak jantung antara detak jantung puncak selama latihan dan setelah 1 menit pemulihan/*heart rate recovery* (HRR1), dan antara detak jantung puncak selama latihan dan setelah 2 menit pemulihan (HRR2) (Andrade *et al.*, 2021).

Penelitian mengenai indikator prognostik terhadap kejadian MACE jangka pendek pada pasien post-ACS di Indonesia saat ini masih sangat terbatas dan jarang dilakukan. Penelitian ini dianggap perlu untuk mengevaluasi HRR setelah pemberian uji 6MWT sebagai prediktor MACE jangka pendek pada pasien *ST-Elevation Myocardial Infarction* (STEMI) khususnya dengan komorbid Diabetes Mellitus tipe 2. Berdasarkan uraian latar belakang tersebut, dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

1. Bagaimana hubungan HRR pasca uji 6MWT terhadap kejadian MACE jangka pendek pada pasien STEMI dengan komorbid DM?
2. Bagaimana hasil uji 6MWT pada pasien STEMI dengan DM yang mengalami MACE jangka pendek dibandingkan dengan kelompok tanpa MACE?

3. Bagaimana nilai prognostik HRR pasca 6MWT dibandingkan dengan parameter uji 6MWT yang lain (jarak tempuh, *HR rest*, dan *HR maximum*) dalam memprediksi MACE jangka pendek pada pasien STEMI dengan DM?

## **1.2. Tujuan Penelitian**

### **1.2.1. Tujuan Umum**

1. Mengetahui hubungan HRR pasca uji 6MWT terhadap kejadian MACE jangka pendek pada pasien STEMI dengan komorbid DM.

### **1.2.2. Tujuan Khusus**

1. Membandingkan hasil uji 6MWT pasien STEMI dengan DM yang mengalami MACE jangka pendek dengan kelompok tanpa MACE.
2. Membandingkan nilai prognostik HRR dengan parameter uji 6MWT yang lain (jarak tempuh, *HR rest*, dan *HR maximum*) dalam memprediksi MACE jangka pendek pada pasien STEMI dengan DM.

## **1.3. Manfaat Penelitian**

### **1.3.1. Manfaat Teori**

Menambah literatur terbaru mengenai hubungan HRR pasca uji 6MWT dengan kejadian MACE jangka pendek pada pasien STEMI dengan DM.

### **1.3.2. Manfaat Implikasi Klinik**

Penelitian ini bertujuan untuk melihat hubungan HRR pasca uji 6MWT terhadap MACE jangka pendek pada pasien STEMI dengan DM, selain itu penelitian ini juga melihat indikator prognostik *post ACS* sebelum *discharge* menggunakan HRR dan jarak tempuh pada uji 6MWT. Studi ini akan sangat bermanfaat bagi para dokter secara umum, khususnya bagi dokter spesialis jantung dalam memprediksi pasien-pasien *post ACS* yang akan mudah mengalami MACE

jangka pendek dengan menggunakan uji 6MWT. Uji 6MWT ini dapat dilakukan secara rutin sebelum pasien keluar rumah sakit karena sangat mudah, praktis, dan tidak memerlukan biaya untuk pelaksanaannya.

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Infark Miokard

Infark miokard atau *myocardial infraction* (MI) disebabkan oleh penurunan atau penghentian total aliran darah ke sebagian miokardium. Infark miokard mungkin "*silent*" atau tidak bergejala sehingga tidak terdeteksi, atau bisa menjadi peristiwa bencana yang menyebabkan kerusakan hemodinamik dan kematian mendadak. MI menghasilkan kerusakan *irreversibel* pada otot jantung akibat kekurangan oksigen. MI dapat menyebabkan penurunan fungsi diastolik maupun sistolik dan membuat pasien rentan terhadap aritmia. Selain itu, MI dapat menyebabkan sejumlah komplikasi yang serius (Mechanic OJ, Gavin M, 2022).

MI didiagnosis ketika dua dari kriteria berikut terpenuhi:

1. Gejala iskemia
2. Perubahan segmen ST baru atau *left bundle branch block* (LBBB)
3. Kehadiran gelombang Q patologis pada EKG
4. Pada pencitraan menunjukkan kelainan gerakan dinding regional baru
5. Kehadiran trombus intra-koroner pada otopsi atau angiografi

Infark miokard dapat dibagi menjadi dua kategori yaitu Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (NSTEMI) dan ST-Elevation Myocardial Infarction (STEMI). Unstable angina mirip dengan NSTEMI dan hanya dibedakan dengan marker jantung yang tidak meningkat (Mechanic OJ, Gavin M, 2022).

##### 2.1.1. Patofisiologi

Infark miokard terjadi akibat ketidakseimbangan yang berat dan berkepanjangan antara pasokan dan kebutuhan oksigen miokard. Pada kebanyakan kasus, ini terjadi sebagai akibat oklusi aterosklerosis koroner yang menyebabkan terjadinya trombus luminal. Aterosklerosis adalah proses yang dinamis dan progresif. Efeknya dikaitkan dengan kombinasi peradangan dan disfungsi endotel. Pada sekitar 10% kasus, infark miokard dapat terjadi tanpa deteksi obstruksi arteri koroner. Prognosis dan penatalaksanaan pada kasus tersebut berbeda dengan oklusi

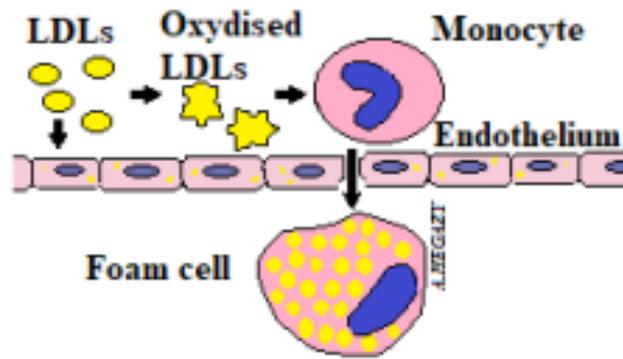
arteri koroner. Mekanisme pasti dalam kasus non-obstruktif belum ditetapkan dengan jelas. Namun, beberapa penyebab potensial seperti spasme arteri koroner, gangguan plak, diseksi arteri koroner spontan, trombosis *in-situ*, dan disfungsi mikrovaskular telah dipaparkan (Hegazy *et al.*, 2021).

a. Disfungsi endotel

Disfungsi endotel koroner mendahului pembentukan lesi dan meningkat dengan perkembangan penyakit arteri koroner. Ini hasil dari cedera endotel yang terjadi sebagai respon terhadap *Low Density Lipoprotein* (LDL) teroksidasi, peningkatan kadar glukosa darah, hipertensi dan peningkatan radikal bebas yang berasal dari oksigen. Biasanya terjadi penurunan pelepasan *nitric oxide* (NO) endotel yang mempengaruhi vasomotion; dengan demikian, peningkatan adhesi trombosit dan monosit terjadi dengan peningkatan proliferasi sel otot polos. NO menghambat aterogenesis dengan mempromosikan vasodilatasi dan mengurangi adhesi trombosit ke endotelium vaskular (Hegazy *et al.*, 2021).

b. Pembentukan inti plak dan nekrotik

Aterosklerosis adalah penyebab utama pembentukan plak dengan menyebabkan peradangan internal, fibrosis, nekrosis dan kalsifikasi. Mekanisme langsungnya adalah melalui akumulasi LDL di endotel arteri dengan penebalan adaptif intrinsik. Kemudian, LDL dimodifikasi oleh oksidasi dan agregasi. LDL yang dimodifikasi menghasilkan stimulasi kronis imunitas bawaan dan adaptif yang menghasilkan diferensiasi monosit menjadi fagosit (Gambar. 1). Fagosit ini menelan partikel lipid membentuk apa yang disebut sel busa yang merupakan ciri khas plak aterosklerotik. Endotelium kemudian menjadi bocor (Hegazy *et al.*, 2021).



Gambar 2. 1. Proses diferensiasi monosit menjadi fagosit dan sel foam

(Sumber : Hegazy, M. A. *et al.* (2021) 'Myocardial Infarction : Risk Factors , Pathophysiology , Classification , Assessment and Management' , pp. 1–11. doi: 10.31579/2692-9759/056.)

*Matrix metalloproteinase 9* (MMP-9) diproduksi oleh *smooth muscle cells* (SMC) dan makrofag sebagai respons terhadap oxLDL, *reactive oxygen species* (ROS) dan *tumor necrosis factor* (TNF)-  $\alpha$ . Tingkat MMP-9 meningkat pada kasus angina tidak stabil dan MI. Ekspresi MMP-9 yang berlebihan meningkatkan proses aterosklerosis dan degradasi *fibrous cap* plak dan trombosis intravaskular. Peradangan berkontribusi pada kematian sel busa dan migrasi serat otot. Hal ini dapat mengakibatkan pembentukan inti nekrotik di dalam plak. Oleh karena itu, plak ateromatosa yang matang terdiri dari inti nekrotik kaya lipid yang dikelilingi oleh kapsul kaya kolagen (Hegazy *et al.*, 2021).

c. *Plaque angiogenesis* dan intervensi perdarahan

Pembuluh baru berasal dari vasa vasorum di dalam pembuluh adventitia dan memberikan rute lain bagi monosit dan sel imun untuk mencapai dasar plak atheromatous. Pembuluh darah ini rapuh mengakibatkan perdarahan dan kebocoran ekstravasasi ke eritrosit dan protein plasma. Pendarahan seperti itu memperluas plak dan meningkatkan terjadinya lebih banyak peradangan. Selain itu, pecahnya *fibrous cap of plaque* merupakan penyebab lain perdarahan (Hegazy *et al.*, 2021).

d. *Fibrous cap* pecah dan trombosis

Ruptur plak terjadi melalui tutup berserat tipis. Pecahnya plak yang rentan bisa didahului oleh aktivitas berat. Peningkatan jumlah infiltrasi kolesterol bebas dan fagosit pada tutup plak serta penurunan ketebalannya merupakan faktor yang terlibat dalam mekanisme ruptur (Burke et al, 1999). Ruptur plak dapat terjadi secara spontan; namun, dalam kasus lain dapat dipicu oleh stres psikologis, fisik atau seksual, infeksi atau penyalahgunaan zat. Mekanisme jalur yang dipicu mungkin dipercepat melalui peningkatan tekanan darah dan detak jantung yang menyebabkan ruptur plak atau melalui peningkatan koagulabilitas dan trombosis trombosit yang ditumpangkan pada plak yang sudah rentan (Hegazy *et al.*, 2021)

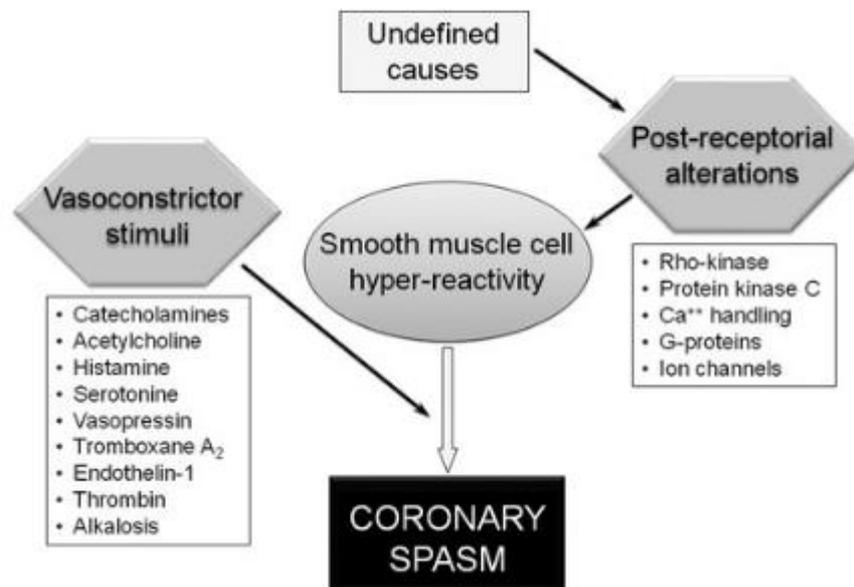
Pecahnya plak menyebabkan paparan darah dengan inti nekrotik yang kaya dengan eritrosit dan bahan yang sangat trombogenik yang menyebabkan pembentukan gumpalan. Pecahnya plak merupakan penyebab paling umum terjadinya trombosis. Ini mungkin terkait dengan sindrom koroner akut dan infark miokard. Trombosis oklusif dan berkelanjutan sering menyertai kasus STEMI; namun, pada NSTEMI, trombus seringkali dinamis dan tidak menyumbat pembuluh darah atau bahkan tidak ada (Hegazy *et al.*, 2021).

e. Spasme arteri koroner

Spasme arteri koroner atau *coronary artery spasm* (CAS) memainkan peran penting dalam patogenesis penyakit jantung iskemik, termasuk angina pektoris, infark miokard, dan kematian mendadak, paling sering terjadi dari tengah malam hingga dini hari. CAS lazim di antara orang Asia Timur dan dikaitkan dengan genotipe yang kekurangan *aldehyde dehydrogenase 2* (ALDH2) (ALDH2\*2) dan alkohol *flushing*, yang lazim di antara orang Asia Timur tetapi hampir tidak ada di populasi lain (Asue, Izuno and Arada, 2019).

CAS dihasilkan dari interaksi 2 komponen: (1) abnormalitas arteri koroner yang biasanya terlokalisir, tetapi terkadang difus, yang membuatnya hiperaktif terhadap rangsangan vasokonstriktor, dan (2)

stimulus vasokonstriktor yang dapat menginduksi spasme pada tingkat segmen koroner hiperaktif. Adapun mekanisme lainnya yang dianggap dapat membentuk substrat untuk kerentanan terhadap CAS meliputi (1) disfungsi endotel, (2) hiper-reaktivitas primer sel otot polos pembuluh darah, dan (3) faktor lainnya (Lanza, Careri and Crea, 2011).



Gambar 2. 2. Patofisiologi spasme arteri koroner

(Sumber : Lanza, G. A., Careri, G. and Crea, F. (2011) 'Contemporary Reviews in Cardiovascular Medicine Mechanisms of Coronary Artery Spasm', pp. 1774–1782. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.037283.)

### 2.1.2. Disfungsi Autonom pada Infark Miokard

Serabut saraf postganglionik simpatis berjalan menuju ke jantung dan menginervasi SA node dan AV node, sistem konduksi, miosit, serta pembuluh koroner. Aktivasi simpatis menyebabkan efek kronotropik positif, dromotropik positif, dan inotropik positif. Pada pembuluh darah, aktivasi simpatis secara langsung akan menyebabkan vasokonstriksi arteri dan vena sekaligus sehingga meningkatkan resistensi vaskular sistemik (termasuk tekanan darah) serta menurunkan kapasitansi vena (tekanan vena meningkat). Aktivitas simpatis pada jantung dapat menyebabkan efek paradoksikal terhadap arteri koroner berupa vasodilatasi. Hal ini disebabkan oleh karena produk metabolik akibat aktivitas jantung memiliki kemampuan vasodilatasi yang lebih tinggi dibanding efek vasokonstriksi langsung saraf simpatis (Klabunde, 2012).

Sistem saraf simpatis telah lama diketahui memiliki peranan fundamental dalam menjaga homeostasis fisiologis sistem kardiovaskular. Untuk aksi ini, sistem saraf simpatis dimodulasi melalui berbagai macam mekanisme yaitu, mekanisme hormonal (sistem reninangiotensin-aldosteron, kortisol, vasopressin, *growth hormone*, *asymmetric dimethylarginine*, endothelin dan hormon-hormon sex), mekanisme metabolik (insulin, leptin serta asam lemak bebas), mekanisme refleks (*baroreceptors*, *cardiopulmonary receptors* dan *chemoreceptors*), mekanisme inflamatorik (sistem ROS dan sitokin), serta mekanisme endotelial dan hematologis. Sistem saraf simpatis memiliki efek luas pada tingkatan kardiovaskular yaitu peningkatan denyut jantung, peningkatan kontraktilitas jantung, penurunan kapasitas vena serta peningkatan tahanan pembuluh darah (Seravalle, Mancia and Grassi, 2014).

Sistem saraf simpatis mengatur fungsi kardiovaskular melalui mekanisme sentral dan perifer (refleks). Modulasi sentral saraf simpatis sistem kardiovaskular berada pada tingkat medula oblongata dengan *rostral ventrolateral medulla* sebagai wilayah utama input eksitatori serabut neuron simpatis preganglion. Modulasi perifer sistem saraf simpatis diatur melalui refleks dari dua area refleksogenik utama yaitu baroreseptor arterial (karotis dan arkus aorta) serta *cardiopulmonary volume receptors* (Seravalle, Mancia and Grassi, 2014).

Stimulasi baroreseptor arterial dipicu oleh perubahan tekanan darah yang bertujuan untuk menjaga homeostasis hemodinamik. *Cardiopulmonary volume receptors* terletak di dalam dinding ventrikel dan pada *pulmonary vascular bed* dimana regulasi oleh reseptor ini berupa pelepasan beberapa zat seperti renin, angiotensin II, atrial natriuretic peptide, vasopressin dan lainnya yang berpengaruh terhadap kontrol volume darah sirkulasi dan homeostasis natrium (Seravalle, Mancia and Grassi, 2014). Modulasi kemoreseptor (baik perifer maupun sentral) bertujuan untuk menjaga homeostasis kadar oksigen dan keasaman darah melalui regulasi respiratorik.

Terdapat peran disfungsi otonom pada elektrofisiologi ventrikel setelah oklusi koroner akut terjadi. Aktivasi serat aferen ventrikel pada miokardium yang iskemik kemudian terjadi akibat mediasi oleh perubahan hemodinamik yang diinduksi oleh MI akut, serta oleh produksi lokal rangsangan kimiawi. Proses ini

bersifat dinamis, ditentukan oleh perjalanan waktu hemodinamik ventrikel kiri dan oleh keseimbangan antara laju produksi dan metabolisme berbagai mediator. Aferen simpatis terutama bersifat non-myelin, dan hanya serat A $\delta$  tipis yang bermyelin, yang membentuk jaringan di atas epicardium. Sebagian besar aferen simpatis diaktifkan oleh adenosin trifosfat dan diklasifikasikan sebagai iskemia-sensitif. meskipun signifikansi patofisiologis dari mereka yang tidak merespons adenosin trifosfat masih belum diketahui. Aktivasi aferen tergantung pada lokasi miokardium yang mengalami iskemik, seperti yang ditunjukkan oleh data eksperimental dan klinis ; dalam hal ini, serabut vagal A $\delta$ - dan C non-myelin, yang terletak di dinding ventrikel kiri dan kanan inferior, sering diaktifkan selama iskemia yang melibatkan dinding ini (Kolettis, 2018).

Rangsangan aferen mencapai nukleus traktus solitarius, yang bertindak sebagai pusat integratif, menandakan perubahan darurat dalam sistem saraf pusat. Dalam struktur ini, serangkaian inti sensorik, tertanam di medula oblongata, terbentuk sirkuit dengan inti lainnya di batang otak dan sejumlah besar daerah pusat lainnya. Medulla berisi badan sel simpatis, yang perjalanan sarafnya sepanjang medulla spinalis; dari sana, serat sinaps simpatis dengan ganglia simpatis, dan serat postganglionik akhirnya bersinaps di situs target mereka. Badan sel parasimpatis keluar dari medula sewaktu serabut eferen preganglionik membentuk sinaps dengan serabut postganglionik di dalam miokardium (Kolettis, 2018).

Aktivasi simpatis memperpendek potensial aksi ventrikel dan periode refraktori dalam kondisi normal, tapi ini bervariasi tergantung miokardium ventrikel yang iskemik. Dengan demikian, selain ketidakseimbangan ionik, aktivasi simpatis meningkatkan dispersi repolarisasi di seluruh miokardium iskemik yang kehabisan energi dan menurunkan ambang fibrilasi, yang kemungkinan tidak mengubah konduksi lokal. Sebaliknya, stimulasi parasimpatis memperpanjang durasi potensial aksi dan periode refraktori efektif ; karenanya, aktivasi vagal memberikan potensi tindakan anti-fibrilasi pada miokardium iskemik, meskipun dispersi transmural repolarisasi tampaknya tidak terpengaruh (Kolettis, 2018).

Berbagai laporan klinis awal telah menggaris bawahi keterlibatan kedua aktivitas sistem saraf otonom pasca-MI; namun, jalur waktu yang tepat dari simpatis dan perubahan vagal serta kontribusinya terhadap aritmogenesis tetap

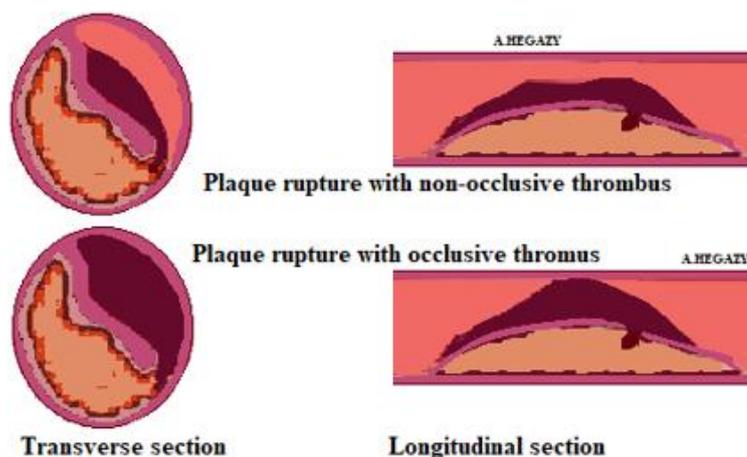
tidak sepenuhnya dipahami. Ini bisa dijelaskan oleh variasi individu yang ditandai, dikaitkan dengan ukuran dan lokasi MI, gejala sisa hemodinamiknya, dan dengan besarnya gejala yang menyertainya seperti rasa sakit dan kecemasan. Apalagi kesimpulan patofisiologinya yang akurat terhalang oleh penundaan yang tak terhindarkan dalam pemantauan pasien di unit perawatan koroner, ditambah dengan efek perancu dari pengobatan (Kolettis, 2018).

### 2.1.3. Klasifikasi Infark Miokard

Secara umum ada dua kategori MI; MI dengan elevasi atau non-elevasi segmen ST pada elektrokardiogram (EKG) masing-masing dikenal sebagai STEMI dan NSTEMI. Klasifikasi ini biasanya diadopsi untuk pasien dengan manifestasi iskemik dada untuk kepentingan manajemen segera termasuk terapi reperfusi. Namun, ada klasifikasi lain yang dibuat menurut konsensus internasional menjadi 5 kategori, yaitu :

a. Tipe 1, MI spontan

MI tipe ini dikaitkan dengan gangguan plak aterosklerotik seperti ruptur, erosi, fisura, atau diseksi (Gambar. 3). Ini mungkin dipersulit oleh trombosis intraluminal dan emboli distal. Mungkin juga ada perdarahan intraplaque melalui gangguan permukaan plak (Hegazy *et al.*, 2021).

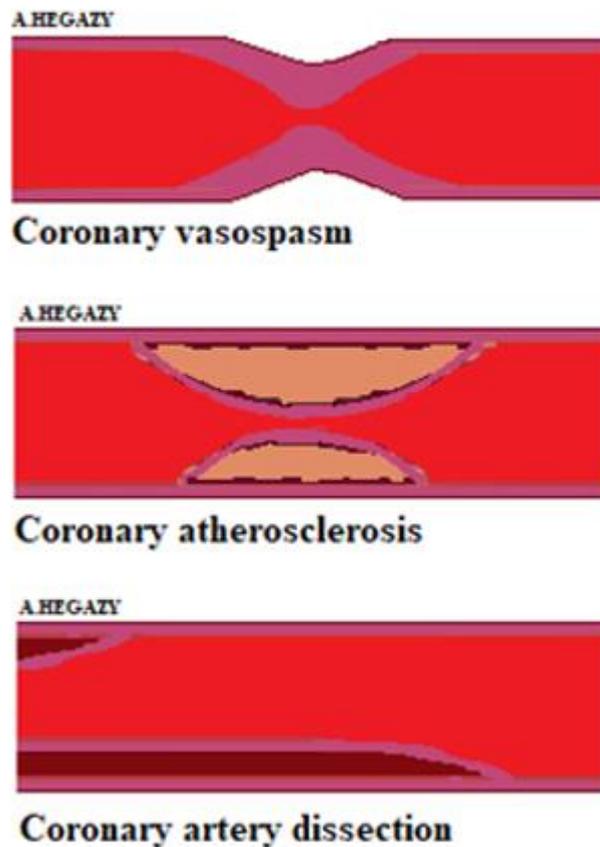


Gambar 2. 3. Ruptur plak koroner dan trombosis MI tipe 1

(Sumber : Hegazy, M. A. *et al.* (2021) 'Myocardial Infarction : Risk Factors , Pathophysiology , Classification , Assessment and Management', pp. 1–11. doi: 10.31579/2692-9759/056.)

b. Tipe 2, MI terkait iskemik

Infark miokard ini berhubungan dengan iskemia miokard. Hal ini disebabkan oleh ketidakseimbangan antara suplai dan kebutuhan oksigen ke otot jantung. Kasus penurunan suplai darah termasuk syok, yang didefinisikan oleh tensi di bawah 90 mm Hg terkait dengan tanda-tanda disfungsi organ. Selain itu disebabkan juga oleh anemia dengan hemoglobin kurang dari 5,0 mmol/L, gagal napas, bradikardia, aritmia dan spasme arteri koroner, diseksi atau aterosklerosis. Di sisi lain, peningkatan kebutuhan oksigen terjadi pada kondisi seperti takikardia selama dua puluh menit atau lebih, dan hipertensi tekanan sistolik lebih dari 160 mm Hg yang terkait dengan hipertrofi ventrikel (Hegazy *et al.*, 2021).



Gambar 2. 4. Beberapa penyebab terjadinya MI tipe 2

(Sumber : Hegazy, M. A. *et al.* (2021) 'Myocardial Infarction : Risk Factors , Pathophysiology , Classification , Assessment and Management' , pp. 1–11. doi: 10.31579/2692-9759/056.)

- c. Tipe 3, kematian jantung mendadak yang tidak terduga tanpa bukti biomarker jantung

Pada tipe ini, kematian mendadak dan tak terduga terjadi sebelum peningkatan biomarker jantung atau ketika bukti kurang meskipun tanda dan gejala sugestif dari infark miokard (Hegazy *et al.*, 2021).

- d. Tipe 4, MI terkait prosedur koroner perkutan

MI ini dikaitkan dengan gangguan medis termasuk 2 tipe berikut: Tipe 4a akibat *Percutaneous Coronary Intervention* (PCI) atau tipe 4b yang mungkin mengikuti penempatan stent koroner. Ini dapat terjadi periprocedural atau lambat mencerminkan komplikasi untuk stent atau perangkat seperti trombosis stent atau restenosis. Ini dapat ditemukan dengan angiografi atau postmortem pada otopsi (Hegazy *et al.*, 2021).

- e. Tipe 5 MI terkait operasi jantung

Dalam hal ini, MI dikaitkan dengan *coronary artery bypass graft* (CABG). Telah dilaporkan bahwa CABG memiliki angka kematian yang lebih tinggi daripada intervensi koroner perkutan (PCI) (Hegazy *et al.*, 2021).

#### **2.1.4. Diagnosis Infark Miokard**

Diagnosis infark miokard didasarkan pada gejala klinis dan perubahan EKG. Anamnesis dan pemeriksaan fisis pada saat mengevaluasi infark miokard akut sering kali tidak konsisten. Oleh sebab itu, anamnesis harus difokuskan pada onset, kualitas, dan gejala yang terkait. Studi terbaru menemukan bahwa nyeri lengan bilateral paling sering dikaitkan dengan infark miokard pada pria. Meskipun mungkin bersifat *silent* atau hadir dengan kematian jantung mendadak, sebagian besar pasien datang dengan nyeri dada tipe iskemik yang khas. Nyeri yang dirasakan sering lebih dari 20 menit dengan deskripsi nyeri sebagai rasa tidak nyaman seperti tertekan, tertindih, dan sensasi seperti tertimpa beban berat pada dada. Nyeri tidak membaik dengan istirahat maupun dengan konsumsi obat nitrat. Nyeri dapat menjalar ke leher, rahang bawah atau lengan kiri serta dapat disertai

dengan gejala aktivasi sistem saraf otonom seperti mual, muntah atau keringat dingin. (Kontos *et al.*, 2015; Choudhury, West and El-Omar, 2016; Mechanic OJ, Gavin M, 2022).

Pada EKG 12 sadapan didapatkan gambaran elevasi segmen ST, seringkali dengan depresi segmen ST resiprokal pada sadapan lain (Choudhury, West and El-Omar, 2016). *European Society of Cardiology (ESC)*, *American College of Cardiology Foundation (ACCF)*, *the American Heart Association (AHA)*, dan *the World Health Federation (WHF)* menetapkan kriteria EKG berikut untuk STEMI (Thygesen *et al.*, 2018):

- Elevasi segmen ST baru pada titik J pada 2 sadapan yang berdekatan dengan *cut-off point* lebih besar dari 0,1 mV pada semua sadapan selain V2 atau V3
- Pada sadapan V2-V3 *cut-off point* lebih besar dari 0,2 mV pada pria berusia lebih dari 40 tahun dan lebih besar dari 0,25 pada pria berusia kurang dari 40 tahun, atau lebih besar dari 0,15 mV pada wanita.
- Pasien dengan LBBB yang sudah ada sebelumnya dapat dievaluasi lebih lanjut menggunakan kriteria Sgarbossa (Smith *et al.*, 2012) :
  - Elevasi segmen ST 1 mm atau lebih yang sesuai dengan (dalam arah yang sama dengan) kompleks QRS.
  - Depresi segmen ST 1 mm atau lebih pada sadapan V1, V2, atau V3.
  - Elevasi segmen ST 5 mm atau lebih yang tidak sesuai dengan (dalam arah yang berlawanan) kompleks QRS.

Pengukuran serial kadar troponin jantung adalah metode biomarker pilihan untuk membedakan NSTEMI dari angina tidak stabil dan kelainan selain sindrom koroner akut. Dalam konteks klinis yang sesuai, infark miokard akut diindikasikan dengan pola naik atau turunnya kadar troponin. Pola naik atau turun ini menjadi semakin penting karena tes yang lebih sensitif telah diperkenalkan. Tes sensitivitas tinggi untuk troponin memiliki sensitivitas diagnostik dan memungkinkan untuk menyingkirkan infark miokard secara efektif dalam 1 sampai 2 jam; namun memiliki spesivitas yang rendah karena dapat meningkat pada kasus selain akibat infark miokard, seperti miokarditis dan penyebab cedera jantung lainnya; gagal jantung, ginjal, dan pernafasan; stroke atau perdarahan intrakranial; syok septik; dan penyakit jantung struktural kronis. Akibat adanya tes troponin saat ini,

pengukuran Creatine Kinase MB (CK-MB) tidak direkomendasikan lagi (rekomendasi ACC-AHA kelas III, bukti tingkat A) (Anderson and Morrow, 2017).

## **2.2. Major Adverse Cardiovascular Event (MACE) sebagai Komplikasi Infark Miokard Akut**

MACE sering didefinisikan sebagai kombinasi stroke non-fatal, infark miokard non-fatal, gagal jantung akut, syok kardiogenik atau bahkan kematian kardiovaskular. Ada beberapa prediktor kejadian MACE pada pasien infark miokard yang selama ini telah diteliti termasuk ke dalamnya, yaitu adanya penyakit penyerta, kepatuhan pengobatan antiplatelet, parameter klinis, keparahan aterosklerosis, peningkatan skor penilaian risiko penyakit jantung, dan kondisi psikososial (Dewi *et al.*, 2022).

Penyakit komorbid seperti skizofrenia, infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV), pecahnya aneurisma, waktu operasi yang panjang, *acute kidney injury* (AKI), dan hiperglikemia juga dapat meningkatkan kejadian MACE. Menurut Boccara *et al.*, (2020), meskipun risiko keseluruhan kejadian MACE tidak signifikan secara statistik antara pasien yang terinfeksi HIV dengan ACS dan ACS tanpa infeksi HIV, infeksi HIV memiliki kemungkinan kejadian ACS yang berulang. Begitu pula dengan kondisi pecah aneurisma dan prosedur pembedahan yang lama dikaitkan dengan peningkatan kejadian MACE yang signifikan. Selain itu, gagal ginjal akut diidentifikasi sebagai prediktor peningkatan kejadian MACE ketika pasien ACS memiliki komorbid AKI. Kemudian kondisi hiperglikemia pada pasien ACS juga mempengaruhi kejadian MACE; semakin tinggi konsentrasi gula darah pasien ACS saat masuk, semakin tinggi risikonya dan semakin cepat kejadian MACE terjadi selama pengobatan (Martalena *et al.*, 2012).

Pemulihan dari atau perkembangan dari status sindrom metabolik juga dikaitkan dengan perubahan risiko kejadian MACE. Pemulihan Kelompok yang menderita status sindrom metabolik memiliki risiko MACE secara signifikan lebih tinggi daripada Grup tanpa status sindrom metabolik. Di antara kelompok sindrom metabolik, hipertensi menjadi faktor prediktor terkait dengan yang paling signifikan terhadap peningkatan risiko MACE (Dewi *et al.*, 2022).

Selain adanya komorbid, didapatkan juga adanya asosiasi antara obat antiplatelet dan risiko berkembangnya MACE. Satu studi melaporkan bahwa aspirin dosis rendah hingga 1 tahun dikaitkan dengan penurunan insiden kejadian MACE (kematian kardiovaskular, infark miokard, stroke) pada pasien ACS (Dewi *et al.*, 2022).

Temuan lain adalah bahwa hasil dari penilaian faktor risiko dengan skor tinggi pada penyakit kardiovaskular dapat memprediksi kejadian MACE. Beberapa penelitian menemukan bahwa beberapa skor dapat digunakan untuk memprediksi kejadian MACE dalam 30 hari dan mortalitas ACS, seperti GRACE, TIMI dan risiko-PCI. Selain itu, kondisi psikososial juga dapat meningkatkan kejadian MACE pada pasien ACS. Pasien yang memiliki kebiasaan tidak mencukupi durasi tidur, apnea tidur obstruktif, kerja shift malam, stres pasca-trauma, dan kecemasan adalah prediktor yang signifikan kejadian MACE di masa depan (Dewi *et al.*, 2022).

### **2.3. Diabetes Mellitus**

Diabetes adalah sekelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia akibat gangguan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Hiperglikemia kronis diabetes dikaitkan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi, dan kegagalan berbagai organ, terutama mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah (American Diabetes Association, 2013).

Beberapa proses patogen terlibat dalam perkembangan diabetes yaitu diantaranya kerusakan sel  $\beta$  pankreas akibat autoimun yang menyebabkan defisiensi insulin hingga kelainan yang mengakibatkan resistensi terhadap aksi insulin. Dasar kelainan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein pada diabetes adalah defisiensi aksi insulin pada jaringan target. Defisiensi aksi insulin diakibatkan oleh sekresi insulin yang tidak adekuat dan/atau berkurangnya respons jaringan terhadap insulin pada satu atau lebih titik dalam jalur kompleks aksi hormon. Gangguan sekresi insulin dan defek kerja insulin sering terjadi bersamaan pada pasien yang sama, dan seringkali tidak jelas kelainan mana, jika salah satunya, merupakan penyebab utama hiperglikemia (American Diabetes Association, 2013).

### 2.3.1. Hubungan antara Diabetes Melitus dan Sindrom Koroner Akut

#### a. Faktor risiko aterogenik dan komorbiditas

Pasien diabetes memiliki beban faktor risiko aterogenik yang lebih besar daripada pasien non-diabetes termasuk hipertensi, obesitas, dislipidemia, resistensi insulin dan peningkatan kadar fibrinogen plasma. DM sering dikaitkan dengan beberapa komorbiditas seperti penyakit serebrovaskular, penyakit pembuluh darah perifer dan penyakit ginjal kronis yang akan mempengaruhi prognosis (Emilia *et al.*, 2022).

#### b. Disfungsi endotel

DM ditandai dengan disfungsi endotel vaskular dan percepatan perkembangan aterosklerosis. DM merusak setiap mekanisme homeostatis yang digunakan oleh endotelium untuk mencegah perkembangan aterosklerosis. Endotelium merupakan pertemuan yang aktif secara metabolik antara darah dan jaringan yang memodulasi aliran darah, pengiriman nutrisi, koagulasi, dan diapedesis leukosit. Keseimbangan antara vasodilatasi dan vasokonstriksi, antitrombosis dan protrombosis, antiinflamasi dan proinflamasi, antioksidan dan prooksidasi serta promosi dan penghambatan pertumbuhan sel otot vaskular akan terganggu pada disfungsi endotel. Endotelium merupakan tempat sintesis zat-zat bioaktif termasuk NO, suatu vasodilator poten yang juga menghambat proliferasi sel otot polos pembuluh darah, menghambat adhesi leukosit serta adhesi dan agregasi platelet (Emilia *et al.*, 2022).

#### c. Resistensi insulin

Resistensi insulin merupakan ciri khas pada DM tipe 2. Resistensi terhadap aksi insulin pada otot rangka menyebabkan penurunan pembuangan glukosa, penggunaan asam lemak dan kompensasi hiperinsulinemia. Miokardium yang iskemik terpaksa menggunakan asam lemak bebas alih-alih glukosa sebagai sumber energi karena serapan glukosa miokard terganggu secara akut. Oleh karena itu,

miokardium hipoksia menjadi kurang hemat energi dalam pengaturan hiperglikemia dan resistensi insulin (Dar *et al.*, 2020).

d. Status protrombin dan prokoagulan

Risiko kejadian trombotik meningkat pada pasien DM karena kelainan trombosit. Trombosit yang lebih besar menyebabkan agregat lebih agresif serta terjadi peningkatan adhesi dan agregasi trombosit yang terinduksi, peningkatan sintesis tromboksan dan persentase trombosit yang tinggi yang beredar saat dalam keadaan aktif. Kelainan pada fungsi trombosit dapat memperburuk perkembangan aterosklerosis dan konsekuensi dari pecahnya plak. Trombosit mengalami disregulasi pada reseptor dan transduksi sinyal intraseluler, yang menyebabkan adhesi hiper-reaktif, aktivasi, degranulasi, dan agregasi.

Dalam trombosit dan sel endotel, peningkatan glukosa menyebabkan aktivasi protein kinase C, penurunan produksi NO yang berasal dari trombosit dan peningkatan pembentukan ROS. Pasien dengan diabetes mengalami peningkatan ekspresi permukaan reseptor trombosit seperti glikoprotein Ib yang memediasi pengikatan faktor von Willebrand dan pengikatan fibrinogen reseptor glikoprotein IIb/IIIa. Molekul adhesi sebagai P-selektin dan trombospondin diekspresikan oleh trombosit aktif yang bersirkulasi dan akan memediasi interaksi trombosit-leukosit, kemudian memicu inflamasi dan trombosis. Abnormalitas lain adalah gangguan fibrinolisis karena peningkatan level *plasminogen activator inhibitor tipe 1* (PAI-1) pada lesi aterosklerotik dan pada arteri non-ateromatous yang selanjutnya berkontribusi pada keadaan hiperkoagulasi. Hiperinsulinemia meningkatkan kadar PAI-1 yang menyediakan hubungan langsung antara DM dan sistem fibrinolitik yang ditekan (Emilia *et al.*, 2022).

### **2.3.2. Hubungan antara Diabetes dan Kejadian MACE**

Pada infark miokard, hiperglikemia saat admisi baik pada penderita diabetes maupun nondiabetes sering dijumpai dan dapat menjadi faktor risiko maupun

prediktor kuat komplikasi selama fase akut (perawatan) diantaranya gagal jantung kongestif, syok kardiogenik, aritmia, dan stroke, yang semuanya itu disebut MACE. Hiperglikemia memiliki efek buruk pada jantung dengan cara menginduksi inflamasi, memodulasi metabolisme nitrit oksida, meningkatkan stres oksidatif, memperburuk fungsi endotel, meningkatkan aktivasi platelet, dan meningkatkan respons imun inflamatori. Hiperinsulinemia akan meningkatkan massa ventrikel, penurunan curah jantung, meningkatkan aktivitas sistem saraf simpatis sehingga dapat menimbulkan gagal jantung (Martalena *et al.*, 2012; Ramy *et al.*, 2021)

Selain itu, pengobatan insulin dikaitkan dengan karakteristik lain yang umumnya terkait dengan risiko kardiovaskular yang tinggi, termasuk infark miokard sebelumnya, revaskularisasi koroner, dan gagal jantung serta durasi diabetes yang lebih lama. Secara khusus, durasi diabetes yang lebih lama dapat dikaitkan dengan aterosklerosis yang lebih parah atau luas. Insulin juga mungkin memiliki efek kardiovaskular langsung yang merugikan. Terapi insulin eksogen dapat menyebabkan hipoglikemia dan pada gilirannya meningkatkan risiko MACE dan kematian (Schwartz *et al.*, 2021).

#### **2.4. Six-Minute Walking Test**

*Six-Minute Walking Test* (6MWT) adalah metode yang sederhana, murah, andal, dan valid untuk mengevaluasi kapasitas fungsional pasien jantung. Namun, penggunaan awal dan keamanannya setelah kejadian infark miokard akut (IMA) masih baru dan belum banyak diteliti (Diniz *et al.*, 2017). Prinsip dari 6MWT adalah menilai kemampuan jarak tempuh pasien selama enam menit dimana pasien dapat berhenti sejenak bila muncul keluhan. 6MWT dinilai lebih representatif untuk menilai kemampuan seseorang melakukan aktivitas di dalam kehidupan sehari-hari karena sebagian besar aktivitas harian dilakukan pada tingkat submaksimal. Uji ini dapat memberikan gambaran mengenai kemampuan global dan terintegrasi seseorang di dalam melakukan aktivitas, yakni meliputi komponen kardiopulmonal, sirkulasi sistemik, perifer, unit neuro-muskuloskeletal dan metabolisme otot (Tiksnadi, Ambari and Adriana, 2019).

Meskipun dianggap submaksimal, jarak yang dicatat dalam 6MWT menunjukkan korelasi yang baik dengan konsumsi oksigen puncak (*peak oxygen*

*consumption*) yang diperoleh dari CPET pada pasien gagal jantung. Oleh sebab itu, tes ini telah digunakan sebagai tes tambahan atau alternatif untuk menilai tingkat kapasitas fungsional serta gejala, dan jarak berjalan (*walking distance*) telah digunakan sebagai penanda prognostik pada pasien gagal jantung. Selain itu, variabel detak jantung atau *heart rate (HR)* yang berasal dari 6MWT telah ditemukan sebagai penanda prognostik yang kuat untuk morbiditas dan mortalitas pada pasien dengan kelainan jantung, seperti perbedaan detak jantung antara detak jantung puncak selama latihan dan setelah 1 menit pemulihan (HRR1), dan antara detak jantung puncak selama latihan dan setelah 2 menit pemulihan (HRR2), dengan hasil yang sebanding antara kedua tes tersebut (Andrade *et al.*, 2021).

Berbeda dengan penggunaan 6MWT pada kasus gagal jantung, panduan 6MWT sebagai salah satu alat evaluasi kapasitas latihan pada pasien pasca ACS belum terlalu jelas. Panduan dari ESC mengenai NSTEMI tahun 2015 telah merekomendasikan perlunya evaluasi kapasitas latihan dan risiko terkait latihan, namun tidak ada panduan lebih lanjut mengenai hal ini. Sementara panduan AHA tentang STEMI tahun 2013 dan NSTEMI tahun 2014 telah merekomendasikan penggunaan uji latihan sebagai sarana stratifikasi sebelum keluar dari rumah sakit. Panduan AHA/ACC tentang uji latihan tahun 2002 sebenarnya telah merekomendasikan penggunaan uji latihan submaksimal pada pasien pasca infark miokard (Tiksnadi, Ambari and Adriana, 2019).

#### **2.4.1. Keamanan Penggunaan 6MWT pada Pasien Pasca Infark Miokard**

Keamanan suatu tindakan intervensi tentu menjadi hal pertama dan utama untuk diperhatikan. 6MWT merupakan uji yang aman untuk dilakukan pada pasien pasca ACS. Sifat alamiah 6MWT yang berasal dari langkah kaki sendiri hanya akan menyebabkan efek samping (nyeri dada, sesak, nyeri muskuloskeletal) yang ringan. Keamanan 6MWT pada pasien jantung dievaluasi pada penelitian cross sectional yang meneliti efek samping yang muncul pasca 6MWT pada pasien dengan penyakit jantung (gagal jantung kongestif, penyakit jantung koroner, dan blok AV total) yang sedang menjalani perawatan di rumah sakit. Hasilnya, hanya sejumlah kecil (13,3%) kejadian efek samping serius yang ditemukan, dan terjadi pada pasien yang dilakukan 6MWT pada hari kedua perawatan, serta terjadi remisi sempurna

hanya dengan istirahat, tanpa intervensi medis. Hal ini membuktikan bahwa 6MWT terbukti aman untuk evaluasi pasien dengan penyakit jantung pada saat rawat inap (Ferreira *et al.*, 2015).

Pada penelitian lainnya, pada 152 pasien dengan IMA dengan atau tanpa ST elevasi, menunjukkan bahwa 6MWT aman untuk mengevaluasi denyut jantung pada pasien AMI, bahkan ketika diberikan lebih awal. Selama pengujian, variabel hemodinamik menampilkan perilaku fisiologis detak jantung dan tekanan darah. Beberapa jenis komplikasi diamati pada sekitar 24% pasien. Namun, komplikasi parah diamati hanya di 3,9% dan menghilang ketika latihan dihentikan tanpa perlu intervensi apapun. Oleh sebab itu, penelitian ini menyimpulkan bahwa tidak ditemukan alasan berbasis literatur ataupun eksperimental untuk membenarkan adanya kontraindikasi absolut dari pemberian awal 6MWT pada pasien setelah terkena AMI (Diniz *et al.*, 2017).

#### **2.4.2. Indikasi dan kontraindikasi 6MWT pada Pasien Pasca Infark Miokard**

Rekomendasi dari *American Thoracic Society* tahun 2002 tentang 6MWT, menyatakan bahwa riwayat angina tidak stabil dan infark miokard dalam satu bulan terakhir merupakan kontraindikasi absolut dari dilakukannya 6MWT. Sementara, kontraindikasi relatif dari 6MWT diantaranya tekanan darah  $\geq 180/100$  mmHg dan laju denyut jantung istirahat  $>120$ x/menit. Dengan dikeluarkannya rekomendasi uji latihan fisik dari *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA) pada tahun 2002 yang merekomendasikan untuk dilakukannya uji latihan submaksimal pasca 4-6 hari kejadian infark miokard membuat 6MWT yang dikategorikan sebagai uji latihan submaksimal dapat dilaksanakan pada pasien pasca sindrom koroner akut. Adapun kontraindikasi absolut dan relatif dari dilakukannya 6MWT pada pasien pasca ACS adalah sesuai dengan kontraindikasi dari Uji Latih Jalan yang dikeluarkan oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia Tahun 2016. Infark miokard akut yang menjadi kontraindikasi absolut dilakukannya 6MWT adalah bila masih dalam 2 hari pertama serangan. Sehingga masih ada tempat untuk dilakukan 6MWT pada pasien pasca ACS sebelum keluar rumah sakit, yang biasanya terjadi pada 5-6 hari pasca serangan. Efek pembelajaran/ *training effect* dari 6MWT tidak memiliki makna

sehingga pelaksanaan uji ini disarankan untuk dilakukan sebanyak satu kali dan tidak perlu dilakukan ulangan (Tiksnadi, Ambari and Adriana, 2019).

## **2.5. Heart Rate Recovery (HRR)**

Denyut jantung merupakan faktor prognostik penting dari penyakit kardiovaskular; ini dikarenakan denyut jantung adalah indikator signifikan dari kebutuhan oksigen miokard. Individu dengan detak jantung istirahat lebih dari 90 denyut per menit (bpm) dikatakan di beberapa studi memiliki peningkatan risiko kematian tiga kali lipat dibandingkan dengan mereka dengan tingkat yang lebih rendah dari 60 bpm. Pemulihan detak jantung atau *heart rate recovery* (HRR) didefinisikan sebagai perbedaan antara HR puncak selama latihan dan tepat 1 menit atau 2 menit setelah periode pemulihan dari latihan. Nilai HRR < 12 denyut/menit pada menit 1 atau < 22 denyut/menit pada menit ke-2 setelah periode pemulihan dinyatakan sebagai abnormal (Elshazly *et al.*, 2018).

Denyut jantung ditentukan oleh aktivitas intrinsik sinus node, yang kemudian dipengaruhi oleh aktivitas otonom yaitu sistem saraf simpatik dan parasimpatis. Pada saat memulai berolahraga, detak jantung biasanya meningkat terutama oleh penurunan aktivitas parasimpatis. Setelah latihan mencapai tingkat yang lebih kuat, aktivasi simpatik berkontribusi secara lebih progresif untuk mencapai dan mempertahankan takikardia latihan (*exercise tachycardia*). Reaktivasi parasimpatis dan penurunan simpatis dimulai saat latihan dihentikan, namun kontribusi relatif dari masing-masing selama waktu pemulihan (*recovery*) tersebut, belum sepenuhnya dipahami. Berdasarkan studi awal terhadap subjek normal yang berolahraga dengan dan tanpa blokade otonom, Savin *et al.* menemukan bahwa penurunan aktivitas simpatik berkontribusi lebih banyak untuk HRR segera setelah puncak aktivitas, sedangkan reaktivasi parasimpatis memainkan peran yang lebih besar beberapa saat kemudian (Pierpont *et al.*, 2013).

Namun, dalam penelitian lainnya ditemukan HRR lebih cepat pada atlet tetapi lambat pada pasien dengan gagal jantung. Penelitian ini menyimpulkan bahwa segera setelah latihan, kecepatan jantung menurun terutama karena reaktivasi dari parasimpatis. Hal ini didukung oleh fakta bahwa kadar puncak norepinefrin plasma terjadi sekitar 1 menit pasca olahraga tingkat tinggi, sejalan dengan aktivitas

simpatik yang tetap tinggi pada tahap awal *recovery*, dan menyiratkan bahwa penurunan awal denyut jantung pada *recovery*, sangat tergantung pada reaktivasi parasimpatis (Pierpont *et al.*, 2013).

HRR yang lemah konsisten dikaitkan dengan peningkatan risiko kejadian kardiovaskular dan semua penyebab kematian pada populasi umum. Hasil ini mendukung rekomendasi pencatatan HRR untuk penilaian risiko dalam praktik klinis rutin, yang memungkinkan penerapan intervensi pencegahan yang tepat waktu. Studi selanjutnya diperlukan untuk menentukan rentang referensi normal HRR di berbagai titik waktu pemulihan di antara populasi yang ditentukan etnis, untuk mengevaluasi efektivitas biaya pengujian stres latihan untuk menilai HRR sehubungan dengan pencegahan utama morbiditas dan mortalitas penyakit kronis, dan untuk menilai apakah HRR memiliki implikasi terapeutik (Qiu *et al.*, 2017).

Studi pertama yang mengidentifikasi HRR, daripada jarak ambulasi, sebagai variabel prognostik terkuat yang berasal dari 6MWT, sehingga menjadikan 6MWT relatif sederhana, tetapi menilai kinerja fungsional komprehensif yang tersedia untuk sebagian besar pasien dengan gagal jantung. Keakuratan prediktif HRR setelah 6MWT adalah kuat dan sebanding dengan HRR setelah pengerahan tenaga maksimal selama CPX dan sama-sama berlaku untuk spektrum pasien yang luas dari HFpEF dan HFrEF (Cahalin *et al.*, 2013).

Penurunan HRR pada menit pertama setelah latihan dianggap sebagai prediktor kuat kematian secara keseluruhan pada pasien dengan dan tanpa penyakit jantung, terlepas dari beban kerja, ada tidaknya defek perfusi miokard, dan perubahan detak jantung selama berolahraga.

a. HRR sebagai prediktor kematian akibat kardiovaskular

Kematian tiba-tiba dan tak terduga akibat penyakit jantung merupakan beban kesehatan yang penting di dunia barat. Efeknya ditonjolkan oleh fakta bahwa kematian mendadak muncul sebagai manifestasi pertama penyakit kardiovaskular. Risiko kematian mendadak akibat infark miokard meningkat pada subjek dengan penurunan denyut jantung kurang dari 25 denyut per menit setelah penghentian latihan. Dalam studi lainnya, bahwa hewan dengan HRR

yang lebih tinggi dihasilkan dari latihan pada hari sebelumnya, resisten terhadap VF dan menunjukkan hubungan spesifik antara pemulihan detak jantung dan peningkatan risiko yang dikonfirmasi untuk VF (Dimopoulos, Manetos and Panagopoulou, 2015).

b. HRR sebagai prediktor atrial fibrilasi

*Atrial Fibrillation* (AF) adalah epidemi yang berkembang pesat, mewakili gangguan dinamis multi-faktorial dengan substrat dasar yang berbeda, konsekuensi kesehatan yang serius, dan beban ekonomi sistem perawatan kesehatan. Penuaan populasi dan peningkatan kejadian faktor risiko bertanggung jawab atas peningkatan AF dalam beberapa dekade terakhir. Diketahui juga bahwa AF secara independen terkait dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas, terutama karena peningkatan kejadian tromboemboli. Meskipun etiologinya multifaktorial, penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa disfungsi otonom pada umumnya, dan penurunan fungsi parasimpatis pada khususnya, dapat memainkan peran penting dalam perkembangannya. Dalam studi kohort prospektif, Maddox menemukan bahwa pasien dengan gangguan HRR pada Latihan Testing (ET) lebih mungkin mengalami AF onset baru dibandingkan pasien tanpa gangguan HRR, terlepas dari faktor demografis dan klinis (Dimopoulos, Manetos and Panagopoulou, 2015).

c. HRR sebagai prediktor infark miokard

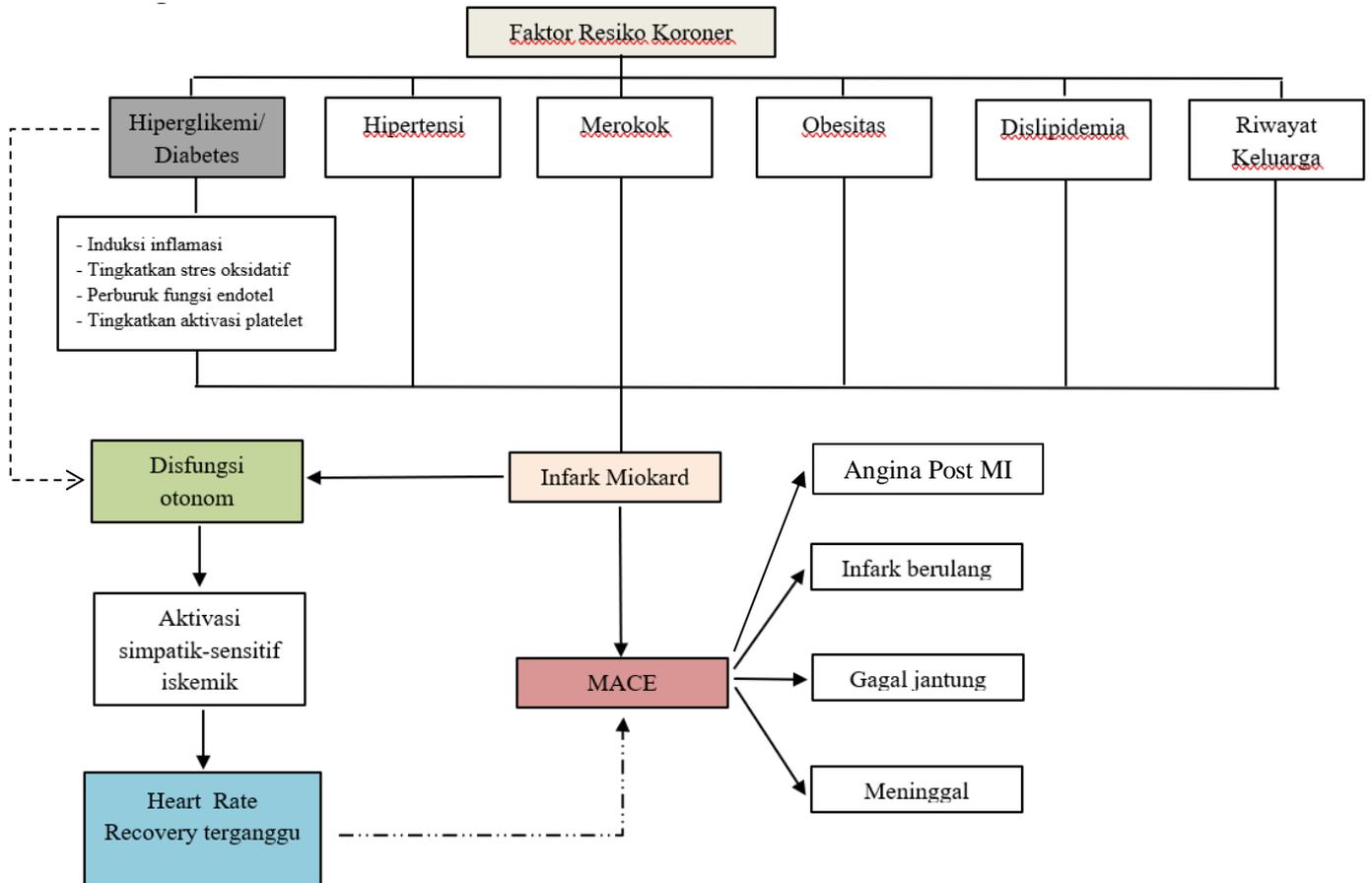
Uji olahraga digunakan dalam praktik klinis untuk mendeteksi adanya CAD melalui evaluasi kelainan segmen ST, angina, atau respons tekanan darah abnormal terhadap olahraga. Indeks penting lain dari pengujian latihan dengan dampak prognostik penting pada populasi ini adalah HRR. Sebuah studi signifikan menunjukkan bahwa ketika HRR menurun menjadi kurang dari 10/menit hingga 12/menit, risiko kematian meningkat tajam. Di antara pasien yang menjalani tes stres olahraga dan yang menjalani angiografi koroner dalam 90 hari, HRR

yang menurun setelah olahraga dapat memprediksi kematian. Risiko kematian dari HRR abnormal sebanding dengan gambaran angiografis yang mengkonfirmasi CAD dan HRR abnormal memberikan informasi prognostik tambahan untuk tingkat keparahan angiografik CAD. Studi lain dari 208 pasien menunjukkan bahwa HRR abnormal terkait dengan tingkat dan keparahan penyakit arteri koroner, skor risiko yang dihitung untuk tes olahraga, dan merokok. Setelah disesuaikan untuk pembaur, HRR abnormal dikaitkan secara independen dengan CAD yang luas. Hasil ini menunjukkan bahwa HRR abnormal saja yang dicatat pada pengujian EKG stres mungkin memiliki nilai independen dalam memprediksi tingkat CAD (Dimopoulos, Manetos and Panagopoulou, 2015)

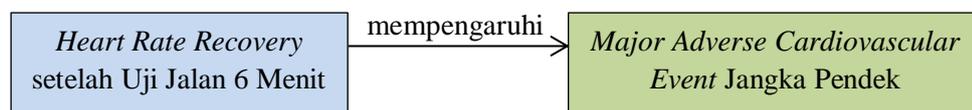
## BAB 3

### KERANGKA DAN HIPOTESIS PENELITIAN

#### 3.1. Kerangka Teori



#### 3.2. Kerangka Konsep



: Variabel Independent

: Variabel Dependent

### 3.3. Hipotesis Penelitian

**Hipotesis kerja** : Terdapat hubungan antara *Heart Rate Recovery* (HRR) pasca Uji Jalan 6 Menit (6MWT) terhadap *Major Adverse Cardiovascular Events* (MACE) jangka pendek pada Pasien *ST-Elevation Myocardial Infarction* (STEMI) dengan diabetes mellitus. Semakin rendah HRR, maka risiko untuk terjadinya MACE jangka pendek lebih tinggi pada pasien STEMI dengan DM.