

TESIS

**PERBANDINGAN NILAI SERUM KREATININ PRE DAN POST
PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION PADA PASIEN
ACUTE CORONARY SYNDROME DENGAN PEMBERIAN TERAPI
ACE-INHIBITOR ATAU ANGIOTENSIN II RESEPTOR BLOCKER DI
RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO**

***COMPARISON OF SERUM CREATININE LEVELS PRE AND POST
PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION IN ACUTE
CORONARY SYNDROME PATIENTS TREATED WITH ACE
INHIBITORS OR ANGIOTENSIN II RECEPTOR BLOCKERS AT DR.
WAHIDIN SUDIROHUSODO HOSPITAL***

ANASTASIA FEBRYANTI NAHUMURY



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

**PERBANDINGAN NILAI SERUM KREATININ PRE DAN POST
PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION PADA PASIEN
ACUTE CORONARY SYNDROME DENGAN PEMBERIAN TERAPI
ACE-INHIBITOR ATAU ANGIOTENSIN II RESEPTOR BLOCKER 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

**ANASTASIA FEBRYANTI NAHUMURY
C165192008**

Kepada

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

TESIS

Perbandingan Nilai Serum Kreatinin Pre dan Post Percutaneous Coronary Intervention pada Pasien Acute Coronary Syndrome dengan Pemberian Terapi Ace-Inhibitor atau Angiotensin II Receptor Blocker di RSUP DR. Wahidin Sudirohusodo

ANASTASIA FEBRYANTI NAHUMURY

NIM: C165 192 008

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 4 September 2024

dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,

Dr. dr. Idar Mappangara, Sp.PD, Sp.JP (K)

NIP. 19660721 199603 1 004

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

NIP. 19630425 199003 2 003

Ketua Program Studi,

Dekan Fakultas Kedokteran,

Dr. dr. Muzakir Amir, Sp.JP (K)

NIP. 19710810 200012 1 003

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

NIP. 19660530 199603 2 001

TESIS

Perbandingan Nilai Serum Kreatinin Pre dan Post Percutaneous Coronary Intervention pada Pasien Acute Coronary Syndrome dengan Pemberian Terapi Ace-Inhibitor atau Angiotensin II Receptor Blocker di RSUP DR. Wahidin Sudirohusodo

ANASTASIA FEBRYANTI NAHUMURY

NIM: C165 192 008

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 4 September 2024

dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,



Dr. dr. Idar Mappangara, Sp.PD, Sp.JP (K)

NIP. 19660721 199603 1 004

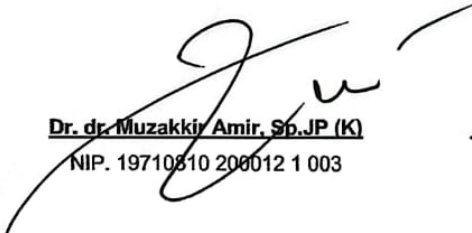


dr. Zaenab Djafar, M.Kes, Sp.PD, Sp.JP (K)

NIP. 19630425 199003 2 003

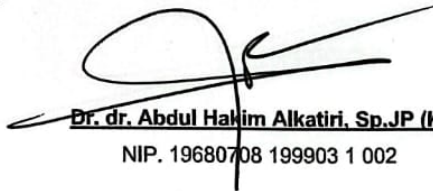
Ketua Program Studi,

Ketua Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular,



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

NIP. 19710810 200012 1 003



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 "*Perbandingan Nilai Serum Kreatinin Pre Dan Post Percutaneous Coronary Intervention Pada Pasien Acute Coronary Syndrome Dengan Pemberian Terapi ACE-Inhibitor Atau Angiotensin II Reseptor Blocker Di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo*" adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing (Dr. dr. Idar Mappangara, Sp. PD, Sp. JP (K) sebagai pembimbing utama dan dr. Zaenab Djafar, M.Kes, Sp.PD, 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, 29 November 2024



Anastasia Febryanti Nahumury
C165192008

PENETAPAN PANITIA PENGUJI

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji pada

Tanggal 04 September 2024

Panitia penguji tesis berdasarkan SK Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin
No. 4217/UN4.6.8/ KEP/2024

Ketua : Dr. dr. Idar Mappangara, M.Kes, Sp.PD, Sp.JP (K)

Anggota : dr. Zaenab Djafar, M.Kes, Sp.PD, Sp.JP (K)
Dr. dr. Khalid Saleh, Sp.PD, KKV (K)
Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, MKM

Ucapan Terima Kasih

Dengan memanjatkan puji syukur kehadirat Tuhan, 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. dr. Idar Mappangara, Sp.PD, Sp.JP (K) sebagai Pembimbing I dan dr. dr. Zaenab Djafar, M.Kes, Sp.PD, Sp.JP (K) sebagai pembimbing II serta kepada Dr. dr. Khalid Saleh, Sp.PD, KKV atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan penelitian ini, pelaksanaan sampai dengan penulisan tesis ini. 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 Armyrn, 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. Fritz 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. 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 Armyrn, 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. Fritz 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.
4. Orang tua penulis John D Nahumury dan Maria Pampang atas seluruh pengertian, perhatian, dan dukungan yang diberikan kepada penulis selama menjalani pendidikan.
5. Terhusus buat suami tercinta Andika Rante serta anak-anak terkasih Eugene Azarya Aditia Rante dan Gwen Saviora Aditia Rante atas seluruh pengertian, kasih sayang serta dukungan yang diberikan selama pendidikan.
6. 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. Zulkifli) dan Juli 2020 Infinity plus – plus (dr. Amel, dr. Novi, dr. Nela, dr. Sri, dr. Ine, dr. Fitri, dr. Irma, dr. Enos, dr. Winona) atas kebersamaan, bantuan, dan kerja samanya selama proses pendidikan.

7. 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.
8. 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.
9. Seluruh pasien yang terlibat dalam penelitian ini sehingga penelitian ini dapat berjalan sebagaimana mestinya.
10. 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,



Anastasia Febryanti Nahumury

COMPARISON OF SERUM CREATININE LEVELS PRE- AND POST-PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION IN ACUTE CORONARY SYNDROME PATIENTS TREATED WITH ANGIOTENSIN II RECEPTOR BLOCKERS OR ACE INHIBITORS

Anastasia Febryanti Nahumury, Idar Mappangara, Zaenab Djafar, Khalid Saleh, Andi Alfian Zainuddin

Abstract

Background and aim: Percutaneous Coronary Intervention (PCI) is common in Acute Coronary Syndrome (ACS) management. Iodinated radiocontrast agents used in this procedure can increase serum creatinine (SCr), a marker of renal outcomes, and induce contrast-induced nephropathy (CIN). Therefore, this study aimed to compare renal outcomes between ACE-I/ARB users and non-users following PCI in ACS patients.

Methods: A prospective cohort with 125 samples of ACS patients receiving PCI was used. Patients were categorized into two groups namely those who used ACE-I/ARB pre-PCI (n = 69), and non-users (n=52). Blood sampling SCr was taken both pre- and 48-72 hours post-PCI.

Results: The results showed that the majority of patients were male (89.2 %) and aged 45 – 59 years old. There was no significant difference in SCr levels between the users and non-users pre PCI but a significant difference was observed post PCI (0.93 ± 0.31 vs 0.81 ± 0.25 , $p=0.027$). Statistical analysis also showed a significant relationship between ACE-I/ARB therapy and the incidence of CIN ($p=0.047$).

Conclusions: ACE-I/ARB did not significantly affect delta SCr after PCI, but the incidence of CIN shows a significant value in ACE-I/ARB users. This may be related to the presence of risk factors and comorbidities in the patient. The dose given may not be optimal and may not be used long term.

Keywords: Percutaneous Coronary Intervention, Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, serum creatinine, Angiotensin II type 2 Receptor Blocker.

PERBANDINGAN NILAI SERUM KREATININ PRE DAN POST PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION PADA PASIEN ACUTE CORONARY SYNDROME DENGAN PEMBERIAN TERAPI ACE-INHIBITOR ATAU ANGIOTENSIN II RESEPTOR BLOCKER DI RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO

Anastasia Febryanti Nahumury, Idar Mappangara, Zaenab Djafar, Khalid Saleh, Andi Alfian Zainuddin

Abstrak

Latar Belakang: Percutaneous Coronary Intervention (PCI) umum dilakukan dalam penatalaksanaan Sindrom Koroner Akut (SKA). Agen radiokontras beryodium yang digunakan dalam prosedur ini dapat meningkatkan kadar serum kreatinin (SCr), yaitu salah satu penanda dari fungsi ginjal, dan hal ini dapat menginduksi terjadinya contrast induced nephropathy (CIN). Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk membandingkan hasil keluaran fungsi ginjal antara pengguna obat ACE-I/ARB dan non-pengguna yang dilakukan PCI pada pasien SKA.

Metode: Penelitian kohort prospektif ini melibatkan 125 sampel pasien SKA yang dilakukan PCI. Pasien dikategorikan menjadi dua kelompok yaitu mereka yang mendapat obat ACE-I/ARB sebelum PCI ($n = 69$), dan yang tidak mendapat obat ACE-I/ARB ($n=52$). Pengambilan sampel darah SCr diambil sebelum dan 48-72 jam sesudah PCI.

Hasil: Hasil penelitian menunjukkan mayoritas pasien berjenis kelamin laki-laki (89,2 %) dan berusia 45 – 59 tahun. Tidak ada perbedaan yang signifikan dalam tingkat SCr antara yang mendapat obat ACE-I/ARB sebelum PCI dan yang tidak mendapat obat ACE-I/ARB, tetapi ada perbedaan yang signifikan diamati sesudah PCI (0.93 ± 0.31 vs 0.81 ± 0.25 , $p=0,027$). Analisis statistik juga menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara terapi ACE-I/ARB dengan kejadian CIN ($p=0,047$).

Kesimpulan: ACE-I/ARB tidak mempengaruhi delta SCr sesudah PCI secara signifikan tetapi angka kejadian CIN menunjukkan nilai yang signifikan pada pengguna ACE-I/ARB. Hal ini mungkin berhubungan dengan adanya faktor risiko dan penyakit penyerta pada pasien. Dosis yang diberikan mungkin tidak maksimal dan tidak digunakan dalam jangka panjang.

Kata Kunci: Percutaneous Coronary Intervention, Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, serum kreatinin, Angiotensin II type 2 Receptor Blocker.

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR ISTILAH	xv
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Hipotesis Penelitian	3
1.5 Manfaat Penelitian	4
BAB 2. ISI TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Acute Coronary Syndrome (Sindrom Koroner Akut)	5
2.2 Intervensi Koroner Perkutan	15
2.3 Media Kontras Pada Intervensi	16
2.4 Obat Renin Angiotensin Aldosterol Sistem	17
2.5 Kreatinin	21
2.6 Penyakit Ginjal	22
2.7 Hipertensi	23
2.8 Diabetes Melitus Tipe 2	23
BAB 3. KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP	25
3.1 Kerangka Teori	25
3.2 Kerangka Konsep	26
BAB 4. METODE PENELITIAN	26
4.1 Rencana Penelitian	27
4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian	27
4.3 Populasi Penelitian	27
4.4 Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	27
4.5 Perkiraan Jumlah Sampel	28

4.6 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	28
4.7 Cara Kerja	29
4.8 Definisi Operasional	30
4.9 Alur Penelitian	33
4.10 Metode Analisis	34
4.11 Izin Penelitian dan Ethical Clearance	34
BAB 5 HASIL PENELITIAN	36
5.1 Karakteristik Penelitian	36
5.2 Analisis Bivariat Karakteristik Sampel	36
5.3 Perbedaan Kadar Kreatinin Pasien Pre dan Post PCI	40
5.4 Perbedaan Selisih Serum Kreatinin Pasien	38
5.5 Hubungan Riwayat Pengobatan ACE-I/ARB Terhadap Kejadian CIN	39
BAB 6. PEMBAHASAN	45
BAB 7. KESIMPULAN DAN SARAN	48
DAFTAR PUSTAKA	49

DAFTAR TABEL

- Tabel 1.** Perbandingan Karakteristik Responden Pasien Acute Coronary Syndrome Post PCI berdasarkan terapi ACE-I/ARB 39
- Tabel 2.** Hasil Analisis Uji Statistik Nilai Serum Kreatinin Pre dan Post PCI Berdasarkan Pengobatan ACE-I/ARB 41
- Tabel 3.** Perbedaan Selisih Serum Kreatinin Pasien Acute Coronary Syndrome Pre dan Post PCI berdasarkan Terapi ACE-I/ARB 42
- Tabel 4.** Hubungan riwayat pengobatan ACE-I/ARB terhadap kejadian CIN 43

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Mekanisme patofisiologi acute coronary syndrome	10
Gambar 2. Sistem triase awal, penatalaksanaan dan investigasi pasien ACS menurut pedoman ESC	12
Gambar 3. Patofisiologi AKI pada pasien ACS.	13
Gambar 4. Patogenesis acute kidney injury pada infark miokard akut.....	14
Gambar 5. Prosedur PCI	15
Gambar 6. Komplikasi coronary angiography dan percutaneous coronary intervention	16
Gambar 7. Pengaruh RAAS pada ginjal	18
Gambar 8. Effects of ACE-I/ARB dan media kontras pada ginjal	20
Gambar 9. Peran sentral kreatinin	22
Gambar 10. Box Plot perbedaan nilai kreatinin berdasarkan pengobatan ACE-I/ARB sebelum dan setelah PCI	42
Gambar 11. Diagram perbandingan proporsi pengobatan ACEI/ARB terhadap kejadian CIN	44

DAFTAR ISTILAH

ISTILAH/LAMBANG/SINGKATAN	ARTI DAN PENJELASAN
ACE- I	ACE Inhibitor
ACS	Acute Coronary Syndrome
AHA	American Heart Association
AKI	Acute Kidney Injury
ARB	Angiotensin II Receptor Blocker
CABG	Coronary Artery Bypass Graft
CAG	Coronary Angiography
CIN	Contrast Induced Nephropathy
DM	Diabetes mellitus
EKG	Elektrokardiogram
ESC	European Society of Cardiology
IHD	Ischemic Heart Disease
IL	Interleukin
IM	Infark Miokard
NO	Nitric Oxide
NSTEMI	Non-ST-Elevation Myocardial Infarction
PCI	Percutaneous Coronary Intervention
PPCI Intervention	Primary Percutaneous Coronary
ROS	Reactive Oxygen Species
SCr	Serum Creatinin
SKA	Sindrom Koroner Akut
STEMI	ST-Elevation Myocardial Infarction

TNF

Tumor Necrosis Factor

TTGO

Tes Toleransi Glukosa

TCFA

Thin-Capped Fibroatheroma

PERBANDINGAN NILAI SERUM KREATININ PRE DAN POST PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION PADA PASIEN ACUTE CORONARY SYNDROME DENGAN PEMBERIAN TERAPI ACE-INHIBITOR ATAU ANGIOTENSIN II RESEPTOR BLOCKER DI RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO

A. Nahumury, I. Mappangara, Z. Djafar, K. Saleh, A. A. Zainuddin
Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular, Fakultas Kedokteran, Universitas
Hasanuddin, Makassar, Indonesia

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sekitar sepertiga dari seluruh kematian di dunia disebabkan oleh penyakit kardiovaskular, dimana 7,5 juta diantaranya diperkirakan disebabkan oleh *ischemic heart disease* (IHD). Kematian terkait penyakit jantung yang paling umum terjadi pada *Acute Coronary Syndrome* (ACS) dan yang menyebabkan 1,8 juta kematian per tahun. Angka kejadian IHD maupun secara khusus ACS meningkat seiring bertambahnya usia, meskipun diperkirakan laki-laki 7-10 tahun lebih muda dibandingkan perempuan.(Bueno, 2018)

Pasien yang memiliki riwayat Infark Miokard (MI) memiliki setidaknya lima hingga enam kali lipat angka kematian tahunan dibandingkan dengan individu yang tidak memiliki penyakit jantung koroner. Tingkat rawat inap yang disesuaikan dengan usia karena MI adalah 215/100.000 orang antara tahun 1979 dan 1981, meningkat hingga tahun 1987 kemudian mulai menurun dari tahun 1996 dan seterusnya hingga mencapai 242/100.000 orang di 2005.(Ralapanawa & Sivakanesan, 2021). Pada tahun 2019, sekitar 5,8 juta kasus baru penyakit jantung iskemik dilaporkan di 57 negara anggota ESC dengan tingkat perkiraan 293.3 kejadian per 100.000 orang berdasarkan usia.(Byrne et al., 2023)

Salah satu terapi dalam penanganan pasien penyakit penyakit jantung koroner yang mengalami *Acute Coronary Syndrome* yaitu dilakukannya tindakan revaskularisasi (intervensi koroner) baik secara Primary Percutaneous Coronary Intervention (PPCI) maupun Invasive Strategy.(Byrne et al., 2023)(Bhatt et al., 2022)

Tindakan intervensi koroner ini menggunakan agen radiokontras beryodium yang dapat menyebabkan *acute kidney injury* (AKI). AKI yang diinduksi kontras atau yang sering disebut *contrast induced nephropathy* (CIN) didefinisikan sebagai setiap kasus AKI yang terjadi 48-72 jam setelah injeksi media kontras intravaskular yang tidak dapat dikaitkan dengan penyebab lain.(Ari et al., 2016) CIN adalah penyebab utama gagal ginjal onset baru pada pasien rawat inap, dan peningkatan lama rawat inap dan mortalitas di rumah sakit berhubungan langsung dengan tingkat keparahan nefropati yang diinduksi kontras. Tingkat AKI yang dilaporkan setelah kateterisasi koroner berkisar antara 1% dan 25%.(Ari et al., 2016)

Angiotensin converting enzyme (ACE) *inhibitor* dan *Angiotensin Receptor Blocker* (ARB) sebagai salah satu obat lini pertama pengobatan gangguan pada sistem kardiovaskular.(Williams et al., 2018)(McDonagh et al., 2021) Selain itu obat ini juga mempunyai fungsi sebagai *renoprotector*, yaitu berfungsi melindungi ginjal sehingga sekarang menjadi salah satu golongan obat antihipertensi yang paling sering digunakan.(Izuhara et al., 2005) Pada penelitian Suissa dkk menemukan bahwa ACEI bersifat renoprotektif pada tahap awal terapi, tetapi efek ini dapat dibalik dengan penggunaan ACEI jangka panjang.(Hsu et al., 2014) Pada penelitian Ahmed dkk, menemukan bahwa GFR membaik dari 16,3 menjadi 26,6 mL/min/1,73 m² dalam jangka waktu 12 bulan setelah terapi ACEI/ARB.(Izuhara et al., 2005) Pada penelitian Kaser dkk pada tahun 2003 memberikan bukti bahwa pemberian terapi RAAS Inhibitor (ACEI) memberikan efek renoproteksi jangka pendek setelah penggunaan 8 minggu yang memberikan perubahan tekanan darah sistemik dibandingkan dibandingkan dosis ACEI pada pasien dengan diabetes tipe 2 serta nefropati.

Dari latar belakang yang dikemukakan di atas, penulis tertarik untuk meneliti apakah ada pengaruh pemberian obat *Angiotensin converting enzyme* (ACE) *inhibitor* dan *Angiotensin Receptor Blocker* (ARB) terhadap serum kreatinin pada pasien *Acute coronary syndrome* setelah tindakan intervensi koroner.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dari penelitian ialah bagaimana perbandingan kadar kreatinin pre dan post PCI penderita *acute coronary syndrome* yang mendapat terapi *ace-inhibitor* atau *angiotensin II reseptor bloker*.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Untuk menilai kadar serum kreatinin penderita Acute Coronary Syndrome yang terpapar kontras.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Untuk membandingkan kadar serum kreatinin Pre dan Post PCI Berdasarkan Pengobatan ACE-I/ARB
2. Perbedaan Selisih Serum Kreatinin Pasien Acute Coronary Syndrome Pre dan Post PCI berdasarkan Terapi ACE-I/ARB
3. Untuk melihat apakah ada hubungan pengobatan ACE-I/ARB terhadap kejadian CIN

1.4 Hipotesis Penelitian

Ho: Ada hubungan perubahan nilai serum kreatinin pada pemberian terapi *ACE-inhibitor* atau *Angiotensin II reseptor bloker* pada penderita *Acute Coronary Syndrome* post tindakan intervensi koroner

Ha : Tidak ada hubungan perubahan nilai serum kreatinin pada pemberian terapi *ACE-inhibitor* atau *Angiotensin II reseptor bloker* pada penderita *Acute Coronary Syndrome* post tindakan coronary intervention.

1.5 Manfaat Penelitian

Ilmiah :

Mengetahui perbandingan kadar kreatinin pre dan post PCI pada penderita ACS yang mendapat terapi *ACE inhibitor* atau *Angiotensin II Receptor Blocker*.

Aplikatif :

Terapi Obat *ACE inhibitor* atau *Angiotensin II Receptor Blocker* digunakan sebagai renal protective terhadap kadar kreatinin setelah tindakan Intervensi Koroner pada pasien *Acute Coronary Syndrome* untuk mencegah terjadinya kejadian *Contrast Induced Nefropathy* (CIN)

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Acute Coronary Syndrome (Sindrom Koroner Akut)

2.1.1 Definisi dan klasifikasi acute coronary syndrome (sindrom koroner akut)

Diagnosis sindrom koroner akut (SKA) bergantung pada gambaran klinis, temuan EKG, dan bukti biokimia dari cedera miokard. SKA merupakan sekumpulan gejala yang diakibatkan oleh adanya penurunan aliran darah yang memadai yang sering disebabkan oleh rupture (pecah) dari plak aterosklerotik dalam arteri koroner.(Byrne et al., 2023)(Tubaro et al., 2021) Cedera miokard harus digunakan ketika ada bukti peningkatan nilai troponin jantung (cTn) dengan setidaknya 1 nilai di atas persentil ke-99 batas referensi atas. Istilah ini juga disertai dengan gejala iskemia miokard, perubahan EKG iskemik yang baru, gelombang q patologis, bukti pencitraan hilangnya miokardium yang *viable* atau kelainan gerakan dinding regional yang abnormal yang konsisten dengan penyebab iskemik, identifikasi trombus koroner dengan angiografi atau otopsi (bukan untuk infark miokard tipe 2 atau 3).(Tubaro et al., 2021)(Thygesen et al., 2018)

Setiap tahun, lebih dari 7 juta orang di seluruh dunia didiagnosis SKA, dan lebih dari 1 juta pasien dirawat di rumah sakit di Amerika Serikat.(Bhatt et al., 2022) Terdapat kurang dari 2.2 juta kematian pada perempuan dan lebih dari 1.9 juta kematian pada laki-laki pada tahun terakhir dari data yang tersedia di negara ESC.(Byrne et al., 2023)

Rasa tidak nyaman di dada saat istirahat adalah gejala SKA yang paling umum dan mempengaruhi sekitar 79% pria dan 74% wanita yang mengalami SKA, meskipun sekitar 40% pria dan 48% wanita hadir dengan gejala nonspesifik, seperti dispnea, baik di isolasi atau, lebih umum, dalam kombinasi dengan nyeri dada. Untuk pasien dengan kemungkinan SKA, elektrokardiografi harus dilakukan segera (dalam waktu 10 menit setelah presentasi) dan dapat membedakan antara SKA dengan elevasi

segmen ST dan SKA tanpa elevasi segmen ST. (NSTEMI-ACS).(Byrne et al., 2023)(Bhatt et al., 2022)

Klasifikasi Sindrome Koroner Akut berdasarkan elektrokardiografi terdiri dari dua kelompok

1. Pasien dengan ST Elevasi disertai gejala nyeri dada akut dan persisten (>20 menit). Hal ini biasanya menunjukkan adanya oklus koroner akut yang total maupun subtotal.(Collet et al., 2021) Diagnosis Infark Miokard Akut didasarkan pada adanya bukti cedera miokard dengan adanya nekrosis, yang disertai dengan peningkatan enzim jantung setidaknya satu nilai di atas presentil ke-99.(Byrne et al., 2023)(Tubaro et al., 2021) Pedoman merekomendasikan konsentrasi diukur menggunakan uji sensitivitas tinggi. Ketepatan yang lebih tinggi dan batas deteksi yang lebih rendah yang diberikan oleh tes ini telah memfasilitasi pengembangan jalur yang dapat mengesampingkan infark miokard pada tahap awal, yang sebagian besar telah menunjukkan besarnya manfaat dalam akurasi diagnostik. Secara praktis, penerapan pendekatan ini memerlukan investasi infrastruktur untuk memberikan hasil troponin jantung yang akurat dan tepat waktu pada platform sensitivitas tinggi yang tidak selalu tersedia.(Chapman et al., 2019) Gejalanya biasanya konsisten dengan adanya iskemik pada miokard seperti nyeri dada yang menjalar ke leher, rahang bawah atau lengan kiri tapi ada beberapa pasien juga yang menunjukkan gejala yang tidak spesifik seperti sesak nafas, mual/muntah, lemas, berdebar – debar atau pingsan.(Ibanez et al., 2018) Manajemen pada pasien ini yaitu pemberian antiplatelet, antikoagulan dan dilakukan Intervensi Koroner Perkutaneous Primer atau tindakan fibrinolitik jika Intervensi Koroner Perkutaneous Primer belum dapat dilakukan dalam 120 menit.(Byrne et al., 2023)(Bhatt et al., 2022)

2. Pasien tanpa persisten ST Elevasi disertai gejala rasa tidak nyaman di dada. Pada pasien ini tidak terdapat akut injuri maupun nekrosis tapi disebabkan oleh oklusi parsial atau intermiten arteri.(Bhatt et al., 2022)

2.1.2 Patofisiologi acute coronary syndrome

Ada beberapa mekanisme terjadinya ACS yang berbeda pada setiap individu. Sebagian besar terjadi karena adanya rupture plak dan sekitar 33% ACS disebabkan oleh erosi plak, yang mengindikasikan potensi peningkatan prevalensi. Studi oleh

Sugiyama et al., pada 51 pasien ACS yang menjalani OCT tiga pembuluh darah menunjukkan bahwa pasien dengan erosi plak memiliki lebih sedikit plak yang non kulprit dan tingkat ketidakstabilan yang lebih rendah dibandingkan dengan mereka yang mengalami ruptur plak, sehingga hal ini menunjukkan adanya perbedaan mekanisme dasar erosi dan ruptur plak.(Widimsky et al., 2019)

1. **Rupur plak.** Ruptur plak terjadi karena adanya plak yang rentan yang pada masa lampau diyakini sebagai penyebab atas sebagian besar infark miokard yang fatal. Jenis plak ini dikenal sebagai *thin-capped fibroatheroma* (TCFA). Ruptur plak terjadi ketika *fibrous cap* yang menutupi inti nekrotik yang kaya lipid pecah atau retak sehingga darah yang mengandung protein pembekuan potensial bersentuhan dengan zat prokoagulan (seperti faktor jaringan) dalam inti lipid, yang akan memicu terjadinya pla trombosis. Sejumlah besar penelitian menunjukkan bahwa pecahnya TCFA berhubungan dengan peningkatan kerusakan dan penurunan sintesis kolagen interstitial yang membentuk *fibrous cap* sehingga mengakibatkan gangguan kemampuan untuk memperbaiki *fibrous cap* yang melindungi plak. Ketika dirangsang oleh peradangan dan cedera lainnya, makrofag dalam plak meningkatkan ekspresi metaloproteinase (MMP) dan protease lain yang dapat menurunkan kolagen interstitial.(Yuan et al., 2023)

Trombosis koroner akibat pecahnya plak dapat diklasifikasikan dengan atau tanpa peradangan sistemik. Pada ruptur plak dengan peradangan sistemik terjadi peningkatan *C-reactive protein* (CRP) yang menandakan adanya mekanisme inflamasi secara luas sehingga menambah kerapuhan dari *fibrous cap*. Ketika makrofag diaktifkan, mereka menghasilkan enzim yang mendegradasi komponen matriks plak, seperti MMP dan cathepsin. Imunitas adaptif juga terlibat dalam ketidakstabilan plak koroner. Jumlah sel T CD34+ proinflamasi meningkat pada pasien ACS, sedangkan jumlah sel T helper 17 (Th17) dan sel T regulator CD4+CD25+ (Treg) menurun. Th17 yang menurun membuat plak cenderung menjadi tidak stabil ketika Th17 karena Th17 bertugas mendorong pembentukan kolagen tebal, yang selanjutnya dapat meningkatkan stabilitas plak, Treg menjaga homeostatis imun melalui imunosupresi, dengan melepaskan faktor anti inflamasi seperti interleukin (IL) -10 dan transforming growth factor β 1 (TGF- β 1).(Yuan et al., 2023)

Pada ruptur plak tanpa peradangan sistemik dapat disebabkan oleh gangguan mood ekstrim, aktivitas fisik yang intens, dan tekanan mekanis abnormal pada dinding arteri. Hal ini terjadi karena stres psikologis mungkin berhubungan dengan aktivasi sistem saraf simpatis dan pelepasan katekolamin, karena hal ini meningkatkan denyut jantung, tekanan darah, dan penyempitan arteri koroner memicu destabilisasi plak yang menyebabkan pecahnya plak dan aktivasi trombosit.(Yuan et al., 2023)

Penelitian terbaru terhadap 5.869 kasus kematian jantung mendadak yang dikonfirmasi melalui otopsi menemukan bahwa hanya kurang dari 24% yang memiliki bukti ruptur plak akut, sementara 97% pasien kematian jantung mendadak mengalami hipertrofi miokard dan/atau fibrosis miokard.(Holmström et al., 2022) Hal ini menunjukkan bahwa hubungan antara hipertrofi jantung, fibrosis, dan iskemia akut yang sudah ada sebelumnya mungkin memainkan peran yang lebih penting dalam patogenesis kematian jantung mendadak dibandingkan dengan ruptur plak saja.(Holmström et al., 2022)

2. **Erosi plak.** Erosi plak menyebabkan sekitar sepertiga dari angka kejadian ACS, dan sebagian besar merupakan NSTEMI. Erosi plak lebih sering terjadi pada wanita, pasien yang lebih muda, dan mereka yang memiliki prevalensi faktor risiko kardiovaskular tradisional yang lebih rendah. Pasien dengan erosi mungkin memiliki trombus non oklusif atau trombus oklusif yang mudah mengalami emboli di bagian distal karena gangguan integritas arteri yang lebih sedikit dan lumen yang lebih besar.(Yuan et al., 2023)

Ada beberapa faktor yang dapat menyebabkan erosi plak yaitu terjadinya disfungsi endotel, inflamasi, dan aktivasi trombosit. Disfungsi endotel, ditandai dengan gangguan bioavailabilitas oksida nitrat dan peningkatan ekspresi molekul adhesi, menyebabkan keadaan protrombotik. Proses inflamasi pada erosi plak kurang dominan, inflamasi didorong oleh infiltrasi sel imun dan aktivasi sel endotel, selanjutnya berkontribusi terhadap ketidakstabilan plak. Pasien dengan hipertensi, hiperlipidemia, dan diabetes meningkatkan resiko disfungsi endotel dan inflamasi. sehingga meningkatkan risiko erosi plak. Patofisiologi yang mendasari terjadinya erosi plak yaitu adanya gangguan aliran lokal mengganggu *endothelial shear stress* (ESS), aktivasi

imun bawaan tingkat rendah pada sel endotel (melalui aktivasi Toll-like receptor 2), dan deskuamasi atau apoptosis sel endotel (sebagian dimediasi oleh Toll-like receptor 2, matriks metalloproteinase 2, limfosit T CD8+, dan jalur mieloperoksidase) merupakan mekanisme yang pertama. Pada mekanisme kedua, sel-sel endotel yang teraktivasi menghasilkan kemokin, seperti interleukin-8, yang merekrut leukosit dan mendorong terciptanya *neutrophil extracellular traps* (NET) yang pada gilirannya memperburuk kerusakan endotel dan menyebabkan pembentukan trombus lokal.(Theofilis et al., 2023)

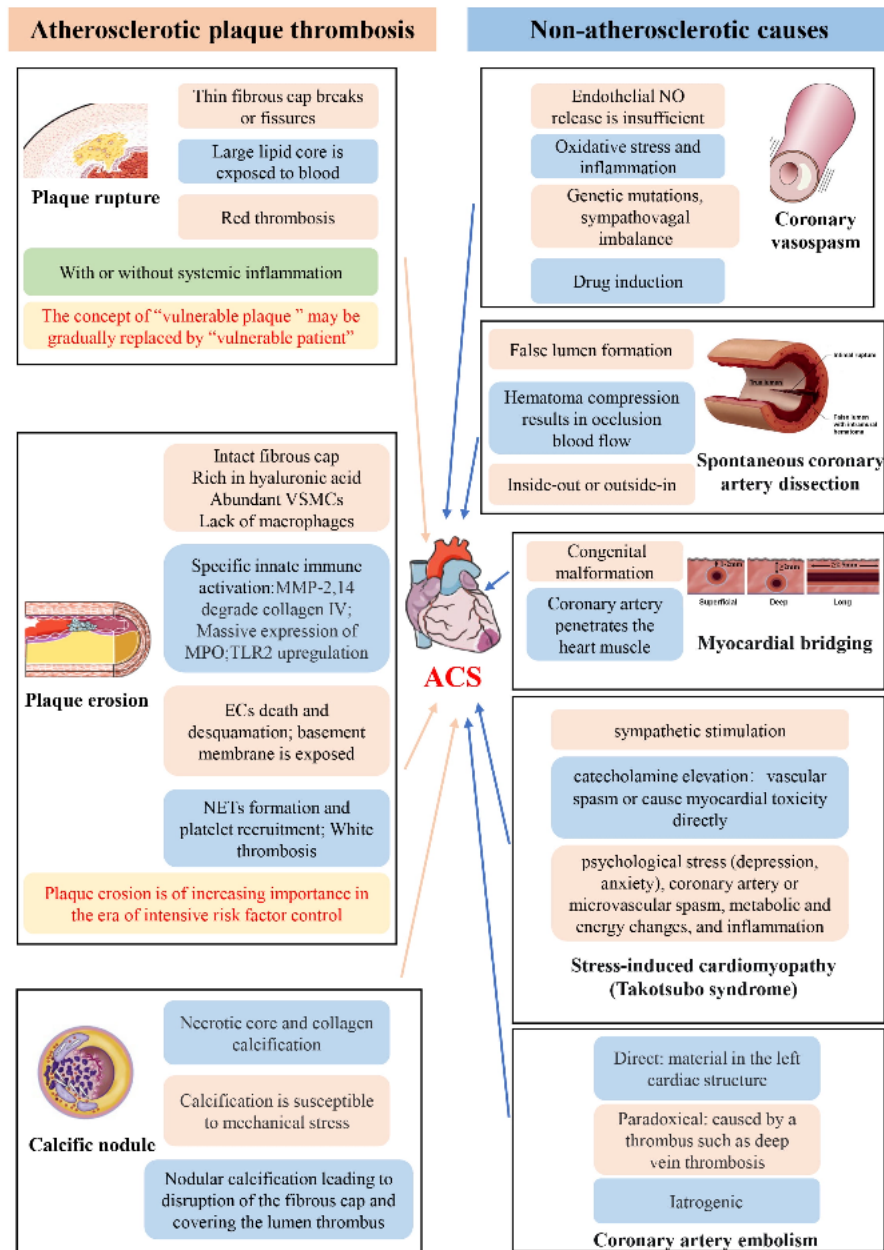
Plak yang erosi memiliki *fibrous cap* yang utuh dan molekul *extracellular matrix* (ECM) dengan konsentrasi tinggi.(Crea et al., 2022) Misalnya kandungan proteoglikan dan glikosaminoglikan meningkat, terutama asam hialuronat. CD44, reseptor permukaan sel asam hialuronat, secara signifikan terlokalisasi pada plak yang erosi. VSMC banyak terdapat pada plak yang erosi, leukosit seperti makrofag kurang teragregasi, dan lipid yang kurang. Berbeda dengan “trombus merah” yang kaya akan fibrin dan sel darah merah pada ruptur plak, trombus pada erosi plak adalah “trombus putih” yang kaya akan trombosit.(Yuan et al., 2023)

3. **Nodul kalsifikasi.** Nodul yang terkalsifikasi bertanggung jawab atas 5,3% ACS. Nodul kalsifikasi merupakan suatu pada struktur kalsifikasi terpisah dalam arteri koroner yang dapat menyebabkan penyempitan lumen dan gangguan aliran darah koroner yang menyebabkan iskemia miokard dan berkembangnya angina tidak stabil atau infark miokard.(Theofilis et al., 2023)

Nodul terkalsifikasi memiliki morfologi plak yang unik, ditandai dengan kalsifikasi nodular yang menyebabkan terganggunya *fibrous cap* dan trombus yang menutupi lumen. Destruksi *fibrous cap* dan trombosis disebabkan oleh fragmentasi kalsifikasi inti nekrotik, yang dikelilingi oleh kalsifikasi keras yang kaya kolagen di arteri koroner yang rentan terhadap tekanan mekanis. Kalsifikasi inti nekrotik ini akan pecah menjadi sejumlah besar fragmen, yang merusak kapiler dan menyebabkan perdarahan intraplak.(Yuan et al., 2023)

4. **Penyebab non atherosklerosis.** Penyebab lain yang dapat menyebabkan ACS yaitu *coronary vasospasm*, *spontaneous artery dissection*, *myocardial*

bridging, stress induced cardiomyopathy, coronary artery embolism.(Yuan et al., 2023)



Gambar 1. Mekanisme patofisiologi *acute coronary syndrome* meliputi adanya rupture plak, erosi plak, nodul kalsifikasi atau penyebab non aterosklerosis

Sumber : Yuan, D., Chu, J., Qian, J., Lin, H., Zhu, G., Chen, F et al., (2023). New Concepts on the Pathophysiology of Acute Coronary Syndrome. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, 24(4), 112. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2404112>

2.1.3 Manajemen acute coronary syndrome

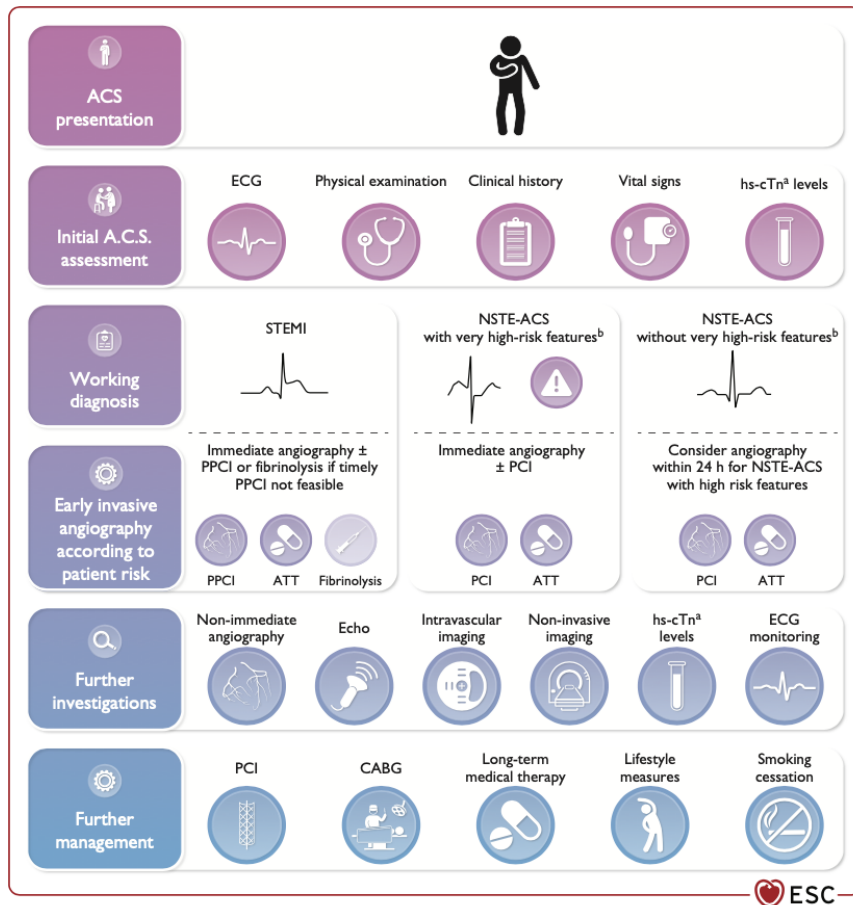
Manajemen pada pasien ini yaitu pemberian antiplatelet, antikoagulan dan dilakukan invasive strategi.(Byrne et al., 2023)(A. Singh et al., 2022) Terapi suportif lainnya dapat diberikan obat statin, ACE-Inhibitor atau Angiotensin Receptor Blocker, beta blocker jika tidak ada kontraindikasi dan pencahar.(PERKI, 2016)

Manajemen awal untuk semua pasien ACS termasuk aspirin (300 mg) dan bolus heparin dan infus heparin intravena (IV) jika tidak ada kontraindikasi untuk hal yang sama. Terapi antiplatelet dengan ticagrelor atau clopidogrel juga dianjurkan. Pilihannya tergantung pada preferensi ahli jantung setempat. Ticagrelor tidak diberikan kepada pasien yang menerima trombolisis. Tindakan suportif seperti pengendalian nyeri dengan morfin/fentanil dan oksigen jika terjadi hipoksia disediakan sesuai kebutuhan. Nitrogliserin sublingual atau infus dapat digunakan untuk menghilangkan rasa sakit juga. Dalam kasus iskemia dinding inferior, nitrogliserin dapat menyebabkan hipotensi berat dan harus digunakan dengan sangat hati-hati. Pemantauan jantung terus menerus untuk aritmia diperlukan. Perawatan lebih lanjut dari ACS tergantung pada apakah itu STEMI / NSTEMI atau angina tidak stabil.(A. Singh et al., 2022)

The American Heart Association (AHA) dan *European Society of Cardiology* merekomendasikan kateterisasi darurat dan intervensi perkutan (PCI) untuk STEMI dengan waktu mulai dari pintu ke prosedur kurang dari 90 menit. Trombolitik (tenekteplase atau trombolitik lainnya) direkomendasikan jika tidak ada PCI dan pasien tidak dapat dipindahkan ke lab kateterisasi dalam waktu kurang dari 120 menit.(Byrne et al., 2023)(Lawton et al., 2022) Pedoman AHA menentukan waktu *door to needle* (TNK/trombolitik lainnya) kurang dari 30 menit.(A. Singh et al., 2022) Berbagai penelitian telah mengemukakan bahwa terapi *percutaneous coronary intervention* (PCI) pada pasien *ST Elevation Myocardial Infarction* terbukti mengurangi kematian sebesar 40% dan berhasil mengurangi gejala angina.(Kerneis et al., 2019)

NSTEMI/UAP pengobatan awal dengan aspirin, dan heparin. Jika pasien terus merasakan nyeri dada maka *emergent catheterization* dianjurkan. Jika gejala dikendalikan secara efektif, maka keputusan dapat dibuat untuk waktu kateterisasi dan teknik evaluasi lainnya termasuk studi perfusi miokard dari kasus ke kasus

tergantung pada komorbiditas pasien tersebut.(A. Singh et al., 2022)(Smith et al., 2015). Sistem triase awal, penatalaksanaan dan investigasi pasien ACS menurut pedoman ESC dapat kita lihat di gambar 2. (Byrne et al., 2023)

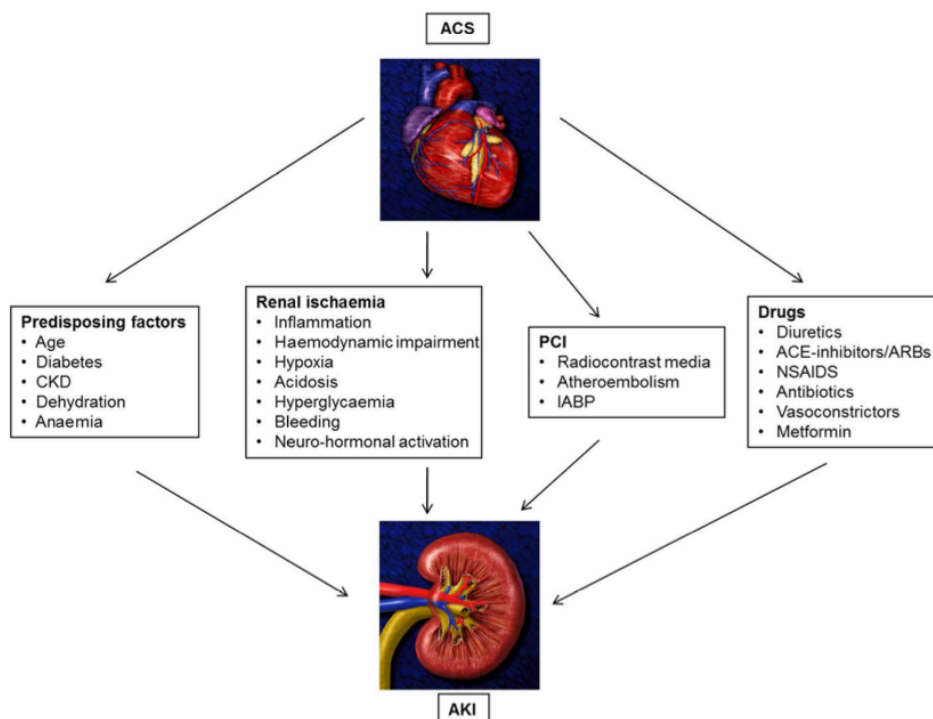


Gambar 2. Sistem triase awal, penatalaksanaan dan investigasi pasien ACS menurut pedoman ESC. ACS, acute coronary syndrome; ATT, antithrombotic therapy; CABG, coronary artery bypass grafting; ECG, electrocardiogram; hs-cTn, high-sensitivity cardiac troponin; NSTE-ACS, non-ST-elevation acute coronary syndrome; PPCI, primary percutaneous coronary intervention; STEMI, ST elevation myocardial infarction.

Sumber : Byrne, R. A., Rossello, X., Coughlan, J. J., Barbato, E., Berry, C., Chieffo, A et al., (2023). 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *European Heart Journal*, 44(38), 3720–3826. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191>

Pada pasien ACS dapat terjadi komplikasi Acute Kidney Injury (AKI) yang memiliki penyebab multifaktorial, yang dapat dipicu oleh disfungsi ginjal yang mendasarinya, maupun berbagai faktor yang dapat berkontribusi (gambar 3). Pada

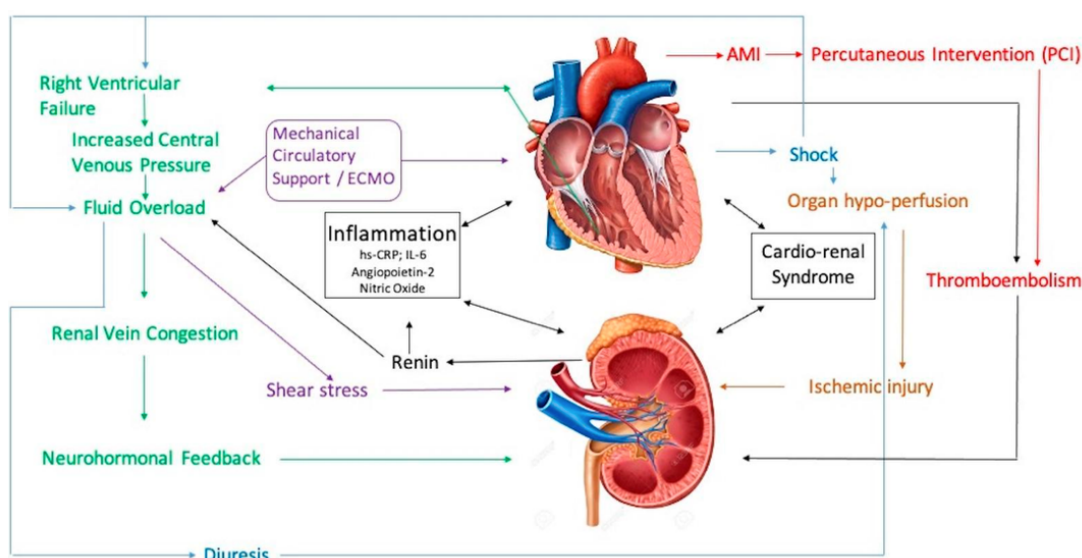
ACS dapat terjadi perubahan hemodinamik pada sistemik maupun ginjal akibat adanya gangguan curah jantung dan peningkatan kongesti vena yang menyebabkan penurunan laju filtrasi glomerulus (GFR). (S. Singh et al., 2021) Selain itu, ketidakseimbangan faktor vasodilatasi dan vasokonstriksi endogen tampaknya terlibat, karena pasien dengan ACS ditandai dengan aktivasi progresif beberapa sistem neurohormonal yang memberikan efek besar pada perfusi dan fungsi ginjal. Penggunaan obat – obatan, kontras dan IABP yang tidak ditempatkan dengan benar maupun perdarahan pada ACS juga berkontribusi terhadap perkembangan AKI. Peningkatan aktivasi imunologi, peningkatan stres oksidatif, aktivasi simpatis, faktor metabolik, termasuk asidosis dan hiperglikemia akut juga diduga menjadi salah satu penyebab potensial kerusakan ginjal lebih lanjut. (Marenzi et al., 2015)



Gambar 3. Patofisiologi AKI pada pasien ACS; ACS, acute coronary syndrome; AKI, acute kidney injury; ARBs, angiotensin receptor blockers; CKD, chronic kidney disease; IABP, intra-aortic balloon pump; PCI, percutaneous coronary intervention; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Sumber : Marenzi, G., Cosentino, N., & Bartorelli, A. L. (2015). Acute kidney injury in patients with acute coronary syndromes. *Heart*, 101(22), 1778–1785. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-307773>

Selain karena faktor hemodinamik, Acute Kidney Injury (AKI) pada ACS terutama infark miokard akut terjadi karena adanya faktor – faktor inflamasi seperti hs-CRP, IL-6 dan *Angiotensin-2* dan *nitric oxide* yang juga memiliki peranan dalam menurunkan fungsi ginjal.(S. Singh et al., 2021) Faktor – faktor inflamasi lainnya seperti IL-10, ET-1, IL-1 β , TnI, RvD1 dan LxA4 juga dianggap mewakili mediator yang mungkin terkait dengan AKI pada ACS. (Ortega-Hernández et al., 2017) Pada infark miokard kanan juga dapat meningkatkan tekanan vena central yang mengakibatkan overload cairan sehingga terjadi kongesti pada vena renal yang merangsang neurohormonal feedback berakibat penurunan fungsi ginjal.(S. Singh et al., 2021). Adanya gejala akibat penurunan fungsi ginjal yang diakibatkan oleh ACS dimasukan dalam kriteria cardiorenal syndrome type I.

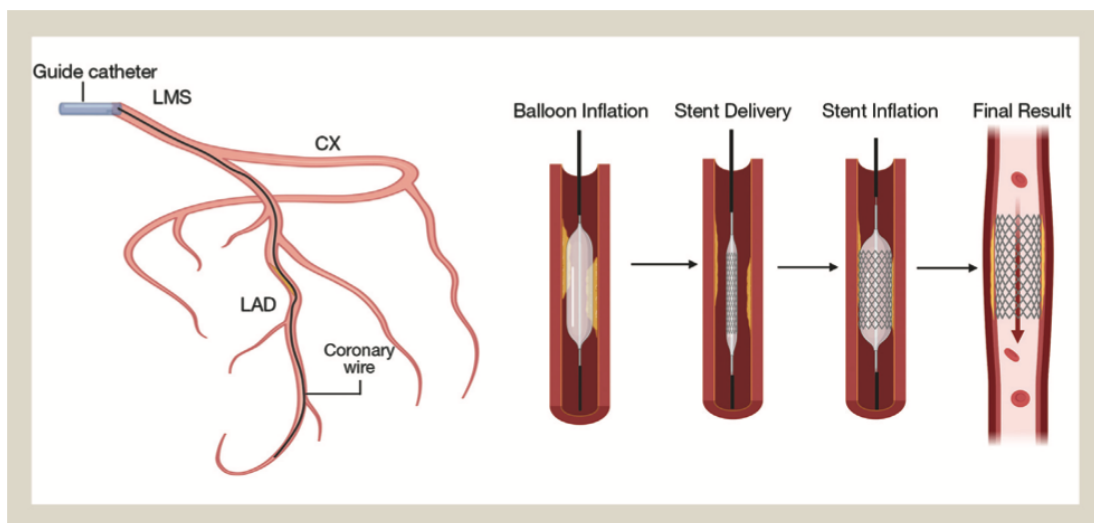


Gambar 4. Patogenesis *acute kidney injury* pada infark miokard akut

Sumber : Singh, S., Kanwar, A., Sundaragiri, P. R., Cheungpasitporn, W., Truesdell, A. G., Rab, S. T., Singh, M et al., (2021). Acute Kidney Injury in Cardiogenic Shock: An Updated Narrative Review. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, 8(8), 88. <https://doi.org/10.3390/jcdd8080088>

2.2 Intervensi Koroner Perkutan

Percutaneous Coronary Intervention (PCI) atau Intervensi koroner perkutan adalah manajemen penyakit jantung koroner baik *chronic coronary syndrome* maupun *acute coronary syndrome* dengan cara prosedur membuka kembali arteri koroner yang tersumbat untuk meningkatkan perfusi miokard tanpa harus melakukan operasi bypass arteri koroner. Tujuan dari teknologi untuk meningkatkan perfusi miokard dan prognosis pada ACS, khususnya dalam penanganan *ST Elevation Myocardial Infarction (STEMI)*. Tindakan ini dilakukan melalui selubung intra-arteri kecil. Prosedur PCI dengan bantuan pencitraan sinar-X, kawat pemandu angioplasti (diameter 0,014 inci) melalui kateter pemandu dimajukan dan diarahkan melintasi stenosis. Balon kecil kemudian dapat dimasukkan ke dalam kawat ini dan dipompa selama 10-30 detik (menutup aliran darah koroner) untuk mempersiapkan lesi. Balon ditarik dan stent yang dipasang pada balon kemudian dimasukkan dan dipasang pada dinding pembuluh darah. Balon digunakan untuk melebarkan stenosis koroner, dan stent ditanamkan untuk perancah pembuluh darah. (Gambar 3) Dengan adanya stent yang dielusi obat maka penyempitan kembali pada lokasi yang dipasang stent dapat dicegah karena obat menghambat agregasi trombosit. (Khan & Ludman, 2022)



Gambar 5. Prosedur PCI : dengan bantuan pencitraan sinar-X, kawat pemandu angioplasty melalui kateter pemandu dimajukan dan diarahkan melintasi stenosis CX: *circumflexa* ; LAD, *left anterior descending*; LMS : *left main sinistra*

Sumber : Khan, S. Q., & Ludman, P. F. (2022). Percutaneous coronary intervention. *Medicine*, 50(7), 437–444. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2022.04.008>

Komplikasi pada PCI dapat berupa komplikasi pada vaskular, sistemik dan kardiak dan serebrovaskular.(Tabel 1)(Khera et al., 2016) Komplikasi pada PCI yang awal ialah dapat terjadi perdarahan dari lokasi akses arteri yang dapat dikurangi dengan pendekatan radial.(Khan & Ludman, 2022)

Vascular	Acute vessel occlusion
	Arterio-venous fistula
	Compartment syndrome (radial access)
	Dissection
	Hematoma
	Pseudo aneurysm
	Retroperitoneal hematoma
	Thrombosis and embolism
Systemic	Vasospasm (radial access)
	Bleeding
	Cholesterol embolization syndrome
	Contrast induced anaphylactoid reaction
	Contrast induced nephropathy
Cardiac and cerebrovascular	Death
	Heparin induced thrombocytopenia infections
	Acute vessel closure
	Air embolism
	Arrhythmias
	Cardiac tamponade
	Coronary spasm
	Death
	Dissection and perforation of coronary and aortic vasculature
	Guidewire fracture
	Myocardial infarction
	Retained devices
	Stroke

Gambar 6. Komplikasi coronary angiography dan percutaneous coronary intervention

Sumber : Khera, S., Kolte, D., & Bhatt, D. L. (2016). Percutaneous Coronary Intervention. In *Translational Research in Coronary Artery Disease* (pp. 179–194). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802385-3.00016-4>

2.3. Media Kontras Pada Intervensi Koroner

Media kontras pada intervensi koroner merupakan senyawa benzena tri-iodinasi pekat yang memiliki sifat radio-opak karena adanya gugus yodium yang terkait. Pada awalnya berupa larutan hiperosmolar ionik yang digunakan sebagai

media kontras, namun larutan ini memiliki sifat sitotoksik yang menyebabkan nefropati sehingga saat ini digunakan larutan low osmolar (LOCM) atau isoosmolar (IOCM) yang lebih aman buat ginjal. Semua agen kontras memiliki sifat sitotoksik yang bisa diperberat oleh kekuatan ionik, osmolalitas, atau viskositas masing-masing agen. Sifat fisikokimianya, efek vasoaktif dan sitotoksik secara langsung diyakini berperan dalam terjadinya *contrast induced nephropathy* (CIN). (Rear et al., 2016)

Contrast Induced Nephropathy (CIN) adalah peningkatan serum kreatinin (Scr) lebih dari 25% atau $\geq 0,5$ mg/dl ($44 \mu\text{mol/l}$) dari nilai kreatinin dasar baseline dalam waktu 48 jam setelah terpapar kontras. (Cho & Ko, 2022) CIN mengecualikan faktor-faktor lain yang dapat menyebabkan nefropati, seperti nefrotoksin, hipotensi, obstruksi saluran kemih, atau ateromatosa emboli. (Mohammed et al., 2013)

Insidensi dari CIN masih menjadi perdebatan, karena adanya kejadian CIN tergantung pada faktor resiko, tipe prosedur dan definisi yang digunakan untuk mengidentifikasi mereka yang mengalami cedera ginjal. (Cho & Ko, 2022) CIN akan terjadi pada 2% hingga 25% pasien yang menjalani intervensi koroner. Karena akumulasi kreatinin relatif lambat, dibutuhkan 48 hingga 72 jam untuk mengidentifikasi banyak kasus CIN. Evaluasi kreatinin pada 24 jam setelah paparan kontras hanya akan memungkinkan identifikasi sebagian besar pasien yang pada akhirnya akan berkembang menjadi CIN.

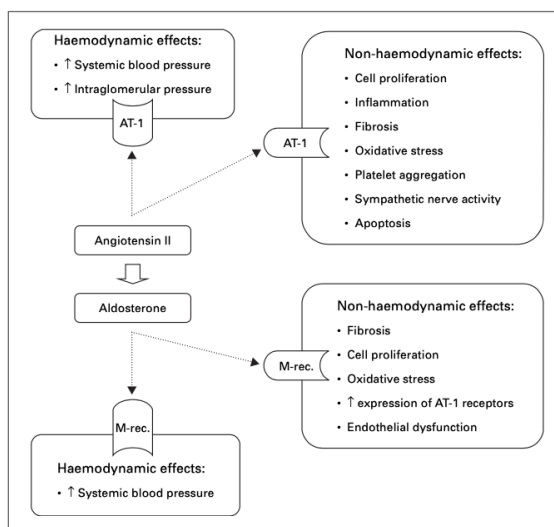
2.4 Obat Renin Angiotensin Aldosteron System (RAAS)

2.4.1 Renin angiotensin-aldosteron system (RAAS)

Peranan *Renin angiotensin-aldosteron system* (RAAS) memainkan fungsi homeostatis biologis yang penting dalam menjaga dan mempertahankan volume darah dan keseimbangan natrium dan air di dalam tubuh, sehingga sistem ini mempengaruhi tingkat tekanan darah dan perfusi jaringan melalui sejumlah tindakan yang kompleks, yang berintegrasi dalam efek global vasokonstriksi dan retensi natrium. (Tylicki et al., 2005)

Meskipun peran penting RAAS dalam pemeliharaan homeostasis, stimulasi jangka panjangnya dapat menyebabkan hasil yang tidak menguntungkan pada sistem kardiovaskular, seperti hipertrofi ventrikel kiri miokard dan remodeling vaskular.

Angiotensin II (Ang II) dan aldosteron yang merupakan efektor utama pada RAAS terbukti memainkan peran penting dalam proses yang berhubungan dengan lesi ginjal serta perkembangan dan perkembangan gagal ginjal kronis. Efek ini dihasilkan dari berbagai hemodinamik dan konsekuensi non hemodinamik dari stimulasi berlebihan RAAS, yang telah ditunjukkan pada Gambar 3.



Gambar 7. Pengaruh RAAS pada ginjal, M-rec : mineralocorticoid receptor

Sumber : Tylicki, L., Larczynski, W., & Rutkowski, B. (2005). Renal Protective Effects of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockade: From Evidence-Based Approach to Perspectives. *Kidney and Blood Pressure Research*, 28(4), 230–242. <https://doi.org/10.1159/000087842>

2.2.2 Obat *Renin Angiotensin Aldosterone System* (RAAS)

Penurunan tekanan darah merupakan prasyarat untuk mengurangi perburukan fungsi ginjal pada penyakit ginjal kronis sehingga penurunan tekanan darah melalui intervensi pada RAAS mempunyai efek renoprotektif tambahan dibandingkan penurunan tekanan darah saja, baik pada penyakit ginjal diabetes maupun non diabetes. (Vogt et al., 2004) Blokade pada RAAS saat ini merupakan strategi pengobatan terbaik yang terdokumentasi untuk mencegah perkembangan menjadi nefropati kronis. Bukti utama tindakan renoprotektif dari blokade RAAS selain

anti hipertensi, blokade sisitem RAAS juga memiliki efek antiproteinuri yang konsisten sehingga dapat memprediksi prognosis gangguan fungsi ginjal. (Vogt et al., 2004)

Blokade pada RAAS merupakan strategi pengobatan terbaik untuk menunda perkembangan nefropati kronis. Obat – obatan tersebut harus digunakan sedini mungkin pada setiap pasien normotensi dan hipertensi dengan nefropati proteinurik kronis baik pada pasien diabetes maupun non diabetes. Renoproteksi lebih efektif jika digunakan sebelum terjadi proteinuria yang nyata atau penurunan fungsi ginjal. (Tylicki et al., 2005)

Ada tiga jenis mekanisme dasar obat yang berpengaruh terhadap kerja RAAS, yaitu

1. *ACE Inhibitor* : Obat ini memperlambat aktivitas *angiotensin-converting enzyme* (ACE), menyebabkan penurunan sintesis Angiotensin II lewat penghambatan konversi Angiotensin I menjadi Angiotensin II. (Ksiazek et al., 2024)
2. *Antagonis reseptor Angiotensin II (ARB)* : Obat ini menyediakan blokade RAAS melalui penghambatan langsung pengikatan Angiotensin II ke reseptor AT-1, yang memediasi efek hemodinamik dan non hemodinamik utama dari Ang II. (Ksiazek et al., 2024)
3. *Antagonis reseptor mineralokortikoid* : MRA secara kompetitif menghambat reseptor mineralokortikoid dan menurunkan jumlah saluran natrium epitel di tubulus distal ginjal. (Ghazi & Drawz, 2017)
4. *Inhibitor Renin Spesifik (Aliskiren)* : Obat ini sebagai penghambat renin spesifik, memiliki potensi untuk menjadi agen aktif oral pertama yang memberikan alternatif nyata untuk ACEi dan ARB. Dalam studi klinis pertama, aliskiren setelah pemberian oral telah terbukti menimbulkan blokade RAAS yang ditandai dan berkelanjutan dengan cara yang bergantung pada dosis. (Ghazi & Drawz, 2017) (Vargas Vargas et al., 2022)

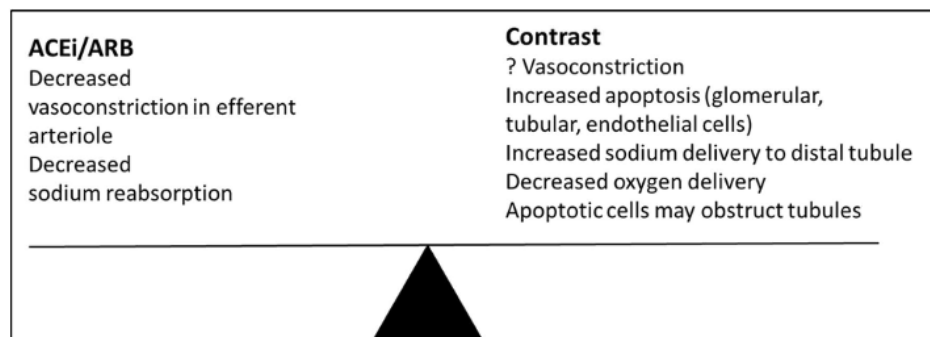
Pedoman internasional saat ini merekomendasikan penggunaan ACE- I atau ARB untuk pasien dengan STEMI dan NSTEMI yang mengalami gagal jantung, lesi arteri utama, diabetes, hipertensi, atau CKD stabil setelah NSTEMI (Chew et al., 2016) (Byrne et al., 2023). Pedoman ACC/AHA juga merekomendasikan penggunaan ACE-I/ARB untuk STEMI (O’Gara et al., 2013). Studi terkini mendukung penggunaan ACEi/ARB, menunjukkan manfaat kelangsungan hidup yang lebih baik pada pasien STEMI dibandingkan NSTEMI (Kim et al., 2019). Studi (Prosser et al., 2022)

menemukan bahwa terapi ACEi/ARB terkait dengan penurunan mortalitas jangka panjang yang signifikan. Temuan ini sejalan dengan studi sebelumnya di era PCI saat ini yang menunjukkan manfaat serupa (González-Cambeiro et al., 2016)

Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE-I) atau *angiotensin II type 1 receptor antagonists (ARBs)* merupakan obat yang sering digunakan pada setiap pasien hipertensi maupun normotensif pada pasien – pasien penyakit jantung koroner baik yang diabetes dan non-diabetes. Obat ini bekerja sebagai renoprotektor karena mencegah proteinuria khususnya pada pasien Diabetes Mellitus (DM).(Tylicki et al., 2005)

Penggunaan obat ACE-I maupun ARB bukan hanya pada pasien hipertensi, namun karena peranannya sebagai penghambat angiotensin II, obat ini juga digunakan luas pada CKD, DM atau tanpa DM, pencegahan stroke, gagal jantung maupun infark miokard tanpa memandang fungsi sistolik ventrikel kiri.(Borer, 2007)(The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators*, 2000) Dalam studi kohort large swedish registry dengan sampel 45.697 didapatkan adanya peningkatan kelangsungan hidup secara signifikan setelah 1 dan 3 tahun pada pasien MI dengan pengobatan dengan ACEI atau ARB setelah MI dikaitkan dengan. Obat ini juga terbukti memiliki hasil yang baik dengan fungsi ginjal.(Evans et al., 2016)

Obat – obatan blockade RAAS seperti Ace-inhibitor maupun ARB juga diyakini sebagai obat – obatan yang dapat menurunkan resiko CIN karena obat ini menyebabkan penurunan vasokonstriksi pada arteriol eferen yang dapat mengurangi efek vasokonstriksi kontras pada ginjal. Peranan obat ini dapat kita lihat dalam gambar ilustrasi gambar 8 (Wasilewski et al., 2021)



Gambar 8. Effects of ACE-I/ARB dan media kontras pada ginjal. ACE-I : angiotensin-converting enzyme inhibitor, ARB : angiotensin receptor blocker

Sumber : Wasilewski, M., Roy, S., Patel, N. G., & Jovin, I. S. (2021). Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Contrast-Associated Acute Kidney Injury After Coronary Angiography and Intervention. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 21(5), 487–497. <https://doi.org/10.1007/s40256-020-00455-5>

Oleh karena itu beberapa penelitian yang mendukung untuk tetap melanjutkan pemberian obat ACE-I atau ARB sebelum tindakan CAG maupun PCI tapi beberapa penelitian menunjukkan hasil yang tidak bermakna signifikan pada kelompok yang tetap memberikan obat tersebut maupun yang menunda. Beberapa penelitian bahkan menunjukkan hasil signifikan resiko CIN pada populasi yang diberikan obat ACE-I atau ARB tersebut. (Wasilewski et al., 2021)

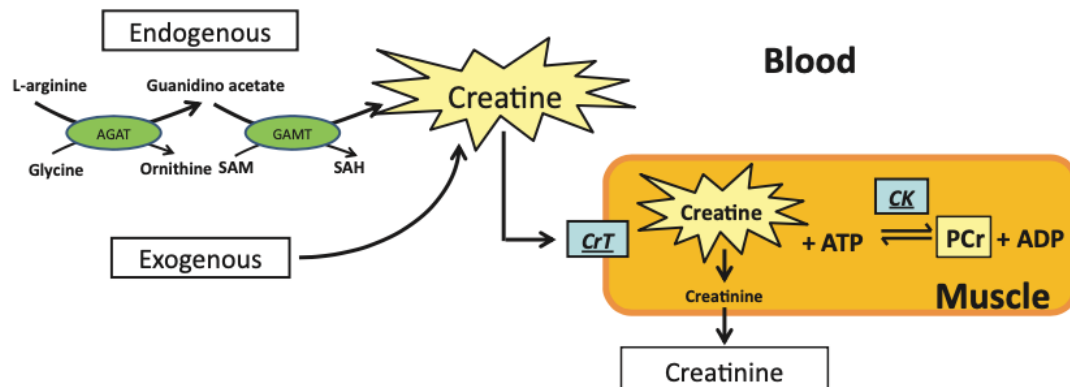
2.5 Kreatinin

Kreatinin merupakan hasil metabolisme dari kreatin dan fosfokreatin dan merupakan salah satu indikator dalam fungsi ginjal. (Salazar, 2014) Kreatinin adalah asam organik bernitrogen, berasal dari glisin, l-arginin dan S-adenosil-l-metionin yang terlibat dalam transfer energi dalam bentuk phosphocreatine (PCr) yang dimetabolisme menjadi kreatinin untuk diekskresikan oleh ginjal. Sebagian besar kreatinin disimpan dalam otot, oleh karena itu nama kreatinin berasal dari kata Yunani untuk daging (τό κρέας). Tubuh mamalia memperoleh sekitar setengah simpanan kreatinnya dari sumber daging dalam makanan, separuh lainnya dibuat di ginjal dan hati. Enzim pertama dalam jalur tersebut adalah l-arginin: glisin amidino transferase. Enzim selanjutnya ialah yang berada dalam jalur sintesis kreatin yaitu arginin-glisin aminotransferase (Gambar 4). Kreatinin (atau asam β -metil guanidoasetat, asam β -amino) diubah secara nonenzimatis menjadi kreatinin. Sampai sekarang, kreatinin dianggap penting untuk energi dan fungsi otot. (Taegtmeyer & Ingwall, 2013)

Metabolisme kreatinin dalam tubuh menyebabkan ekskresi kreatinin tidak benar-benar konstan dan mencerminkan filtrasi glomerulus, walaupun pada orang sehat tanpa gangguan fungsi ginjal, besarnya degradasi dan ekskresi ekstrarenal kreatinin ini minimal dan dapat diabaikan. (Wyss & Kaddurah-Daouk, 2000)

Kreatinin diproduksi secara endogen di dalam tubuh dan disaring secara bebas oleh glomerulus. Hal ini menjadikan kreatinin sebagai penanda endogen yang berguna untuk pembersihan kreatinin. Pengukuran konsentrasi kreatinin dalam

sampel plasma dan urin menggambarkan kapasitas filtrasi glomerulus, juga dikenal sebagai *glomerular filtration rate* (GFR). Pada penyakit ginjal, terjadi penurunan GFR sehingga bersihan kreatinin melalui sistem ginjal akan terganggu. Berkurangnya GFR kemudian akan menyebabkan peningkatan konsentrasi kreatinin plasma.(Salazar, 2014)



Gambar 9. Peran sentral kreatinin

Sumber : Taegtmeyer, H., & Ingwall, J. S. (2013). Creatine—A Dispensable Metabolite? *Circulation Research*, 112(6), 878–880. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.300974>

2.6 Penyakit ginjal

Gangguan Ginjal Akut adalah suatu sindrom penurunan fungsi ginjal secara tiba-tiba (dalam beberapa jam), yang meliputi cedera (kerusakan struktural) dan gangguan (kehilangan fungsi). Banyak pasien dengan AKI memiliki etiologi campuran di mana adanya sepsis, iskemia, dan nefrotoksisitas yang sering terjadi bersamaan dan mempersulit pengenalan dan pengobatan. Selain itu, sindrom ini cukup umum di antara pasien tanpa penyakit kritis dan sangat penting bagi profesional perawatan kesehatan, terutama mereka yang tidak memiliki spesialisasi gangguan ginjal, untuk mendeteksinya dengan mudah.(Makris & Spanou, 2016)

Gagal ginjal akut meliputi kondisi sebagai berikut :

1. Peningkatan serum kreatinin (SCr) > 0.3 mg/dl (>26.5 umol/l) within dalam 48 jam

2. Peningkatan serum kreatinin > 1.5 kali, yang mana diketahui yang diketahui atau dianggap telah terjadi di dalam 7 hari sebelumnya; atau
3. Urine volume < 0.5 ml/kg/jam selama 6 jam.(Eknoyan & Lameire, 2012)

Gagal ginjal kronik (PGK) adalah suatu kondisi dimana terjadi kerusakan struktural atau fungsional dari ginjal yang berlangsung ≥ 3 bulan dan memberi implikasi terhadap kesehatan. Kerusakan ginjal yang dimaksud adalah ditemukannya satu atau lebih penanda kerusakan ginjal atau adanya penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG) < 60 ml/menit/ 1.73m^2 .(Eknoyan & Lameire, 2012)

2.7 Hipertensi

Hipertensi merupakan masalah kesehatan dunia, prevalensi hipertensi yang meningkat, disertai dengan penyakit lain yang menyertainya akan meningkatkan risiko kejadian kardiovaskuler dan penyakit ginjal. Hipertensi biasanya tidak menimbulkan gejala yang spesifik, sehingga menyebabkan banyak penderita hipertensi yang tidak diobati, dari pasien hipertensi yang mendapat pengobatan, hanya sekitar 10-20% yang mencapai target kontrol tekanan darah. Diperkirakan prevalensi hipertensi akan semakin meningkat sehingga memberikan dampak pada kesehatan masyarakat.(Ezzati et al., 2002)(P. A. James et al., 2014)

Hipertensi adalah suatu keadaan tekanan darah sistolik diatas atau sama dengan 140 mmHg dan atau tekanan diastolik diatas atau sama dengan 90 mmHg. Hipertensi dianggap sebagai salah satu penyebab kematian tertinggi di dunia, sering disebut sebagai *silent killer*.(Lukito et al., 2019)

2.8 Diabetes Melitus Tipe 2

Diagnosis melitus tipe 2 ditegakkan atas dasar keluhan klasik diabetes melitus yaitu polyuria, polidipsi, polifagia, penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya. Kriteria diagnosis ini juga disertai dengan kadar glukosa darah dengan kadar glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dl (puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam) atau pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dl 2 jam setelah tes toleransi glukosa oral (TTGO dengan beban glukosa 75 mg atau pemeriksaan plasma

sewaktu ≥ 200 mg/dl dengan keluhan klasik atau pemeriksaan HbA1c $\geq 6.6\%$ dengan menggunakan metode terstandarisasi oleh National Glycohaemoglobin Standarization.(Selistijo et al., 2019)