

**HUBUNGAN *ADMISSION INSULIN RESISTANCE INDEX*
(AIRI) DAN *IN-HOSPITAL OUTCOME* PADA PASIEN
SINDROM KORONER AKUT NON-DIABETES**

THE CORRELATION BETWEEN *ADMISSION INSULIN RESISTANCE*
INDEX (AIRI) AND IN-HOSPITAL OUTCOME IN NON- DIABETIC ACUTE
CORONARY SYNDROME PATIENT

Disusun dan Diajukan oleh :

JORIANTO MUNTARI

C015172002



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

MAKASSAR

2022

**HUBUNGAN *ADMISSION INSULIN RESISTANCE INDEX*
(AIRI) DAN *IN-HOSPITAL OUTCOME* PADA PASIEN
SINDROM KORONER AKUT NON-DIABETES**

THE CORRELATION BETWEEN *ADMISSION INSULIN RESISTANCE*
INDEX (AIRI) AND IN-HOSPITAL OUTCOME IN NON- DIABETIC ACUTE
CORONARY SYNDROME PATIENT

TESIS

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis-1
(Sp-1)

Program Studi

Ilmu Penyakit Dalam

Disusun dan Diajukan oleh :

JORIANTO MUNTARI

C015172002

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

MAKASSAR

2022

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**HUBUNGAN ADMISSION INSULIN RESISTANCE INDEX (AIRI)
DAN IN-HOSPITAL OUTCOME PADA PASIEN SINDROM KORONER AKUT
NON-DIABETES**

*THE CORRELATION BETWEEN ADMISSION INSULIN RESISTANCE INDEX (AIRI)
AND IN-HOSPITAL OUTCOME IN NON-DIABETIC ACUTE CORONARY
SYNDROME PATIENT*

Disusun dan diajukan oleh :

JORIANTO MUNTARI

Nomor Pokok : C015172002

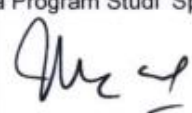
Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 26 September 2022
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan


Dr. dr. Husaini Umar, Sp.PD, K-EMD
NIP. 196512011996031001


Dr. Pendrik Tandean, Sp.PD, KKV
NIP. 196003251986101001



Ketua Program Studi Spesialis 1


Dr. dr. M. Harun Iskandar, Sp.P(K), Sp.PD, KP
NIP. 197506132008121001

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana


Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK
NIP. 196805301996032001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Jorianto Muntari

No. Stambuk : C015172002

Program Studi : Ilmu Penyakit Dalam

Jenjang : Program Pendidikan Dokter Spesialis-1

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul HUBUNGAN ADMISSION INSULIN RESISTANCE INDEX (AIRI) DAN IN-HOSPITAL OUTCOME PADA PASIEN SINDROM KORONER AKUT NON-DAIBETES adalah hasil karya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari tesis saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 26 September 2022

Yang menyatakan,



Jorianto Muntari

KATA PENGANTAR

Puji syukur Saya panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa, atas segala rahmat dan karunia yang dilimpahkan-Nya, sehingga Saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan tesis ini, yang merupakan karya akhir untuk melengkapi persyaratan penyelesaian pendidikan keahlian pada Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini saya ingin menghaturkan penghargaan dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. **Sri Mulyani Indrawati, S.E, M.Sc, Ph.D.** Menteri Keuangan Republik Indonesia sebagai inisiator, pengagas, dan pendiri Lembaga Pengelola Dana Pendidikan (LPDP) yang merupakan donatur utama saya dalam melanjutkan pendidikan dokter spesialis. Beliau selalu memberi motivasi agar putra-putri bangsa Indonesia melanjutkan pendidikan dan memiliki semboyan “Jadikan pendidikan sebagai hartamu dikala engkau miskin dan jadikan pendidikan sebagai perhiasanmu dikala engkau kaya”.
2. **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc.** Rektor Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin Makassar.
3. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK, FINASIM.** Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis dibidang Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih karena senantiasa membimbing, mengarahkan,

mengayomi, dan selalu membantu saya dalam melaksanakan pendidikan selama ini, serta selalu memberikan jalan keluar di saat saya menemukan kesulitan selama menjalani proses pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.

4. **Dr. Uleng Bahrun, SpPK(K), PhD.** Koordinator PPDS-I Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin bersama staf, yang senantiasa memantau kelancaran program pendidikan Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Dalam.
5. **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH.** Penasehat dan mantan ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau untuk menerima, mendidik, membimbing dan memberi nasehat yang sangat berharga kepada saya dalam mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih juga saya ucapkan kepada Beliau karena selama ini telah menjadi Orang Tua kami yang sangat kami Hormati dan Banggakan, yang banyak membantu saya dalam proses pendidikan spesialis terutama dalam penyelesaian tugas akhir ini.
6. **Prof. Dr. dr. Andi Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD, FINASIM.** Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau untuk menerima, mendidik, membimbing dan memberi nasehat yang sangat berharga. Terima Kasih juga saya ucapkan kepada Beliau karena ilmu yang sangat BERHARGA, petuah, dan petunjuk bagaimana menjadi dokter spesialis penyakit dalam yang mempunyai empati, pikiran cerdas, dan berkompeten.

7. **Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.PD, K-P, Sp.P(K) dan Dr. dr. Rahmawati Minhajat, Sp.PD, K-HOM, Ph.D.** Ketua dan Sekertaris Program Studi bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan. Terima kasih juga saya ucapkan kepada Beliau karena banyak memberikan saran dan kemudahan selama pendidikan.
8. **Dr. dr. Husaini Umar, Sp.PD, K-EMD dan dr. Pendrik Tandean, Sp.PD, K-KV.** Pembimbing 1 dan Pembimbing 2 penelitian yang senantiasa memberikan motivasi, masukan dan selalu sabar dalam membimbing saya selama proses pembuatan tesis ini. Terima kasih karena telah menjadi sosok guru yang selalu mencurahkan waktu, masukan, arahan, dan ilmunya kepada saya, serta senantiasa memberikan dukungan moril dan nasehat.
9. **Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD, K-GH, FINASIM.** Mantan Ketua Program Studi bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti program pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
10. **Dr. dr. A. Fachruddin Benyamin, Sp.PD, K-HOM; Dr. dr. Nu'man As Daud, Sp.PD, K-GEH; Dr. dr. Nur Ahmad Tabri, Sp.PD, K-P, Sp.P; Dr. Akhyar Albaar, SP.PD, K-GH** sebagai guru terbaik dan mentor yang sangat hangat, senantiasa memberikan petuah dan nasehat selama masa pendidikan spesialis baik di dalam maupun di luar lapangan. Terima kasih bimbingan,

motivasi, dan semangat sehingga **KAISAR FC** telah membuat sejarah menjadi **Juara II** di Kopapdi Semarang 2022.

11. **Dr. dr. Sudirman Katu, SpPD, K-HOM** selaku Pembimbing Akademik yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
12. Para penguji: **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, SpPD-KGH, Dr. dr. Himawan Sanusi, Sp.PD,K-EMD, FINASIM, Dr. dr. Nur Ahmad Tabri, Sp.PD, K-P, Sp.P(K), dan Dr. dr. Arifin Seweng, MPH.**
13. Seluruh Guru Besar, Konsultan dan Staf pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sebagai pengajar yang sangat berjasa dan bagaikan orang tua yang sangat saya hormati dan banggakan. Tanpa bimbingan mereka, mustahil bagi saya mendapat ilmu dan menimba pengalaman di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
14. Para Direktur dan Staf Rumah Sakit dimana saya telah bekerja dan RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo, RS UNHAS, RS Akademis Jauri, RS Islam Faisal., RS Stella Maris, RS Ibnu Sina, dan **RS. Maba Halmahera Timur** atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.
15. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS : **Pak Udin, Mbak Vira, Tri, Maya, Ayu, dan Pak Aca.** Paramedis dan pekerja pada masing-masing rumah sakit, atas segala bantuan dan kerjasamanya selama ini.

16. Kepada teman-teman angkatan yang selalu setia menghibur yang sudah seperti saudara kandung **dr.Akbar, dr.Febriyani, dr.Sheila, dr.Dudi, dr.Rizky, dr.Sanrio, dr.Ronald, dr.Fahrul, dr.Nadya, dr.Gledis, dr.Arni, dr.Fikry, dr.Rhesa, dr.Sudarman dan dr.Wahdiyat**. Terima kasih atas jalinan persaudaraan, bantuan dan dukungan kalian yang selalu memberikan semangat dalam menempuh pendidikan spesialis.
17. Kepada seluruh teman sejawat para peserta PPDS-1 Ilmu penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bantuan, jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.

Pada saat yang berbahagia ini, saya tidak lupa menyampaikan rasa hormat dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada, **Orang tua saya yang Terkasih Hendrik Muntari dan Lucia Chandra, Istri saya Tercinta Jennifer Cantika Marwan dan si buah hati Jayendra Muntari, Saudara Saya Tersayang Ferdianto Muntari, S.Kom dan Angella Muntari, S.E** terima kasih atas semangat, dukungan, dan doa agar saya dapat menjadi manusia yang bermanfaat, serta seluruh keluarga besar atas segala dukungan, bantuan dan doanya selama saya mengikuti pendidikan ini.

Akhir kata semoga tesis ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya Tuhan Yang Maha Esa selalu melimpahkan rahmat dan petunjuk-Nya kepada kita semua. Amin.

Makassar, 26 September 2022

Jorianto Muntari

DAFTAR ISI

SAMPUL TESIS	i
LEMBAR PENGESAHAN TESIS	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	x
DAFTAR SINGKATAN	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL	xiv
ABSTRAK	xv
I. PENDAHULUAN	1
I.1. LATAR BELAKANG	1
I.2. RUMUSAN MASALAH	3
I.3. TUJUAN PENELITIAN	3
I.4. MANFAAT PENELITIAN	4
II. TINJAUAN PUSTAKA	5
II. 1 INSULIN	5
II. 2 RESISTENSI INSULIN	6
II. 3 ETIOLOGI DAN PATOGENESIS	6
II. 4 ADMISSION INSULIN RESISTANCE INDEX	8
II. 5 SINDROM KORONER AKUT	9
II. 6 KOMPLIKASI SINDROM KORONER AKUT	10
II. 7 RESISTENSI INSULIN DAN PENYAKIT KARDIOVASKULAR....	12
III. KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, VARIABEL DAN HIPOTESIS PENELITIAN	15
III. 1 KERANGKA TEORI	15
III. 2 KERANGKA KONSEP	16
III. 3 VARIABEL PENELITIAN	16
III. 4 HIPOTESIS PENELITIAN	16
IV. METODE PENELITIAN	17
IV.1 RANCANGAN PENELITIAN	17
IV.2 WAKTU DAN TEMPAT PENELITIAN	17
IV.3 POPULASI DAN SAMPEL PENELITIAN	17
IV.4 BESAR SAMPEL	17
IV.5 METODE PENGUMPULAN SAMPEL	18
IV.6 CARA KERJA PENELITIAN	18
IV.7 DEFINISI OPERASIONAL DAN KRITERIA OBJEKTIF	19
IV.8 ANALISA DATA	24
IV.9 ETIK PENELITIAN	24
IV.10 ALUR PENELITIAN	25
V. HASIL PENELITIAN	26
V.1. KARAKTERISITIK SUBJEK PENELITIAN	26
V.2. ANALISIS HUBUNGAN AIRI DENGAN PERSENTASI SINDROM KORONER AKUT	27
V.3. ANALISIS HUBUNGAN AIRI DENGAN IN-HOSPITAL OUTCOME PADA PASIEN SINDROM KORONER AKUT	28

VII. PEMBAHASAN	30
VI.1. PENENTUAN KRITERIA RESISTENSI INSULIN BERDASARKAN NILAI AIRI	30
VI.2. ANALISIS HUBUNGAN NILAI AIRI DENGAN LUARAN RUMAH SAKIT PADA PASIEN SINDROM KORONER AKUT	31
PENUTUP	35
VII.1. RINGKASAN	35
VII.2. KESIMPULAN	35
VII.3. SARAN	35
DAFTAR PUSTAKA	36

DAFTAR SINGKATAN

SKA	: Sindrom Koroner Akut
IMA	: Infark Miokard Akut
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
MAPK	: <i>Mitogen-activated Protein Kinase</i>
RI	: Resistensi Insulin
HEC	: <i>Hyperinsulinemic Euglycemic Clamp</i>
QUICKI	: <i>Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI)</i>
HOMA-IR	: <i>Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance</i>
AIRI	: <i>Admission Insulin Resistance Index</i>
GLUT4	: <i>Glucose Transporter-4</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor-α</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
TG	: <i>Triglyceride</i>
VLDL	: <i>Very Low-Density Lipoprotein</i>
HDL	: <i>High Density Lipoprotein</i>
LDL	: <i>Low Density Lipoprotein</i>
PKC	: <i>Protein Kinase C</i>
ATM	: <i>Adipose Tissue Macrophage</i>
IRS	: <i>Insulin Receptor Substrate</i>
CRP	: <i>C-reactive Protein</i>
IM	: Infark Miokard
APTS	: Angina Pectoris Tidak Stabil
IMA-EST	: Infark miokard akut dengan elevasi segmen ST
IMA-NEST	: Infark miokard akut non-elevasi segmen ST
UAP	: <i>Unstable Angina Pectoris</i>
NSTEMI	: <i>Non ST-Segment Elevation Myocardial Infarction</i>
STEMI	: <i>ST-Segment Elevation Myocardial Infarction</i>
VT	: Ventrikel Takikardi
AV	: Atrioventricular
VF	: Ventrikel Fibrilasi
ACE-I	: <i>Angiotensin Converting Enzym- Inhibitor</i>
ARB	: <i>Angiotensin Reseptor Blocker</i>
HF	: <i>Heart Failure</i>
HFpEF	: <i>Heart Failure with preserved Ejection Fraction</i>
HFmrEF	: <i>Heart Failure with mid-range Ejection Fraction</i>
HF r EF	: <i>Heart Failure with reduced ejection fraction (HFrEF)</i>
LV	: <i>Left Ventricular</i>
LVEF	: <i>Left Ventricular Ejection Fraction</i>
IRAS	: <i>Insulin Resistance Atherosclerosis Study</i>
RAA	: Renin Angiotensin Aldosteron
AT	: Angiotensin
SNS	: <i>Sympathetic Nervous System</i>
ELISA	: <i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>
GDP	: Gula Darah Puasa
TTGO	: Tes Toleransi Gula Oral
HbA1C	: <i>Glycated Hemoglobin</i>
GDS	: Gula Darah Sewakt

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Mekanisme pembentukan trombus koroner	10
Gambar 2. Model sederhana resistensi insulin.....	13

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian.....	27
Tabel 2. Nilai AIRI menurut persentasi SKA	28
Tabel 3. Hubungan Nilai AIRI dengan Composite Outcome	28
Tabel 4. Hubungan Nilai AIRI terhadap luaran rumah sakit	29
Tabel 5. Hubungan Resistensi Insulin dengan Luaran Gagal Jantung.....	29

ABSTRAK

Jorianto Muntari : HUBUNGAN ADMISSION INSULIN RESISTANCE INDEX (AIRI) DENGAN IN-HOSPITAL OUTCOME PADA PASIEN SINDROM KORONER AKUT NON-DIABETES

Latar Belakang: Sindrom Koroner Akut (SKA) merupakan masalah kardiovaskular utama karena menyebabkan angka perawatan rumah sakit dan angka kematian yang tinggi. Salah satu faktor risiko aterosklerosis yang berujung pada SKA adalah resistensi insulin (RI) yang berperan dalam patogenesis dan prediksi kejadian kardiovaskular. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan RI dengan luaran rumah sakit pada pasien SKA Non-Diabetes.

Metode: Studi prospektif di RSUP Dr Wahidin Sudirohusodo Makassar mulai Juli 2020 sampai April 2021. RI dinilai dengan menggunakan *Admission Insulin Resistance Index* (AIRI). Luaran dalam rumah sakit yang diamati adalah composite outcome yaitu gagal jantung, aritmia, syok kardiogenik, dan kematian.

Hasil: Penelitian ini mencakup 60 subjek dengan distribusi pria 51 dan wanita 9 orang, rerata umur $55,98 \pm 12,39$ tahun, rerata nilai AIRI $9,22 \pm 4,18$. Uji Mann-Whitney menunjukkan bahwa AIRI lebih tinggi pada pasien dengan *composite outcome* (rerata $9,97 \pm 4,08$) dibandingkan pasien tanpa *composite outcome* (rerata $7,71 \pm 4,06$) ($p < 0,05$); AIRI lebih tinggi pada pasien dengan gagal jantung (rerata $10,72 \pm 3,83$) dibandingkan pasien tanpa gagal jantung (rerata $7,25 \pm 3,84$) ($p < 0,001$). Pasien RI mengalami risiko gagal jantung lebih tinggi [OR 5,5 CI95% (1,56-19,38) ($p = 0,005$)].

Kesimpulan: Ada hubungan antara AIRI dengan composite outcome. Pasien dengan RI mengalami risiko gagal jantung 5,5 kali.

Kata kunci: *Admission insulin resistance index*, sindrom koroner akut, *in-hospital outcome*, resistensi insulin

ABSTRACT

Jorianto Muntari : THE RELATIONSHIP BETWEEN ADMISSION INSULIN RESISTANCE INDEX (AIRI) AND IN-HOSPITAL OUTCOME IN NON-DIABETIC ACUTE CORONARY SYNDROME PATIENTS

Background: Acute Coronary Syndrome (ACS) is a major cardiovascular problem because it causes high hospitalization and mortality rates. One of the risk factors for atherosclerosis that leads to ACS is insulin resistance (IR) which plays a role in the pathogenesis and prediction of cardiovascular events. This study aims to determine the relationship between IR and in-hospital outcomes in non-diabetic ACS patients.

Method: A prospective study was conducted from January-June 2021. IR was assessed using the Admission Insulin Resistance Index (AIRI). The observed in-hospital outcomes were composite outcomes, namely heart failure, arrhythmia, cardiogenic shock, and death.

Results: This study included 60 subjects (51 men and 9 women). The Mann-Whitney test revealed that AIRI was higher in patients with composite outcomes (mean 9.97 ± 4.08) than patients without composite outcomes (mean 7.71 ± 4.06) ($p < 0.05$); AIRI was higher in patients with heart failure (mean 10.72 ± 3.83) than patients without heart failure (mean 7.25 ± 3.84) ($p < 0.001$). Patients with IR had a higher incidence of heart failure complications [OR 5.5 95% CI (1.56-19.38) ($p = 0.005$)].

Conclusion: There is an association between AIRI and composite outcome. Patients with IR have 5.5 times risk of heart failure.

Keywords: insulin resistance, acute coronary syndrome, in-hospital outcome, AIRI

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. LATAR BELAKANG

Sindrom Koroner Akut (SKA) merupakan suatu masalah kardiovaskular yang utama karena menyebabkan angka perawatan rumah sakit dan angka kematian yang tinggi. Istilah infark miokard akut (IMA) digunakan ketika ada bukti cedera dari miokard dengan nekrosis pada kondisi klinis yang konsisten dengan iskemia miokard.¹

Berbagai komplikasi yang dapat terjadi pada SKA yaitu syok kardiogenik, gagal jantung, infark ventrikel kanan, komplikasi mekanik, komplikasi elektrik, perikarditis, komplikasi pendarahan dan tromboemboli, gangguan ginjal akut, hiperglikemia dan kematian.² Penyakit kardiovaskular telah menjadi penyebab utama kematian di seluruh dunia yang mengakibatkan ±3,8 juta pria dan 3,4 juta wanita meninggal setiap tahun. Diperkirakan kematian akibat penyakit kardiovaskular adalah 5,3 juta jiwa setiap tahun di negara maju dan 8-9 juta jiwa di negara berkembang.³

Aterosklerosis merupakan titik awal untuk manifestasi klinis seperti *transient ischemic attack*, stroke iskemik, penyakit arteri perifer dan penyebab utama kejadian jantung iskemik seperti angina pektoris, infark miokard akut, gagal jantung, aritmia dan kematian jantung mendadak.⁴ Berbagai penelitian membuktikan hubungan resistensi insulin dengan penyakit vaskular, dan memasukkan resistensi insulin menjadi salah satu *novel risk factor* dari aterosklerosis.^{5,6} Resistensi insulin (RI) menyebabkan aterosklerosis baik secara langsung maupun tidak langsung. Secara langsung, RI menyebabkan terganggunya jalur fosforilase intraselular *PI-3-kinase* dan *Akt*, sehingga terjadi penurunan produksi Nitrat Oksida (NO), dan meningkatkan aktivasi jalur *MAP kinase* yang menyebabkan proliferasi sel otot polos, dan kondisi protrombotik.⁷ Secara tidak langsung, RI memfasilitasi terjadinya hiperlipidemia, hipertensi, dan diabetes yang merupakan komponen sindrom metabolik dan meningkatkan risiko aterosklerosis.⁵

Resistensi insulin adalah penurunan respon biologi terhadap kadar insulin yang normal atau meningkat, dan secara klasik mempunyai definisi terganggunya

sensitivitas insulin dalam menjaga konsentrasi glukosa plasma dan menyebabkan kompensasi hiperinsulinemia.⁸ Konsumsi diet tinggi lemak, obesitas, dan inflamasi dikaitkan dengan defek sinyal insulin intraselular dan menyebabkan RI.⁹ Penelitian terbaru menunjukkan bahwa RI berperan penting dalam patogenesis dan prediksi kejadian kardiovaskular; sehingga kadar glikemia puasa, glikemia post-prandial dan insulin dapat berkorelasi positif dengan komplikasi jantung baru pada pasien SKA.⁴

Resistensi insulin merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat yang penting di abad kedua puluh satu dan perlu mendapat perhatian khusus karena mempunyai peran dalam patogenesis dan perjalanan klinis beberapa penyakit seperti diabetes melitus, hipertensi dan khususnya penyakit kardiovaskular, yang merupakan penyebab kematian tertinggi di dunia.¹⁰ Perkiraan prevalensi RI pada orang dewasa di Amerika Serikat pada tahun 2050 adalah 33%. Valmore Bermundez dkk (2016) pada penelitian cross-sectional, deskriptif dengan *multistaged random sampling* terhadap 2026 orang dewasa mengemukakan prevalensi RI adalah 46,5% ($n = 943$) pada populasi umum, 46,4% ($n = 493$) pada wanita, dan 47,90% ($n = 970$) pada pria.¹¹ Pada penelitian meta-analisis oleh Gast BK dkk (2012) mengambil 65 penelitian dan total 516,325 sampel, menyatakan bahwa RI merupakan prediktor yang baik akan kejadian penyakit kardiovaskular.¹²

Gold standard pemeriksaan RI adalah *Hyperinsulinemic Euglycemic Clamp* (HEC), sayangnya pemeriksaan ini membutuhkan biaya yang tinggi dan waktu yang lama. Beberapa pemeriksaan lain mempunyai metode yang sederhana dan biaya yang relatif murah, seperti *Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance* (HOMA-IR), *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*(QUICKI), indeks Matsuda, McAuley, dan Belfiore.¹³

Admission Insulin Resistance Index (AIRI) merupakan pemeriksaan RI lainnya yang menggunakan level insulin saat admisi [insulin saat admisi (μ IU/ml) x glukosa plasma saat admisi (mmol/L)/ 22.5] dan mempunyai korelasi yang signifikan dengan HOMA-IR.¹⁰ Pemeriksaan AIRI juga mempunyai korelasi terhadap sindrom RI dan dapat digunakan sebagai prediktor prognosis buruk pada pasien SKA.¹⁴

Ada beberapa penelitian yang menunjukkan RI yang dihitung dengan metode AIRI dapat dijadikan sebagai prediktor dari hasil luaran yang buruk pada pasien dengan infark miokard. Stubbs PJ dkk (1999) menyimpulkan AIRI pada pasien infark miokard dapat memprediksi luaran yang buruk dan lebih unggul daripada pengukuran glukosa saat masuk.¹⁴

Içli A dkk (2002) menemukan nilai AIRI yang lebih tinggi pada pasien infark miokard akut dibandingkan angina pektoris tidak stabil (7,2+/-5.3 versus 5.2+/-4.4, $p<0,01$). AIRI secara signifikan berkorelasi dengan gagal jantung ($r=0,42$, $p<0,0001$), atrium fibrilasi ($r=0,35$, $p=0,002$) dan reinfark ($r=0,23$, $p=0,04$) pada pasien IMA.¹⁵

Sanjuan Rafael dkk (2012) pada penelitian terhadap 518 pasien infark miokard akut dengan atau tanpa diabetes melitus mendapatkan bahwa angka mortalitas meningkat seiring dengan peningkatan nilai RI, dari 3% pada nilai $RI<2$ sampai 18% pada nilai $RI>3$.¹⁶

Penelitian ini sepanjang pengetahuan peneliti masih jarang dilaporkan di Indonesia dan berdasarkan latar belakang di atas, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai hubungan AIRI dan luaran rumah sakit pada pasien SKA Non-Diabetes.

I.2. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan latar belakang di atas, rumusan masalah yang diajukan adalah: Bagaimana hubungan antara *Admission Insulin Resistance Index* dengan luaran rumah sakit pada pasien SKA Non-Diabetes.

I.3. TUJUAN PENELITIAN

Mengetahui hubungan antara *Admission Insulin Resistance Index* dengan luaran rumah sakit (gagal jantung, aritmia, syok kardiogenik, dan kematian) pada pasien SKA Non-Diabetes.

I.4. MANFAAT PENELITIAN

1. Manfaat Akademik

Memberikan informasi mengenai hubungan antara *Admission Insulin Resistance Index* dan luaran rumah sakit pada pasien SKA Non-Diabetes agar dapat menjadi acuan untuk penelitian lebih lanjut.

2. Manfaat Klinis

Memberikan pemahaman mengenai *Admission Insulin Resistance Index* dan luaran rumah sakit sehingga dapat digunakan sebagai prediktor kejadian jantung baru.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. INSULIN

Insulin adalah hormon peptida yang disekresi oleh sel beta pankreas dan berfungsi menjaga konsentrasi glukosa plasma dalam nilai normal dengan memfasilitasi pengambilan glukosa, metabolisme karbohidrat, protein, dan lipid. Fungsi insulin ini membuat insulin sebagai hormon penting terhadap asupan energi sel dan keseimbangan nutrisi.⁸ Insulin mengatur pemanfaatan substrat di banyak jaringan, termasuk jantung, otot rangka, hati, dan jaringan adiposa.¹⁷

Insulin mempunyai panjang 51-rantai cabang asam amino, dengan berat molekul 5.8 kDa. Gen insulin terletak pada sel- β pankreas yang menghasilkan preproinsulin yang terdiri dari 110-rantai asam amino. Preproinsulin ini kemudian diubah menjadi proinsulin oleh enzim peptidase, dan mengalami *folding* di endoplasmik retikulum. Proinsulin kemudian menuju aparatus golgi yang kemudian diubah menghasilkan insulin dan *C-peptide*, dan disimpan dalam granula yang kemudian akan disekresi oleh sel- β pankreas.¹⁸

Insulin berfungsi untuk menginduksi pengambilan glukosa pada otot rangka dan jaringan adiposa, memicu sintesis glikogen pada otot rangka, menekan produksi glukosa hati, dan menghambat lipolisis pada jaringan adiposa.¹⁹ Setelah insulin berikatan dengan reseptor insulin di permukaan sel, reseptor insulin akan mengalami autofosforilasi dan memulai *signaling cascade* yang diawali oleh fosforilasi tirosin pada reseptor insulin, diikuti fosforilasi *phosphatidylinositol 3-kinase*, *phosphoinositide-dependent kinase-1*, Akt, dan protein C kinase.¹⁷ Kejadian ini menghasilkan translokasi *Glucose Transporter-4* (GLUT4) dan pengambilan glukosa ke dalam sel. Hal ini dapat menurunkan kadar glukosa plasma dan menurunkan produksi insulin melalui umpan balik negatif. *Clearance* insulin terjadi terutama pada hepar dan renal. Hepar merupakan organ pertama terhadap degradasi insulin pada vena portal, sedangkan renal berperan pada degradasi insulin perifer. Organ lainnya seperti otot dan jaringan adiposit.^{20,21}

II.2. RESISTENSI INSULIN

Resistensi insulin mempunyai definisi menurunnya respon biologis terhadap kadar insulin yang normal atau meningkat, dan secara klasik mempunyai definisi terganggunya sensitivitas insulin dalam menjaga konsentrasi glukosa plasma dan menyebabkan kompensasi hiperinsulinemia.⁸ RI diperkenalkan pertama kali pada tahun 1936 untuk menggambarkan adanya gangguan metabolik dengan karakteristik menurunnya respon seluler terhadap insulin pada jaringan otot, hepar, dan adiposa. RI dikaitkan dengan banyak penyakit serius seperti diabetes mellitus tipe 2, hipertensi, aterosklerosis, dan sindrom metabolik.^{11,17}

Resistensi insulin mempunyai korelasi yang kuat dengan risiko penyakit kardiovaskular dan perlu mendapat perhatian khusus karena mempunyai peran penting pada patogenesis dan perjalanan klinis beberapa penyakit seperti diabetes melitus, hipertensi dan khususnya penyakit kardiovaskular, yang merupakan penyebab kematian tertinggi di dunia.¹⁰ Beberapa mekanisme molekular dasar yang menghubungkan RI dengan penyakit kardiovaskular, seperti perkembangan aterosklerosis, gangguan fungsi vaskular, hipertensi dan akumulasi makrofag.¹⁹

II.3. ETIOLOGI DAN PATOGENESIS

Efek RI pada jaringan berbeda-beda, tergantung pada fungsi fisiologis serta metabolisme jaringan tersebut. RI menyebabkan gangguan sintesis glikogen dan katabolisme protein pada otot rangka dan menghambat aktivitas lipoprotein lipase pada adiposit yang menyebabkan peningkatan pelepasan asam lemak bebas dan sitokin inflamasi seperti IL-6, TNF α , dan leptin. RI pada hati menyebabkan gangguan produksi glukosa dan metabolisme asam lemak yang menyebabkan peningkatan kadar trigliserida dan sekresi VLDL. Sejumlah teori telah dikemukakan untuk memahami mekanisme yang terkait dengan RI. Meskipun demikian, patogenesis RI dapat dikelompokkan menjadi: kelainan genetik, akumulasi lipid ektopik, penurunan aktivitas fisik, obesitas, dan inflamasi.¹⁹

Resistensi insulin secara umum terjadi terutama sebagai akibat dari obesitas yang merupakan konsekuensi dari kelebihan kalori, kurangnya aktivitas fisik, genetik, dan usia.¹⁷ Obesitas mengakibatkan penyimpanan lemak di jaringan adiposit sudah tidak mampu menampung tingginya asupan lemak yang berakibat

akumulasi lemak ditempat lain (*ectopic lipid accumulation*) seperti hepar dan otot. Akumulasi di jaringan ini menyebabkan perubahan metabolisme lipid, yang dapat menurunkan sinyal intraselular dari insulin.²² Peningkatan asam lemak bebas juga dapat secara langsung berperan pada mekanisme terjadinya RI melalui aktivasi protein kinase C (PKC) atipikal yang menghambat sinyal insulin dan stimulasi penyerapan glukosa pada otot rangka, serta menurunkan sintesis glikogen hati. Diet tinggi lemak, terutama asam lemak jenuh, menyebabkan disfungsi sel- β pankreas dan terganggunya sinyal intra-selular yang berakibat tidak adanya translokasi GLUT-4 ke membran plasma.⁹ Selain itu, obesitas dikaitkan dengan faktor-faktor inflamasi yang ditandai oleh peningkatan akumulasi *adipose tissue macrophage* (ATM). Faktor-faktor inflamasi meningkatkan lipolisis dan mendorong sintesis trigliserida hati, dan hiperlipidemia akibat peningkatan esterifikasi asam lemak. ATM juga merangsang sitokin proinflamasi yang menghambat sinyal insulin dan mempercepat glukoneogenesis hati, dan hiperglikemia postprandial.¹⁹

Inflamasi juga dikaitkan dengan RI. Mekanisme yang mendasari adalah inhibisi *Insulin Receptor Substrate* (IRS) yang merupakan jalur sinyal intraselular dari insulin, dan menyebabkan perubahan metabolisme di hati.⁹ Kedua mekanisme ini menyebabkan disfungsi sel- β pankreas dan RI di jaringan. Inflamasi dapat terjadi pada pasien obesitas dan pasien yang mengkonsumsi diet tinggi lemak.^{9,23} Inflamasi dapat disebabkan oleh obesitas dan konsumsi diet tinggi lemak, yang menyebabkan perubahan mikrobiota di saluran pencernaan. Perubahan ini merangsang inflamasi yang kronik yang *low-grade*.²²

Selain itu, inflamasi lokal di area lesi aterosklerotik dan tempat infark dengan peningkatan ekspresi sitokin proinflamasi (IL-6) dan protein fase akut, *C-reactive protein* (CRP) menyebabkan resistensi insulin. CRP yang tinggi diperkirakan mengubah regulasi aksi insulin di tingkat sel. Peningkatan kadar CRP tidak hanya sebagai prediktor IMA dan penanda luaran yang merugikan tetapi juga sebagai prekursor perkembangan RI.²⁴

II.4. ADMISSION INSULIN RESISTANCE INDEX

Gold standard pemeriksaan RI adalah *Hyperinsulinemic Euglycemic Clamp* (HEC), sayangnya pemeriksaan ini membutuhkan biaya yang tinggi dan waktu yang lama. Beberapa pemeriksaan lain mempunyai metode yang sederhana dan biaya yang relatif murah, seperti *Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance* (HOMA-IR), *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index* (QUICKI), indeks Matsuda, McAuley, dan Belfiore.¹³ Pemeriksaan HOMA-IR dilakukan dengan pengambilan insulin puasa dan glukosa plasma [insulin puasa ($\mu\text{IU/ml}$) x glukosa plasma (mmol/L)/ 22.5].¹⁰

Admission Insulin Resistance Index (AIRI) merupakan pemeriksaan RI lainnya yang menggunakan level insulin saat admisi [insulin saat admisi ($\mu\text{IU/ml}$) x glukosa plasma saat admisi (mmol/L)/ 22.5] dan mempunyai korelasi yang signifikan dengan HOMA-IR.¹⁰ Pemeriksaan AIRI juga mempunyai korelasi terhadap sindrom RI dan dapat digunakan sebagai prediktor prognosis buruk pada pasien dengan SKA.¹⁴

Refaie Wael dkk¹⁰ (2012) pada penelitian terhadap 120 pasien non-diabetes yang masuk dengan keluhan nyeri dada dan membagi pasien pada 3 kelompok (infark miokard (IM), angina pektoris tidak stabil (APTS), dan kontrol), mendapatkan bahwa AIRI secara signifikan paling tinggi pada pasien dengan IM, diikuti dengan APTS, dan kelompok kontrol. Pemeriksaan angiografi pasien menunjukkan bahwa pasien kelompok IM sebagian besar mempunyai keterlibatan koroner yang multipel dibandingkan pada kelompok APTS dan kontrol.¹⁰

Stubbs dkk¹⁴ (1999) pada penelitian pusat tunggal terhadap 441 pasien non-diabetes yang masuk dengan keluhan nyeri dada, dan diikuti secara prospektif selama median 3 tahun. Didapatkan bahwa AIRI pada kelompok pasien dengan infark miokard lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok pasien tanpa infark miokard. Penelitian ini juga menyatakan AIRI dan ukuran infark sebagai prediktor untuk kejadian henti jantung.¹⁴

II.5. SINDROM KORONER AKUT

Sindrom Koroner Akut merupakan suatu masalah kardiovaskular yang utama karena menyebabkan angka perawatan rumah sakit dan angka kematian yang

tinggi. Istilah IMA digunakan ketika ada bukti cedera dari miokard dengan nekrosis pada kondisi klinis yang konsisten dengan iskemia miokard.¹

Penyakit jantung koroner dan SKA menyebabkan sekitar 7 juta kematian setiap tahunnya. SKA menjadi penyebab kematian utama di kawasan Asia Pasifik, terhitung sekitar setengah dari beban global.²⁵

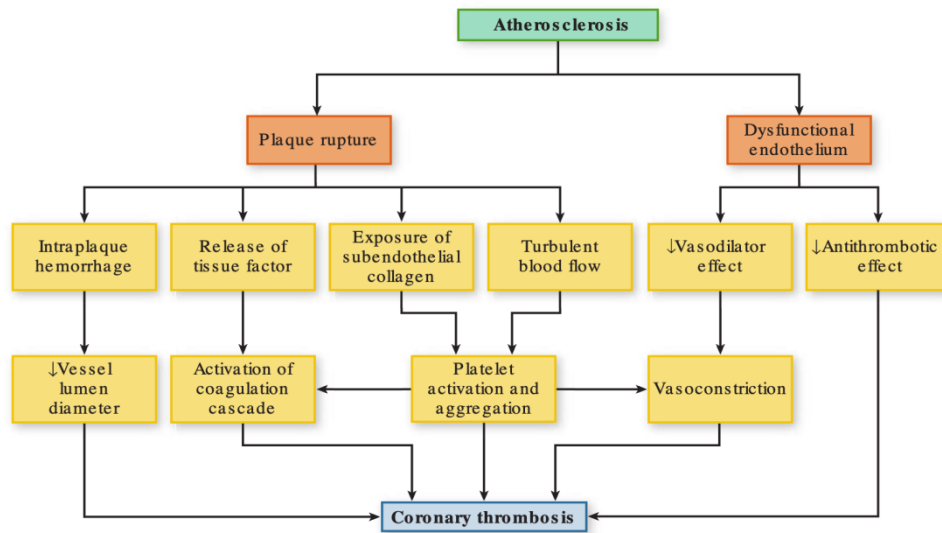
Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan elektrokardiogram (EKG), dan pemeriksaan biomarka jantung, SKA dibagi menjadi:

1. Infark miokard akut dengan elevasi segmen ST (IMA-EST)
2. Infark miokard akut non-elevasi segmen ST (IMA-NEST)
3. Angina pektoris tidak stabil (APTS)

Diagnosis IMA-EST ditegakkan jika terdapat keluhan angina pektoris akut disertai elevasi segmen ST yang persisten di 2 sadapan yang bersebelahan. Inisiasi tatalaksana revaskularisasi tidak perlu menunggu hasil peningkatan biomarka jantung. Diagnosis IMA-NEST dan APTS ditegakkan jika terdapat keluhan angina pektoris akut tanpa elevasi segmen ST yang menetap di 2 sandapan yang bersebelahan. Rekaman EKG saat presentasi dapat berupa depresi segmen ST, inversi gelombang T, gelombang T yang datar, gelombang T pseudo-normalisasi, atau bahkan tidak ada perubahan. Angina pektoris tidak stabil dan IMA-NEST dibedakan berdasarkan hasil pemeriksaan biomarka jantung. Bila hasil biomarka jantung terjadi peningkatan bermakna, maka diagnosis IMA-NEST, jika biomarka jantung tidak meningkat secara bermakna maka diagnosis APTS.¹

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

menyebabkan iskemia miokardium. Pasokan oksigen yang berhenti selama kurang lebih 20 menit menyebabkan miokardium mengalami nekrosis (infark miokard) ¹



Gambar 1. Mekanisme pembentukan trombus koroner ²⁶

II.6. KOMPLIKASI SINDROM KORONER AKUT

Resistensi insulin dikaitkan dengan peningkatan kejadian penyakit kardiovaskular. Hal ini dikarenakan RI menyebabkan perubahan metabolisme intraselular di kardiovaskular dan organ-organ lainnya.¹⁹ Berbagai komplikasi yang dapat terjadi pada SKA yaitu syok kardiogenik, gagal jantung, infark ventrikel kanan, komplikasi mekanik, komplikasi elektrik, perikarditis, komplikasi pendarahan dan tromboemboli, gangguan ginjal akut, hiperglikemia dan kematian.²

Aritmia dan gangguan konduksi sering ditemukan dalam beberapa jam pertama setelah infark miokard. Mekanisme aritmia akibat SKA sangat multifaktor yaitu iskemik, gangguan hemodinamik dan elektrolit, irama *reentry*, dan gangguan automatisasi.² Pada salah satu studi, monitor jantung yang dipasang dalam 11 ± 5 hari sejak infark miokard akut melaporkan insidensi fibrilasi atrium awitan baru sebesar 28%, VT yang tidak berlanjut sebesar 13%, blok AV derajat tinggi sebesar 10% (≤ 30 detak per menit selama ≥ 8 detik), sinus bradikardi sebesar 7% (≤ 30 detak per menit selama ≥ 8 detik), henti sinus sebesar 5% (≥ 5 detik), Ventikel takikardi berkelanjutan sebesar 3% dan VF sebesar 3%. Pada pasien dengan infark miokard akut, VF/VT yang terjadi awal merupakan indikator peningkatan risiko mortalitas 30 hari (22% vs 5%) dibandingkan dengan pasien tanpa VF/VT. ACE-I atau ARB

mengurangi mortalitas 30 hari pasien-pasien ini. Studi-studi lain menyatakan bahwa pemberian penyekat beta dalam 24 jam pertama setelah infark miokard akut pada pasien dengan VF/VT yang berlanjut dikaitkan dengan berkurangnya mortalitas tanpa diikuti perburukan gagal jantung.²

Gagal jantung/*heart failure* (HF) adalah sindrom klinis yang ditandai dengan gejala khas (misalnya sesak napas, pembengkakan pergelangan kaki dan kelelahan) yang dapat disertai dengan tanda-tanda (misalnya peningkatan tekanan vena jugularis, ronki paru dan edema perifer) disebabkan oleh kelainan struktural dan/atau fungsional jantung, mengakibatkan penurunan curah jantung dan/atau peningkatan tekanan intrakardiak saat istirahat atau aktivitas.²⁷ Gagal jantung setelah infark miokard akut merupakan indikasi untuk angiografi dengan maksud untuk melakukan revaskularisasi jika belum dilakukan sebelumnya. Otot miokard ventrikel kiri bisa mengalami iskemik dan *injury*. Regurgitasi mitral iskemik (fungsional) dapat terjadi oleh karena ventrikel kiri mengalami remodeling, bertambah parah dan membutuhkan penanganan bedah tergantung dari beratnya.²

Terminologi utama yang digunakan untuk menggambarkan HF adalah gejala dan tanda, serta didasarkan pada pengukuran LVEF. HF terbagi tiga yaitu, *Heart Failure with preserved Ejection Fraction* (HFpEF), *Heart Failure with mid-range Ejection Fraction* (HFmrEF), dan *Heart Failure with reduced ejection fraction* (HFrEF).

Jenis HF	HFrEF	HFmrEF	HfpEF
K	1 Gejala ± Tanda	Gejala ± Tanda	Gejala ± Tanda
R	2 LVEF <40%	LVEF 40-49%	LVEF ≥50%
I	3 -	1. peningkatan natriuretic peptida	1. peningkatan natriuretic peptida
T		2. setidaknya memenuhi 1 kriteria	2. setidaknya memenuhi 1 kriteria
E		a. penyakit jantung struktural yang relevan (LVH dan/atau LAE)	a. penyakit jantung struktural yang relevan (LVH dan/atau LAE)
R		b. disfungsi diastolik	b. disfungsi diastolik
I			
A			

Syok kardiogenik disebabkan oleh kerusakan berat miokard yang menghasilkan penurunan curah jantung, hipoperfusi organ, dan hipoksia. Secara klinis ini muncul sebagai hipotensi refrakter terhadap resusitasi cairan dengan gambaran hipoperfusi organ akhir yang memerlukan intervensi farmakologis atau mekanis. Menurut guideline KAMIR-NIH (2018) kriteria syok kardiogenik yaitu

SBP <90 mmHg selama >30 menit atau intervensi yang mendukung untuk mempertahankan SBP > 90 mm Hg, bukti kerusakan *end-organ* (gangguan status mental, urin output <30 mL/jam, atau ekstremitas dingin).²⁸ Syok kardiogenik terjadi dalam 6-10% kasus STEMI dan merupakan penyebab kematian utama dengan angka mortalitas di rumah sakit mendekati 50%. Meskipun syok seringkali terjadi di fase awal setelah awitan infark miokard akut, ia biasanya tidak didiagnosis saat pasien pertama tiba di rumah sakit. Penelitian registry SHOCK (*SHould we emergently revascularize Occluded coronaries for Cardiogenic shoCK*) menunjukkan bahwa 50% syok kardiogenik terjadi dalam 6 jam dan 75% syok terjadi dalam 24 jam. Tanda dan gejala klinis syok kardiogenik yang dapat ditemukan beragam dan menentukan berat tidaknya syok serta berkaitan dengan luaran jangka pendek. Pasien biasanya datang dengan hipotensi, bukti *output* kardiak yang rendah (takikardia saat istirahat, perubahan status mental, oliguria, ekstremitas dingin) dan kongesti paru.²

Sanjuan Rafael dkk (2012) pada penelitian terhadap 518 pasien infark miokard akut dengan atau tanpa diabetes melitus mendapatkan bahwa angka mortalitas meningkat seiring dengan peningkatan nilai RI, dari 3% pada IR <2 sampai 18% pada IR >3.¹⁶

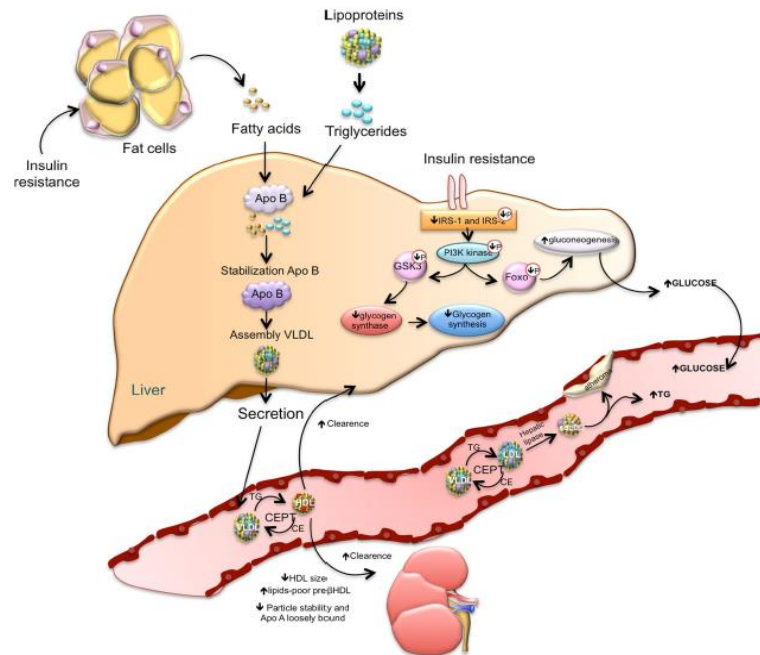
Sanjuan Rafael dkk (2011) pada penelitian terhadap 1.258 pasien infark miokard akut mendapatkan 20% (254/1258) mengalami takiaritmia ventrikel risiko tinggi selama perawatan dan angka mortalitas (115/1.258) lebih tinggi pada pasien dengan takiaritmia ventrikel risiko tinggi.²⁹

II.7. RESISTENSI INSULIN DAN PENYAKIT KARDIOVASKULAR

Resistensi insulin menyebabkan dislipidemia, hipertensi dan disfungsi vaskular, yang berkontribusi terhadap kejadian kardiovaskular.³⁰ Pada penelitian meta-analisis tahun 2012, yang mengambil 65 penelitian dan total 516,325 sampel, menyatakan bahwa RI merupakan prediktor yang baik akan kejadian penyakit kardiovaskular. Pada penelitian prospektif dari *Insulin Resistance Atherosclerosis Study* (IRAS) yang memantau 2938 pasien dengan RI, menyatakan bahwa RI merupakan faktor risiko yang penting akan kejadian penyakit kardiovaskular.¹⁹ Dengan menggunakan model Archimedes, dan perwakilan populasi orang dewasa

muda nondiabetes berusia 20-30 tahun, para penulis menyimpulkan bahwa mencegah RI dapat menghindari infark miokard sekitar 42% pada partisipan selama periode follow-up simulasi 60 tahun.¹⁹

Pada RI dan diabetes mellitus, perubahan metabolik, struktural, dan fungsional di jantung dan pembuluh darah menyebabkan kardiomiopati diabetik, penyakit arteri koroner, iskemik miokard, dan akhirnya gagal jantung. Ada banyak mekanisme molekuler yang menghubungkan antara RI dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular. RI berdampak pada kelainan fungsi vaskuler akibat gangguan vasorelaksasi yang dimediasi nitrit oksida, yang dapat berkontribusi terhadap hipertensi dan peningkatan risiko aterosklerosis. Selain itu, RI melalui berbagai mekanisme menyebabkan akumulasi makrofag di dinding pembuluh darah sehingga meningkatkan terjadinya aterosklerosis dan ketidakstabilan plak.¹⁷



Gambar 2. Model sederhana resistensi insulin¹⁹

Dislipidemia aterogenik terjadi dalam beberapa cara: pertama, insulin biasanya menekan lipolisis pada adiposit, jika sinyal insulin terganggu maka lipolisis meningkat, dan menghasilkan peningkatan kadar asam lemak bebas. Di hati, asam lemak bebas berfungsi sebagai substrat untuk sintesis trigliserida (TG), menstabilkan produksi apolipoprotein B(apoB) dan menghasilkan produksi Very Low Density Lipoprotein (VLDL) yang lebih banyak. Kedua, insulin biasanya

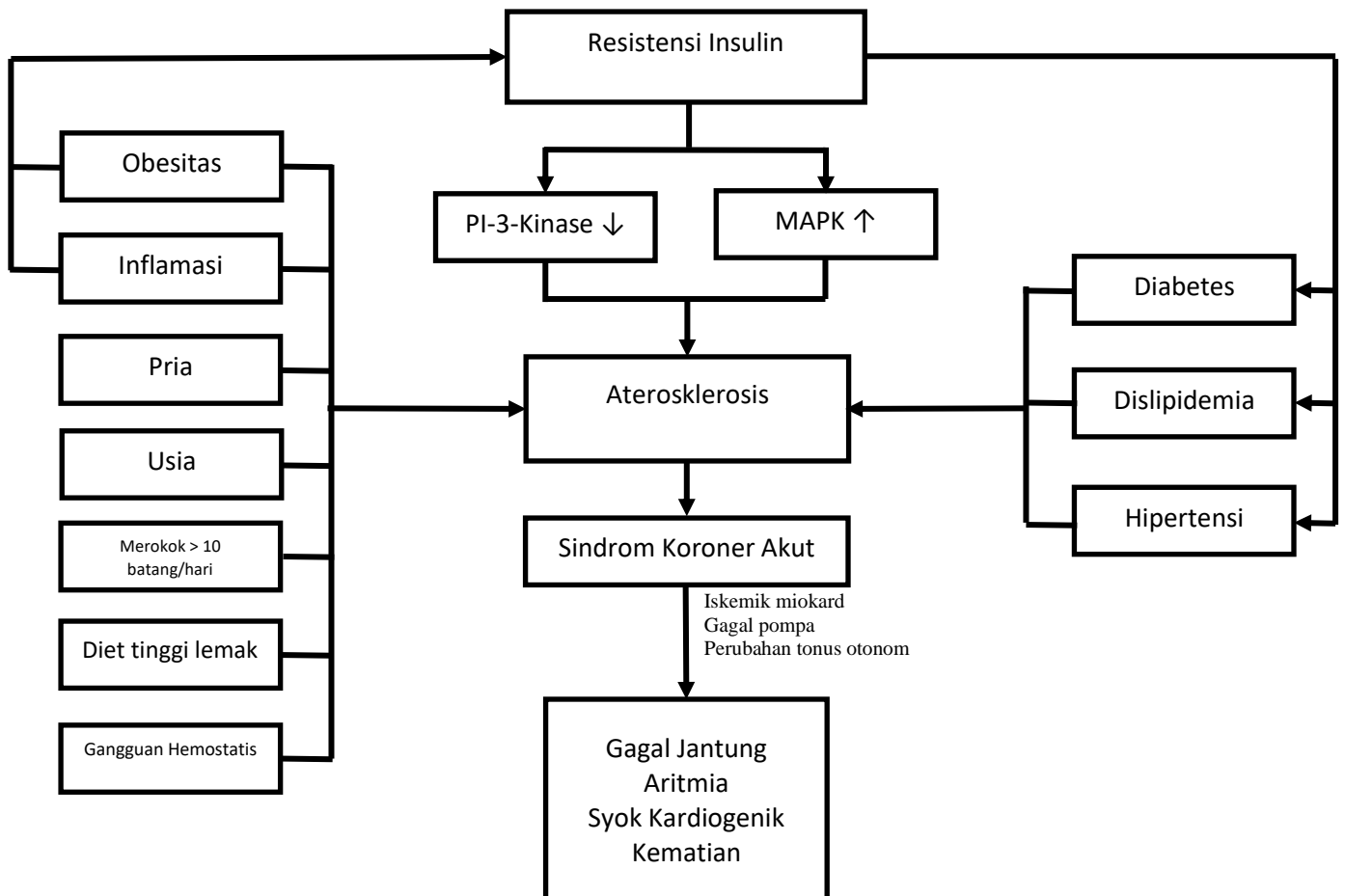
menurunkan apoB melalui jalur yang bergantung pada *phosphoinositide 3-kinase*(PI3K), sehingga RI secara langsung meningkatkan produksi VLDL. Ketiga, insulin mengatur aktivitas lipoprotein lipase, mediator utama klirens VLDL. Dengan demikian, hipertrigliseridemia pada RI merupakan hasil dari peningkatan produksi VLDL dan penurunan klirens VLDL. VLDL dimetabolisme menjadi lipoprotein *remnan* dan LDL, keduanya dapat menyebabkan pembentukan ateroma. TG di VLDL ditransfer ke *High Density Lipoprotein* (HDL) oleh *cholesterol ester transport protein* (CETP) sebagai ganti *ester cholesteryl*, menghasilkan HDL kaya TG (HDL-TG) dan partikel VLDL yang diesterifikasi dengan *glesteryl*. Selanjutnya HDL-TG adalah substrat yang cocok untuk lipase di hati, sehingga dibersihkan dengan cepat dari sirkulasi.³¹ Hal yang sama juga terjadi pada LDL-TG, menghasilkan small dense LDL (SD-LDL) yang lebih aterogeni dibandingkan LDL.³⁰

Hipertensi pada RI, dapat disebabkan oleh meningkatnya aktivitas sistem Renin Angiotensin Aldosteron (RAA) dan terjadinya disfungsi endotel.¹⁹ Studi menunjukkan bahwa baik hiperglikemia dan hiperinsulinemia mengaktifkan Renin Angiotensin System (RAS) dengan meningkatkan ekspresi angiotensinogen, Angiotensin II (AT II), dan reseptor AT1, yang dapat berkontribusi terhadap perkembangan hipertensi pada pasien dengan RI.³² Ada juga bukti bahwa RI dan hiperinsulinemia menyebabkan aktivasi *Sympathetic Nervous System* (SNS), dan sebagai hasilnya, ginjal meningkatkan reabsorpsi natrium, jantung meningkatkan curah jantung, dan arteri merespons dengan vasokonstriksi yang menyebabkan hipertensi.³³ Stres oksidatif menyebabkan penurunan produksi nitrik oksida (NO) dan disfungsi endotel yang berperan pada hipertensi.¹⁹

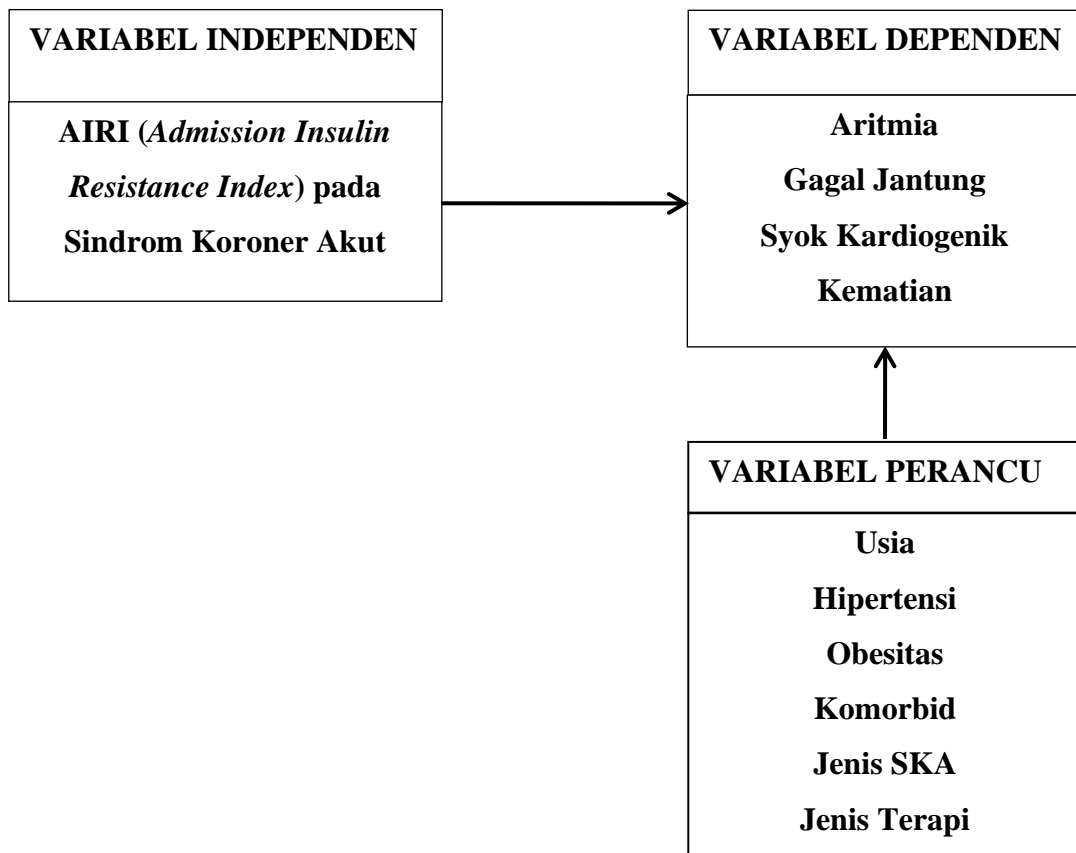
Resistensi insulin akan menyebabkan asupan kalori yang melebihi kapasitas jaringan adiposit sebagai penyimpanan lemak. Hal ini akan menyebabkan akumulasi lemak di jaringan selain adiposit, seperti hepar, otot, pembuluh darah, dan jantung.³⁰ Peningkatan jaringan adiposa epicardial tersebut menyebabkan stenosis jantung dan peningkatan massa lemak di kedua ventrikel menghasilkan ventrikel hipertrofi, disfungsi kontraktil, apoptosis dan gangguan fungsi diastolik ventrikel kiri.

BAB III
KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, VARIABEL
DAN HIPOTESIS PENELITIAN

III. 1 KERANGKA TEORI



III. 2 KERANGKA KONSEP



III. 3 VARIABEL PENELITIAN

- Variabel bebas : *Admission Insulin Resistance Index* (AIRI) pada SKA
- Variabel tergantung : Gagal Jantung, Aritmia, Syok Kardiogenik, Kematian
- Variabel perancu : Usia, Hipertensi, Obesitas, Komorbid, Jenis SKA, Jenis Terapi

III. 4 HIPOTESIS PENELITIAN

Resistensi insulin yang dinilai dengan AIRI berhubungan dengan luaran rumah sakit (gagal jantung, aritmia, syok kardiogenik, dan kematian) pada pasien SKA Non-Diabetes.