

TESIS

**KADAR NATRIUM ADMISI SEBAGAI PREDIKTOR
LUARAN KLINIS JANGKA PENDEK PADA PASIEN
DENGAN INFARK MIOKARD AKUT DI RSUP DR. WAHIDIN
SUDIROHUSODO MAKASSAR**

***ADMISSION SERUM SODIUM LEVEL AS A PREDICTOR
OF SHORT TERM CLINICAL OUTCOME IN ACUTE
MYOCARDIAL INFARCTION PATIENTS AT DR. WAHIDIN
SUDIROHUSODO HOSPITAL IN MAKASSAR***

FIDYA MAYASTRI ASWAD



**DEPARTEMEN KARDIOLOGI DAN KEDOKTERAN VASKULAR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2022

**KADAR NATRIUM ADMISI SEBAGAI PREDIKTOR
LUARANKLINIS JANGKA PENDEK PADA PASIEN
DENGAN INFARKMIOKARD AKUT DI RSUP. WAHIDIN
SUDIROHUSODO MAKASSAR**

***ADMISSION SERUM SODIUM LEVEL AS A PREDICTOR
OF SHORT TERM CLINICAL OUTCOME IN ACUTE
MYOCARDIAL INFARCTION PATIENTS AT DR WAHIDIN
SUDIROHUSODO HOSPITAL IN MAKASSAR***

TESIS

Sebagai salah satu **syarat** untuk mencapai gelar spesialis
Program Studi Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

**Disusun dan diajukan oleh
FIDYA MAYASTRI ASWAD
C165171002**

**PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT JANTUNG
DAN PEMBULUH DARAH
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

TESIS
KADAR NATRIUM ADMISI SEBAGAI PREDIKTOR LUARAN KLINIS
JANGKA PENDEK PADA PASIEN DENGAN INFARK MIOKARD AKUT
DI RSUP. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR

FIDYA MAYASTRI ASWAD

NIM: C165171002

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 23 Agustus 2022 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,


Prof. dr. Peter Kaho, PhD, Sp.FK, Sp.JP (K)

NIP. 19500329 197612 1001


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

NIP. 19680708 199903 1002

Ketua Program Studi,

Dekan Fakultas Kedokteran,


Dr. dr. Muzakkir Amir, SpJP (K)

NIP. 19710810 200812 1 003


Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, SpPD-KGH, SpGK, FINASIM

NIP. 19680530 199603 2 001

TESIS
KADAR NATRIUM ADMISI SEBAGAI PREDIKTOR LUARAN KLINIS
JANGKA PENDEK PADA PASIEN DENGAN INFARK MIOKARD AKUT DI
RSUP. DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR

FIDYA MAYASTRI ASWAD


NIM: C165171002

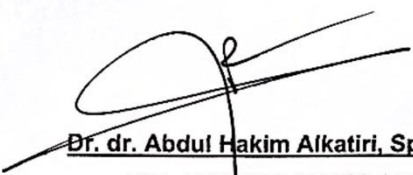
Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka penyelesaian studi PPDS 1 Ilmu Penyakit Jantung Dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 23 Agustus 2022 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama,

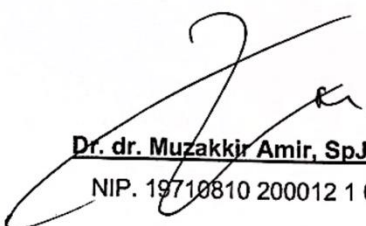
Pembimbing Pendamping,



Prof. dr. Peter Kabo, Ph.D, Sp.FK, Sp.JP (K)
NIP. 19500329 197612 1001


Dr. dr. Abdul Hakim Alkatiri, SpJP (K)
NIP. 19680708 199903 1002

Ketua Program Studi,

Kepala Departemen,


Dr. dr. Muzakkir Amir, SpJP (K)
NIP. 19710810 200012 1 003


Dr. dr. Idar Mappangara, Sp.PD, Sp.JP (K)
NIP. 19660721 199603 1004

**PERNYATAAN KEASLIAN TESIS
DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA**

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul "Kadar Natrium Admisi sebagai Prediktor Luaran Klinis Jangka Pendek pada Pasien dengan Infark Miokard Akut di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar" adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing (Prof. dr. Peter Kabo, PhD,Sp.FK,Sp.JP (K) sebagai Pembimbing Utama dan Dr. dr. Abdul Hakim Alkatiri, Sp.JP (K) sebagai Pembimbing Pendamping). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun 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, 23 Agustus 2022

Yang menyatakan



FIDYA MAYASTRI ASWAD

C165171002

PENETAPAN PANITIA PENGUJI

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji pada
Tanggal 23 Agustus 2022

Panitia penguji Tesis berdasarkan SK Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin
No. 6133/UN4.6.8/TD.06/2022, Tanggal 11 Maret 2022

Ketua : Prof. dr. Peter Kabo, PhD,Sp.FK,Sp.JP (K)

Anggota : Dr. dr. Abdul Hakim Alkatiri, Sp.JP (K)
dr. Akhtar Fajar Muzakkir, SpJP (K)
Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.Kes

Ucapan Terima Kasih

Puji syukur penulis panjatkan Kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan Karunia-Nya, serta sholawat dan salam kita untuk junjungan Nabi besar Muhammad SAW, sehingga penulis dapat menyelesaikan Tesis yang berjudul “Kadar Natrium Admisi sebagai Prediktor Luaran Klinis Jangka Pendek pada Pasien dengan Infark Miokard Akut di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar”. Tesis ini disusun untuk melengkapi persyaratan penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis pada Program Studi Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar. Penulis berharap tesis ini dapat menambah wawasan dan pengetahuan bagi pembaca. Penulis menyadari bahwa tanpa bimbingan dan bantuan dari berbagai pihak, maka penulisan tesis ini tidak dapat diselesaikan dengan baik. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis ingin menghaturkan penghargaan dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. **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.
2. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, FINASIM, SpGK**, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di bidang Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah.
3. **dr. Uleng Bahrin, Sp.PK (K), Ph.D**, Koordinator PPDS-1 Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin bersama staf, yang senantiasa memantau kelancaran Program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah.
4. **Prof. dr. Peter Kabo, PhD, SpFK, SpJP (K)** sebagai pembimbing utama atas kesediaannya membimbing dengan penuh perhatian dan kesabaran sejak perencanaan hingga selesainya karya akhir ini, serta atas kesediaan beliau untuk mendidik, membimbing, dan memberi nasihat yang sangat berharga kepada penulis selama mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah.
5. **Dr. dr. Abdul Hakim Alkatiri, SpJP (K)** sebagai pembimbing kedua yang telah banyak memberikan bimbingan arahan baik selama penyusunan tesis ini dan juga selama proses pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah.
6. **dr. Akhtar Fajar Muzakkir, SpJP (K)** sebagai pembimbing ketiga yang selalu memberikan bimbingan terarah dan rinci serta dukungan motivasi, serta ilmu yang

sangat bermanfaat selama proses penyelesaian tesis pada Program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah.

7. **Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.Kes** sebagai pembimbing metodologi penelitian yang senantiasa menyempatkan waktu untuk membimbing penulis dalam menyelesaikan tesis ini.
8. **Dr. dr. Muzakkir Amir, SpJP (K)** sebagai Ketua Program Studi bagian Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar yang senantiasa memberikan motivasi, dorongan, membimbing dan mengawasi kelancaran proses Pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah.
9. **Dr. dr. Idar Mappangara, SpPD, SpJP (K)** sebagai Ketua Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Universitas Hasanuddin Makassar yang senantiasa memberikan motivasi, dorongan, membimbing dan mengawasi kelancaran proses Pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah.
10. **dr. Yulius Pattimang, SpA, SpJP (K)**, sebagai pembimbing akademik yang senantiasa memberikan motivasi, dorongan, bimbingan, dan arahan yang mendukung kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah.
11. Para Penguji, seluruh Guru Besar, Konsultan, dan Staf Pengajar Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar: **Prof. dr. Junus Alkatiri, SpPD-KKV, SpJP (K), Prof. dr. Ali Aspar Mappahya, SpPD, Sp.JP (K), Dr. dr. Khalid Saleh, SpPD-KKV, dr. Pendrik Tandean, SpPD-KKV, dr. Muh. Nuralim Mallapasi, SpB, SpBTKV, dr. Jayarasti spBTKV, dr. Almudai, Sp.PD, Sp.JP, M.Kes, dr. Zaenab Djafar, M.Kes, Sp.PD, Sp.JP (K), dr. Andi Alief Utama Armyrn, M.Kes, SpJP (K), dr. Aussie Fitriani Ghaznawie, SpJP (K), dr. Az Hafid Nashar, SpJP (K), dr. Fadhillah Maricar, Sp.JP (K), dr. Amelia Arindanie, SP.JP (K) dan dr. Bogie Putra Palinggi, Sp.JP** yang senantiasa penuh kesabaran dan keikhlasan memberikan ilmu, wawasan, pengalaman, serta motivasi bagi penulis selama menempuh pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah.
12. Direktur Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo atas kesediaannya memberikan kesempatan kepada penulis untuk menimba ilmu dan menjalani pendidikan di rumah sakit tersebut.
13. Para pegawai Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin: **Ibu Ida, Kak Hikmah, Kak Bara, Kak Enal, Kak Rahmat,**

Kak Wiwi, paramedis, *cleaning service*, *security*, dan pekerja pada masing-masing rumah sakit, atas segala bantuan dan kerjasamanya selama ini.

14. Suami tercinta dr. Fajar Prabowo, Sp.N, FINA beserta buah hati terkasih Aisyah Fadhilah Prabowo dan Amirah Zakiyah Prabowo yang telah memberikan kasih sayang yang tulus, dukungan, pengorbanan, doa dan pengertiannya selama penulis mengikuti proses pendidikan.
15. Kedua orang tua penulis dr.H. Aswad Muhammad, Sp.S dan Notrita Safitri Saleh serta mertua penulis AKBP H. Wartono (Purn) dan Hj. Endang Suliah Noor yang telah memberikan restu untuk penulis melanjutkan pendidikan, disertai dengan doa, kasih sayang, dan dukungan yang luar biasa selama penulis menjalani pendidikan.
16. Adik kandung penulis dr. Fildzah Marsafita Aswad, Kakak-kakak ipar penulis, Mbak Yanti, Mbak Puspa, Mbak Ulfa, Mas Sul (Alm.), Mas Yayan (Alm.), Mas Hilal serta Adik Ipar penulis, Dek Asri, saudara-saudara dan keluarga besar yang telah memberikan kasih sayang yang tulus, dukungan, doa dan pengertiannya selama penulis mengikuti proses pendidikan.
17. Teman-teman angkatan Juli 2017, dr. Levina Tri Ratana, dr. Lia Susanti, dr. Andi Renata Bastario Sitorus, dr. Dervin Ariansyah, dr. Zulkarnain Muin dan dr. Muhammadin Matahana, atas bantuan dan kerja samanya selama proses pendidikan.
18. Senior terkasih, dr. Edy Kurniawan, dr. Nurhidayah, dr. Maya Sofia, dr. Abdul Gofur, dan dr. Nirsyad Saphiro, atas bantuan dan kerja samanya selama proses pendidikan.
19. Seluruh teman sejawat PPDS-1 Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar: mulai dari senior sampai teman-teman junior yang telah banyak memberikan kontribusi selama proses pendidikan ini. Terima kasih atas bantuan, kebersamaan dan kerjasama yang baik selama penulis menjalani pendidikan.
20. Teman-teman perawat, tenaga administrasi dan staf Program Studi Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah dan teman-teman semua yang tidak dapat disebutkan namanya satu persatu, terima kasih telah banyak membantu penulis dalam menjalani pendidikan.

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

FIDYA MAYASTRI ASWAD

ABSTRAK

Fidya Mayastri Aswad. **Kadar Natrium Admisi Sebagai Prediktor Luaran Klinis Jangka Pendek Pada Pasien Infark Miokard Akut di Rumah Sakit Umum Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar** (dibimbing oleh Peter Kabo, Abdul Hakim Alkatiri, Akhtar Fajar Muzakkir, Andi Alfian Zainuddin)

Kadar elektrolit merupakan pemeriksaan rutin yang merupakan penanda sederhana pada setiap pasien penyakit jantung yang masuk ke rumah sakit. Hiponatremia telah terbukti menjadi prediktor mortalitas kardiovaskular di antara pasien dengan gagal jantung, yang mana aktivasi neurohormonal yang menyertai infark miokard akut mirip dengan yang menyertai gagal jantung. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan bahwa kadar natrium saat admisi dapat menjadi prediktor luaran klinis jangka pendek pada pasien infark miokard akut di Rumah Sakit Umum Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. Penelitian ini bersifat kohort retrospektif yang dilakukan selama periode Januari 2019 hingga Juni 2020. Dari total 663 pasien infark miokard akut, terdapat 242 pasien mengalami hiponatremia dan 64 diantaranya (26.44%) mengalami luaran klinis jangka pendek yang buruk dimana gagal jantung akut paling banyak dijumpai (30.2%), Analisis bivariat menunjukkan hubungan bermakna antara hiponatremia dengan luaran klinis jangka pendek ($p < 0.001$) yaitu pada pasien dengan syok kardiogenik, gagal jantung akut, aritmia maligna serta kematian selama perawatan. Nilai prediksi (AUC) natrium paling tinggi adalah 70,8% pada variabel syok kardiogenik (sensitivitas 67,1% ; spesifisitas 66,3%).

Kata kunci : Hiponatremia, syok kardiogenik, gagal jantung akut, aritmia maligna, kematian, infark miokard akut.

ABSTRACT

Fidya Mayastri Aswad. **Admission Serum Sodium Level as a Predictor of Short Term Clinical Outcome in Acute Myocardial Infarction Patients at Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital in Makassar** (supervised by Peter Kabo, Abdul Hakim Alkatiri, Akhtar Fajar Muzakkir, Andi Alfian Zainuddin)

Electrolyte levels are routine checks and simple markers in every hospitalized patient with heart disease. Hyponatremia has been shown to be a predictor of cardiovascular mortality among patients with heart failure, in that the neurohormonal activation accompanying acute myocardial infarction is similar to heart failure. This study aims to prove that sodium levels at admission can be a predictor of short-term clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction at Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Hospital. This is a retrospective cohort study conducted during the period January 2019 to June 2020. There were 663 patients with acute myocardial infarction during this period with 242 patients experienced hyponatremia and 64 of them (26.44%) experienced poor short-term clinical outcomes where acute heart failure was the most common (30.2%). Bivariate analysis showed a significant association between hyponatremia and short-term clinical outcomes ($p < 0.001$), including patients with cardiogenic shock, acute heart failure, malignant arrhythmias and death during hospitalization. The highest predicted value (AUC) of sodium was 70.8% for cardiogenic shock (67.1% sensitivity; 66.3% specificity).

Keywords: Hyponatremia, cardiogenic shock, acute heart failure, malignant arrhythmia, death, acute myocardial infarction.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN SYARAT GELAR.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN	ii
HALAMAN PENGAJUAN.....	iiiv
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	xiv
PENETAPAN PANITIA PENGUJI	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
ABSTRAK	x
ABSTRACT.....	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xvi
DAFTAR TABEL.....	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	2
1.3. Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus.....	3
1.4. Hipotesis Penelitian	3
1.5. Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1. Sindroma Koroner Akut	5
2.1.1 Definisi & Klasifikasi Sindroma Koroner Akut	5
2.1.2 Infark Miokard Akut (IMA).....	6
2.1.3 Patogenesis Infark Miokard Akut.....	9
2.1.4 Komplikasi Infark Miokard Akut.....	12
2.1.5 Kejadian Kardiovaskular Mayor sebagai Komplikasi Infark Miokard Akut ..	13
2.2. Natrium	18
2.2.1 Fisiologi Natrium	18
2.2.2 Pengaruh Hipernatremia pada Infark Miokard Akut.....	19
BAB III KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP.....	24
3.1. Kerangka teori	24
3.2. Kerangka Konsep	24
BAB IV METODE PENELITIAN	25
4.1. Rancangan Penelitian	25
4.2. Tempat dan Waktu Penelitian	25

4.3.	Populasi Penelitian	25
4.4.	Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	25
4.5.	Perkiraan Jumlah Sampel.....	26
4.6.	Kriteria Inklusi dan Eksklusi	26
4.6.1	Kriteria Inklusi	26
4.6.2	Kriteria eksklusi	27
4.7.	Izin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i>	27
4.8.	Cara Kerja	27
4.9.	Alur Penelitian	29
4.10.	Definisi Operasional.....	29
4.11.	Pengolahan Data dan Analisis Data	31
BAB V HASIL PENELITIAN		33
5.1.	Karakteristik Penelitian	33
5.2.	Karakteristik Subjek Penelitian	33
5.3.	Analisis Bivariat Karakteristik dengan Luaran Klinis Jangka Pendek	35
5.4.	Analisis Bivariat Kadar Natrium dengan Luaran Klinis Jangka Pendek	37
BAB VI PEMBAHASAN		44
BAB VII PENUTUP		49
7.1.	Kesimpulan	49
7.2.	Saran.....	49
7.3.	Keterbatasan Penelitian	49
DAFTAR PUSTAKA		50

DAFTAR SINGKATAN

ADP	: <i>Adenosine diphosphate</i>
APTS	: Angina pektoris tidak stabil
ATP	: <i>Adenosine triphosphate</i>
AQP2	: <i>Aquaporine-2</i>
AQP3	: <i>Aquaporine-3</i>
AVP	: <i>Arginine Vasopressine</i>
BNP	: <i>B-type natriuretic peptide</i>
CAMP	: <i>Cyclic Adenosine Monophosphate</i>
DM	: Diabetes Mellitus
EKG	: Elektrokardiografi
GRACE	: <i>Global Registry of Acute Coronary Syndrome</i>
HDL	: <i>High Density Lipoprotein</i>
IFN	: Interferon
IKP	: Intervensi Koroner Perkutan
IMA	: Infark Miokard Akut
IMAEST	: Infark Miokard Akut Elevasi Segmen ST
IMANEST	: Infark Miokard Akut Non Elevasi Segmen ST
LBBB	: <i>Left Bundle Branch Block</i>
LDL	: <i>Low Density Lipoprotein</i>
NaCl	: Natrium Chloride

NaHCO ₃	: Natrium Bicarbonat
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
OR	: <i>Odds Ratio</i>
PCWP	: <i>Pulmonary Capillary Wedge Pressure</i>
PJK	: Penyakit Jantung Koroner
SKA	: Sindrom Koroner Akut
SNS	: <i>Symphathetic Nervous System</i>
SRAA	: Sistem Renin-Angiotensin-Aldosteron
SIADH	: <i>Syndrome of Inapropriate Antidiuretic Hormone</i>
V1a	: Vasopressine type 1a receptor
V1b	: Vasopressine type 1b receptor
V2	: Vasopressine type 2 receptor
WHO	: <i>World Health Organization</i>

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Klasifikasi Sindrom Koroner Akut	5
Gambar 2.2. Alur Penegakan Diagnosis Sindrom Koroner Akut.....	8
Gambar 2.3. Proses Pembentukan Thrombus Koroner.....	12
Gambar 2.4. Komplikasi Infark Miokard Akut	13
Gambar 2.5. Aktivasi Vasopressin	21
Gambar 5.1 Kurva Analisis ROC Kadar Natrium Sebagai Prediktor Kejadian Syok Kardiogenik.....	38
Gambar 5.2 Kurva Analisis ROC Kadar Natrium Sebagai Prediktor Kejadian Gagal Jantung Akut	39
Gambar 5.3 Kurva Analisis ROC Kadar Natrium Sebagai Prediktor Kejadian Aritmia Maligna	40
Gambar 5.4 Kurva Analisis ROC Kadar Natrium Sebagai Prediktor Kejadian Kematian	41
Gambar 5.5 Kurva Analisis ROC Kadar Natrium Sebagai Prediktor Lama Perawatan	42

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Definisi Infark Miokard Akut.....	6
Tabel 5.1 Karakteristik Sampel	34
Tabel 5.2. Uji Normalitas Variabel Numerik.....	35
Tabel 5.3. Analisis Bivariat Karakteristik dengan Luaran Klinis Jangka Pendek .	36
Tabel 5.4 Analisis Bivariat Natrium dengan Luaran Klinis Jangka Pendek	37
Tabel 5.5 Analisis Bivariat Kadar Natrium dengan Syok Kardiogenik.....	38
Tabel 5.6 Analisis Bivariat Kadar Natrium dengan Gagal Jantung Akut	39
Tabel 5.7 Analisis Bivariat Kadar Natrium dengan Aritmia Maligna	40
Tabel 5.8 Analisis Bivariat Kadar Natrium dengan Kematian	41
Tabel 5.9 Analisis Bivariat Kadar Natrium dengan Lama Perawatan.....	42
Tabel 5.10 Analisis Bivariat Kadar Natrium dengan Lama Perawatan.....	42
Tabel 5.11 AUC, Sensitivitas Dan Spesifisitas Berdasarkan Cut-off Point Optimal Natrium Terhadap Luaran Klinis Jangka Pendek Pasien Infark Miokard Akut	43

BAB I

PENDAHULUAN

1.1.Latar Belakang

Penyakit kardiovaskular masih memiliki angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi pada tingkat Global. Berdasarkan *World Heart Organization* (WHO), penyakit kardiovaskular menjadi penyebab kematian di dunia peringkat satu. Sebanyak 17,9 juta orang meninggal akibat penyakit jantung koroner (PJK) di tahun 2016 yakni 31% dari semua kematian global. Pada tahun 2016, PJK menyebabkan 36,32% penyebab kematian. Prevalensi penyakit jantung didiagnosis dokter di semua kelompok umur pada tahun 2018 di Indonesia sebesar 1,5%. (WHO, 2018; RISKESDAS, 2013). Selain itu, PJK merupakan masalah kardiovaskular yang utama karena menyebabkan angka perawatan rumah sakit dan angka kematian yang tinggi (Irmalita *et al.*, 2015).

Penentuan stratifikasi risiko pada pasien dengan sindroma koroner akut (SKA) sangat penting untuk penentuan tatalaksana yang optimal. (Rohla *et al.*, 2014). Pada praktik klinis, biomarka serum sering digunakan untuk stratifikasi risiko, selain memang sensitif dan spesifik untuk SKA juga berkorelasi erat dengan keluaran klinis. Sebagai contoh *cardiac troponin* digunakan tidak hanya untuk kepentingan penegakan diagnosis, juga secara independen dapat memprediksi mortalitas di setiap ng/ml kenaikannya (Antman *et al.*, 1996). Sedangkan *B-type Natriuretic peptide* (BNP) memiliki relevansi dalam memprediksi mortalitas, gagal jantung kronis dan infark miokard berulang pada pasien sindroma koroner akut (Galvani *et al.*, 2004).

Selanjutnya, kadar elektrolit merupakan pemeriksaan rutin setiap pasien penyakit jantung yang masuk ke rumah sakit. Pemeriksaan elektrolit merupakan

penanda sederhana, mudah didapat serta hemat biaya. Kadar elektrolit pada pasien dengan sindroma koroner akut juga merupakan parameter laboratorium yang sudah banyak di teliti pada beberapa studi. Kadar natrium dan kalium ditemukan lebih rendah pada pasien dengan IMA (Hariprasad & Basavaraj, 2018). Hiponatremia sering dihubungkan dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas pada pasien infark miokard (Patil *et al.*, 2016). Hiponatremia pada faseawal infark miokard akut dengan elevasi segmen ST (IMAEST) juga telah terbukti merupakan prediktor mortalitas jangka panjang dan rehospitalisasi akibat gagal jantung yang independen terhadap prediktor klinis lainnya termasuk fraksiejeksi ventrikel kiri (Goldberg *et al.*, 2006).

Hiponatremia telah terbukti menjadi prediktor mortalitas kardiovaskular di antara pasien dengan gagal jantung. Pada pasien ini, hiponatremia telah dikaitkan dengan pelepasan vasopresin nonosmotik, aktivasi sistem renin- angiotensin, dan produksi katekolamin. Faktanya, aktivasi neurohormonal yang menyertai infark miokard akut mirip dengan yang menyertai gagal jantung. Selain itu studi sebelumnya telah menemukan bahwa hiponatremia terkait erat dengan prognosis gagal jantung, stroke, sirosis hati dan penyakit ginjal kronis (Huang *et al*, 2012; Jenq *et al*,2010; Kovesdy *et al*,2012).

Dari latar belakang yang telah dikemukakan diatas, penulis tertarik untuk meneliti apakah nilai natrium admisi dapat menjadi prediktor prognosis dalam masa rawatan pada pasien dengan IMA.

1.2. Rumusan Masalah

“Bagaimana peran kadar natrium admisi terhadap luaran klinisjangka pendek pada pasien infark miokard akut (IMA) di Rumah Sakit Umum Wahidin Sudirohusodo Makassar?”

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk membuktikan bahwa kadar natrium saat admisi dapat menjadi prediktor luaran klinis jangka pendek pada pasien infark miokard akut di Rumah Sakit Umum Wahidin Sudirohusodo Makassar.

1.3.2 Tujuan Khusus

- Mengetahui jumlah kejadian aritmia maligna selama perawatan pada pasien IMA.
- Mengetahui jumlah kejadian syok kardiogenik selama perawatan pada pasien IMA.
- Mengetahui jumlah kejadian gagal jantung akut selama perawatan pada pasien IMA.
- Mengetahui jumlah kejadian tingkat kematian selama perawatan pada pasien IMA.
- Mengetahui lama perawatan pada pasien IMA.

1.4. Hipotesis Penelitian

Kadar natrium admisi dapat menjadi prediktor luaran klinis jangka pendek pada pasien infark miokard akut di Rumah Sakit Umum Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

1.5. Manfaat Penelitian

1. Pengembangan ilmu pengetahuan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat ilmiah bagi tenaga kesehatan dan peneliti lain mengenai peran kadar natrium sebagai prediktor luaran klinis jangka pendek pada pasien infark miokard akut, sehingga diharapkan dapat membantu dalam menentukan tindakan lanjutan

untuk keluaranklinis yang lebih baik.

2. *Kepentingan masyarakat*

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat terhadap pasien infark miokard akut sehingga dapat memperbaiki kualitas hidup.

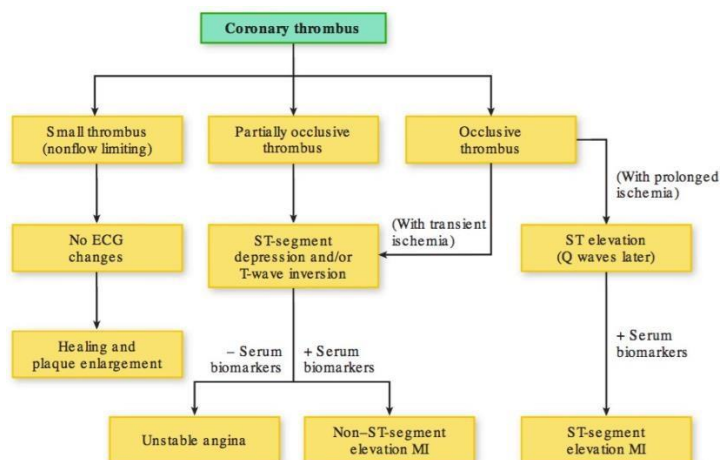
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Sindroma Koroner Akut

2.1.1 Definisi & Klasifikasi Sindroma Koroner Akut

Sindroma koroner akut (SKA) merupakan sekumpulan gejala yang diakibatkan oleh gangguan aliran darah parsial hingga total dari pembuluh darah koroner secara akut (Wilder *et al.*, 2016). Kejadian iskemia miokard diklasifikasikan menjadi angina pectoris tidak stabil (APTS), infark miokard akut non elevasi segmen ST (IMANEST) hingga infark miokard akut elevasi segmen ST (IMAEST). Patofisiologi yang mendasari dari ketiganya sama yaitu terdapat plak aterosklerosis diikuti dengan formasi trombus yang menghalangi aliran darah di arteri koroner sehingga mengurangi asupan oksigen miokard (Kim *et al.*, 2013). IMAEST terjadi karena oklusi trombus total, sedangkan APTS dan IMANEST disebabkan oklusi trombus parsial. APTS dan IMANEST dibedakan dengan adanya nekrosis miokard pada IMANEST (Wilder *et al.*, 2016).



Gambar 2.1 Klasifikasi Sindrom Koroner Akut (Wilder *et al.*, 2016)

2.1.2 Infark Miokard Akut (IMA)

Infark miokard akut didefinisikan sebagai kejadian klinis (atau patologis) pada kondisi iskemia miokard dimana terdapat bukti kerusakan miokardium. Diagnosis ditegakkan ketika terdapat peningkatan dan/atau penurunan troponin bersamaan dengan bukti pendukung berupa gejala khas, perubahan elektrokardiografi (EKG) tipikal, atau bukti pencitraan hilangnya miokardium viabel atau abnormalitas gerakan dinding regional baru (Anderson and Morrow, 2017; Thygesen et al., 2018). IMAEST dan IMANEST ditandai dengan kenaikan dan/atau penurunan troponin yang khas dengan setidaknya satu nilai > 99th persentil batas atas referensi (Reichlin et al., 2012)..

Universal definitions of myocardial injury and myocardial infarction
Criteria for myocardial injury
The term myocardial injury should be used when there is evidence of elevated cardiac troponin values (cTn) with at least one value above the 99th percentile upper reference limit (URL). The myocardial injury is considered acute if there is a rise and/or fall of cTn values.
Criteria for acute myocardial infarction (types 1, 2 and 3 MI)
The term acute myocardial infarction should be used when there is acute myocardial injury with clinical evidence of acute myocardial ischaemia and with detection of a rise and/or fall of cTn values with at least one value above the 99th percentile URL and at least one of the following: <ul style="list-style-type: none">• Symptoms of myocardial ischaemia;• New ischaemic ECG changes;• Development of pathological Q waves;• Imaging evidence of new loss of viable myocardium or new regional wall motion abnormality in a pattern consistent with an ischaemic aetiology;• Identification of a coronary thrombus by angiography or autopsy (not for types 2 or 3 MIs). Post-mortem demonstration of acute athero-thrombosis in the artery supplying the infarcted myocardium meets criteria for <i>type 1 MI</i> . Evidence of an imbalance between myocardial oxygen supply and demand unrelated to acute athero-thrombosis meets criteria for <i>type 2 MI</i> . Cardiac death in patients with symptoms suggestive of myocardial ischaemia and presumed new ischaemic ECG changes before cTn values become available or abnormal meets criteria for <i>type 3 MI</i> .

Tabel 2.1 Definisi Infark Miokard Akut (Thygesen et al., 2018)

IMAEST merupakan kejadian dimana iskemia miokard transmural menyebabkan cedera miokard atau nekrosis. Infark miokard dengan elevasi ST terjadi akibat oklusi satu atau lebih arteri koroner yang mensuplai jantung. (Akbaret al., 2022).

Diagnosis STEMI didasarkan pada gejala klinis dan perubahan elektrokardiogram (EKG). Meskipun STEMI mungkin bersifat *silent* atau hadir dengan kematian jantung mendadak, sebagian besar pasien datang dengan nyeri dada tipe iskemik yang khas. Nyeri yang dirasakan sering terjadi lebih dari 20 menit dengan deskripsi nyeri sebagai rasa tidak nyaman seperti tertekan, tertindih, dan sensasi seperti tertimpa beban berat pada dada.

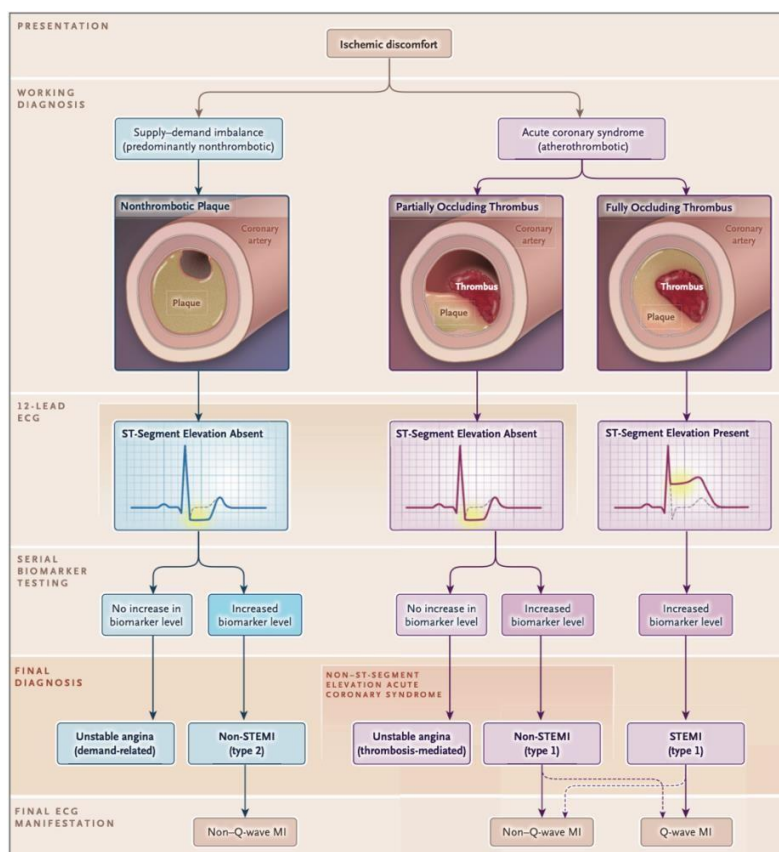
Nyeri tidak membaik dengan istirahat maupun dengan konsumsi obat nitrat. Nyeri dapat menjalar ke leher, rahang bawah atau lengan kiri serta dapat disertai dengan gejala aktivasi sistem saraf otonom seperti mual, muntah atau keringat dingin. (Choudhury et al., 2016; Scirica, 2015).

Pada EKG 12 sadapan didapatkan gambaran elevasi segmen ST, seringkali dengan depresi segmen ST resiprokal pada sadapan lain (Choudhury et al., 2016). *European Society of Cardiology (ESC)*, *American College of Cardiology Foundation (ACCF)*, *the American Heart Association (AHA)*, dan *the World Health Federation (WHF)* menetapkan kriteria EKG berikut untuk STEMI (Thygesen et al., 2012) :

- Elevasi segmen ST baru pada titik J pada 2 sadapan yang berdekatan dengan *cutoff point* lebih besar dari 0,1 mV pada semua sadapan selain V2 atau V3
- Pada sadapan V2-V3 *cutoff point* lebih besar dari 0,2 mV pada pria berusia lebih dari 40 tahun dan lebih besar dari 0,25 pada pria berusia kurang dari 40 tahun, atau lebih besar dari 0,15 mV pada wanita.
- Pasien dengan LBBB (*left bundle branch block*) yang sudah ada sebelumnya dapat dievaluasi lebih lanjut menggunakan kriteria Sgarbossa (Smith et al., 2012) :
 - Elevasi segmen ST 1 mm atau lebih yang sesuai dengan (dalam arah yang samadengan) kompleks QRS.
 - Depresi segmen ST 1 mm atau lebih pada sadapan V1, V2, atau V3.
 - Elevasi segmen ST 5 mm atau lebih yang tidak sesuai dengan (dalam arah yang berlawanan) kompleks QRS.
- Penegakan diagnosis IMAEST juga dengan pemeriksaan biomarka enzim jantung (troponin) yang naik dan/atau turun nilai enzim jantung (troponin)

sedikitnya satu nilai diatas persentil 99 nilai normal (Thygesen *et al.*, 2012).

Sedangkan IMANEST ditegakan berdasarkan klinis angina tipikal berupa angina saat istirahat lebih dari 20 menit, angina onset baru (*Canadian Cardiovascular Society Classification* kelas II atau III), destabilisasi dari angina stabil sebelumnya (setidaknya *Canadian Cardiovascular Society Classification* kelas II) atau angina paska infark tanpa disertai elevasi segmen ST yang persisten. Abnormalitas EKG yang dapat dijumpai adalah ST depresi, elevasi segmen ST transien, dan perubahan gelombang T dan dapat dijumpai gambaran EKG normal pada 1/3 pasien. Gejala dan perubahan EKG kemudian disertai dengan peningkatan kadar enzim jantung yang bermakna (Irmalita *et al.*, 2015; Roffi *et al.*, 2016).



Gambar 2.2 Alur Penegakan Diagnosis Sindrom Koroner Akut (Anderson & Morrow, 2017)

2.1.3 Patogenesis Infark Miokard Akut

Ruptur plak arterosklerosis merupakan pemicu utama terjadinya thrombosis intra koroner.

Xanthoma Intima Adaptif (fatty streak) & Penebalan Intima

Xanthoma intima (fatty streak) dan penebalan intima dianggap sebagai manifestasi paling awal dari penyakit aterosklerotik. "Xanthoma" adalah istilah patologis umum yang menggambarkan akumulasi fokal lipid-laden macrophage dalam intima. Fatty streak berhubungan dengan akumulasi makrofag di dalam intima. Penebalan intima, suatu proses nonaterogenik yang melibatkan sel otot polos, terjadi pada anak-anak di lokasi yang sama dengan plak lanjut pada orang dewasa. Penebalan intima patologis ditandai dengan kumpulan lipid ekstraseluler yang mengandung proteoglikan tanpa adanya nekrosis. Kumpulan lipid terdiri dari area yang kaya akan hyaluronan dan proteoglikan dengan tidak adanya sel otot polos dan sel inflamasi; namun, kumpulan lipid kaya akan deposit lipid ekstraseluler. Kumpulan lipid cenderung berkembang di lapisan intima yang lebih dalam di dekat tunika media arteri (Crea et al., 2020).

Inflamasi dan Progresi Plak

Aterosklerosis merupakan penyakit inflamasi kronis, dengan infiltrasi monosit sebagai salah satu tahap awal. Kehadiran lipoprotein intima dan produk turunan atau modifikasinya menyebabkan peningkatan ekspresi molekul adhesi pada permukaan endotel. Adhesi sel inflamasi melibatkan ekspresi selektin, yang memfasilitasi perlekatan kuat monosit ke integrin endotel dan transmigrasi melalui protein junctional endotel. Oksidasi partikel lipoprotein densitas rendah (LDL) dapat berpartisipasi dalam inisiasi dan perkembangan aterosklerosis dan dipromosikan oleh makrofag, sel endotel, dan sel otot polos. LDL teroksidasi mendorong proses kemoatraksi, misalnya, dengan menginduksi sekresi

macrophage-chemotactic protein-1 (MCP-1) oleh sel-sel endotel (Crea et al., 2020).

Fibroatheroma

Fibroatheroma, atau disebut juga sebagai fibrous cap atheroma, dianggap mewakili bentuk lanjut pertama dari lesi aterosklerotik. Lesi ini ditandai dengan adanya inti nekrotik yang dihasilkan oleh infiltrasi makrofag ke dalam lipid pool dan dienkapsulasi oleh jaringan fibrosa di sekitarnya (fibrous cap). Inti nekrotik disebabkan oleh kematian makrofag yang mengandung lipid, atau disebut juga sebagai sel busa (foam cell). Sel busa mengandung ester kolesterol dan kolesterol bebas. Seiring perkembangan plak, kandungan kolesterol bebas dari lesi plak meningkat. Rasio kolesterol bebas yang tinggi terhadap fosfolipid dalam membran sel telah terbukti menjadi toksin bagi sel, dan oleh karena itu sitotoksitas yang diinduksi kolesterol bebas dapat berkontribusi pada nekrosis sel busa. Baik sitotoksitas seluler yang diinduksi oleh kolesterol bebas maupun pembersihan defektif dari sel-sel apoptotik berkontribusi terhadap pembesaran inti nekrotik. Perdarahan intraplak merupakan faktor penting lain yang berperan dalam pembesaran inti nekrotik (Crea et al., 2020).

Remodeling Arteri Koroner

Peningkatan ukuran lesi dapat mengganggu aliran darah luminal hanya jika terjadi penyempitan penampang melintang luminal sebesar 40 persen atau lebih. Tidak adanya penyempitan luminal independen terhadap lesi pada plak awal telah dikaitkan dengan kompensasi pembesaran pembuluh darah, yaitu, remodeling arteri koroner positif, yang sering disebut sebagai "fenomena Glagov". Studi USG postmortem dan intravaskular telah menunjukkan bahwa remodeling positif dari dinding arteri koroner berhubungan dengan kandungan lipid yang lebih tinggi dan infiltrasi makrofag, serta fitur plak yang tidak stabil seperti ruptur akut, perdarahan

intraplak, dan thin-cap fibroatheroma (Crea et al., 2020).

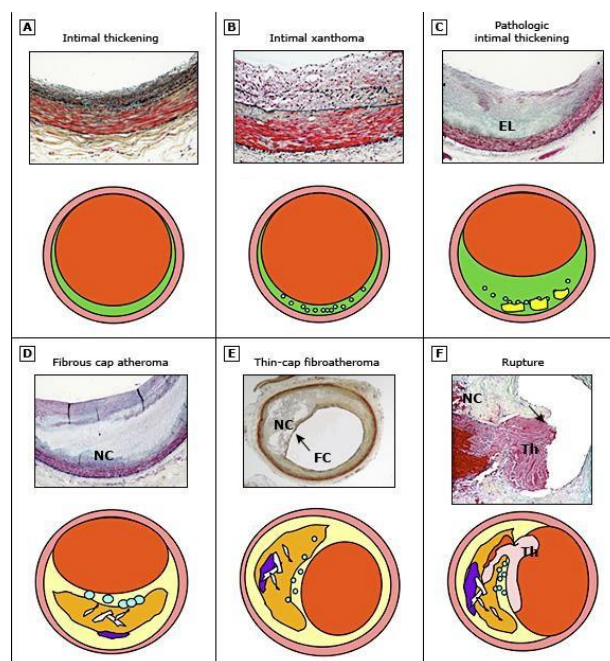
Thin-cap Fibroatheroma

Thin-cap fibroatheroma merupakan lesi yang menjadi prekursor rupturnya plak, dan memiliki inti nekrotik dan cap yang tipis (<65 mikrometer) dan mengalami ruptur pecah dengan trombus luminal di-atasnya. Ada kemungkinan bahwa pada beberapa pasien, cap fibrosa menjadi tipis karena dominasi aksi matriks metaloproteinase, yang dilepaskan dari makrofag teraktivasi, yang terletak di bawah cap fibrosa yang kaya kolagen. Sebaliknya, pada pasien lain, ketebalan cap fibrosa dapat meningkat karena dominasi sintesis kolagen. Dengan demikian, evolusi lesi arteri koroner bersifat dinamis. Thin-cap fibroatheroma, juga disebut sebagai "plak rentan", teridentifikasi sebagai inti nekrotik besar (mewakili sekitar 25 persen dari area plak) dan dipisahkan dari lumen oleh cap fibrosa tipis, dengan ketebalan kurang dari 65 mikrometer. Cap fibrosa banyak diinfiltrasi oleh makrofag dan limfosit T (Crea et al., 2020).

Ruptur Plak

Sebagian besar ACS disebabkan oleh hilangnya integritas lapisan pelindung di atas plak aterosklerotik. Hal ini terjadi melalui ruptur plak ketika cap fibrosa yang menutupi plak terganggu atau melalui erosi ketika lapisan endotel plak terganggu. Gangguan pada lapisan pelindung ini memungkinkan darah bersentuhan dengan kandungan yang sangat trombogenik dari inti nekrotik (termasuk faktor jaringan). Ruptur plak adalah penyebab utama trombus ACS. Darah luminal berhubungan langsung dengan inti nekrotik, dan dapat menyebabkan trombosis. Pada tempat ruptur, trombus luminal kaya akan trombosit, sehingga menimbulkan gambaran yang sangat putih (trombus putih), sedangkan pada ujung proksimal dan distal dekat tempat penyebaran trombosis, tampak merah (trombus merah), karena terdiri dari lapisan fibrin dan sel darah merah. Seiring waktu, penyembuhan trombus ditandai dengan infiltrasi sel otot

polos, akumulasi protein matriks ekstraseluler (yaitu, proteoglikan dan kolagen), neovaskularisasi, inflamasi, dan reendotelisasi permukaan luminal. Pecahnya fibrous cap memungkinkan elemen darah seluler dan non seluler yang bersirkulasi bersentuhan langsung dengan komponen yang sangat trombogenik dari inti nekrotik dan dianggap secara langsung bertanggung jawab atas perkembangan trombus yang sebenarnya. Secara historis, inti nekrotik dianggap sebagai sumber utama faktor jaringan; namun, sekarang diketahui bahwa monosit yang bersirkulasi, bukan hanya makrofag, memasok faktor jaringan yang memicu dan menyebarkan trombus akut di atas aterosklerosis koroner yang tidak stabil (Crea et al., 2020)



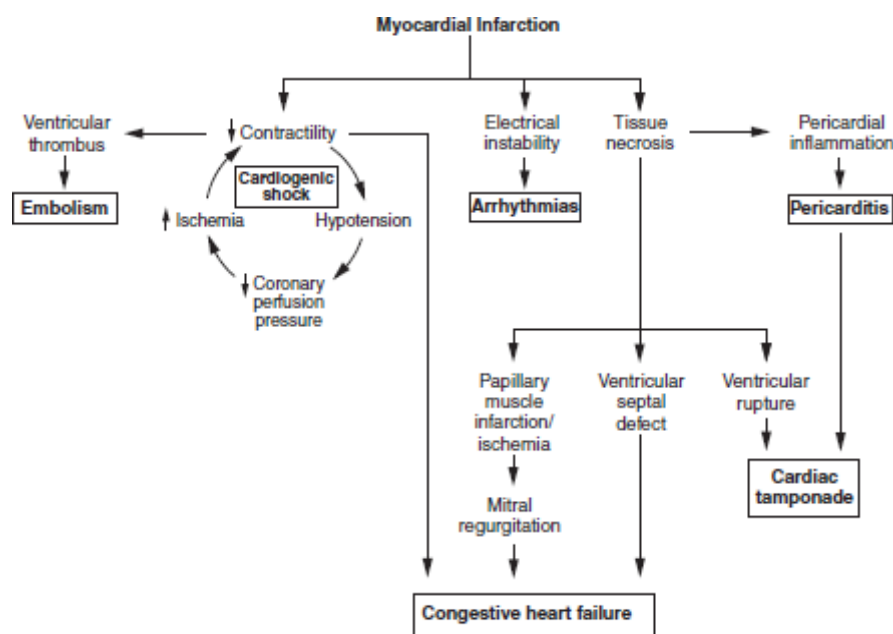
Gambar 2.3 Patogenesis Infark Miokard Akut (Crea et al., 2020)

2.1.4 Komplikasi Infark Miokard Akut

Terdapat beberapa komplikasi yang dapat terjadi pada IMA, namun yang umum terjadi yaitu iskemia berulang, aritmia, disfungsi miokard (gagal jantung, syok kardiogenik), infark ventrikel kanan, komplikasi mekanik (ruptur ototpapilaris, dinding ventrikel, septum ventrikel, aneurisma ventrikel), pericarditis (sindroma

dressler) dan tromboemboli (Wilder *et al.*, 2016).

Komplikasi pada fase awal IMA terjadi sebagai akibat dari nekrosis miokardium, sedangkan yang berkembang dalam beberapa hari atau minggu kemudian biasanya merupakan akibat proses inflamasi dan penyembuhan jaringan nekrosis (Wilder *et al.*, 2016). Komplikasi utama IMA ialah gagal jantung (53%) dan fibrilasi ventrikel (27%). Angka mortalitas pada IMA yang tidak mendapat terapi optimal adalah 40-50% dalam dua jam pertama setelah onset. Mortalitas juga dijumpai meningkat pada pasien dengan syok kardiogenik (Ehsan *et al.*, 2012).



Gambar 2.4 Komplikasi Infark Miokard Akut (Wilder *et al.*, 2016).

2.1.5 Kejadian Kardiovaskular Mayor sebagai Komplikasi Infark Miokard Akut

Kejadian Kardiovaskular Mayor merupakan istilah yang digunakan untuk menggambarkan kejadian klinis atau komplikasi yang diakibatkan oleh suatu proses mayor dalam sistem kardiovaskular, berupa kematian kardiovaskular, aritmia maligna, syok kardiogenik, dan gagal jantung akut. Komplikasi dapat terjadi karena proses inflamasi, mekanik dan abnormalitas elektrik yang di picu oleh

nekrosis miokard. Komplikasi pada fase awal dapat terjadi karena nekrosis miokard itu sendiri sedangkan komplikasi lanjutan yang muncul dalam beberapa hari sampai minggu biasanya terjadi akibat proses inflamasi dan penyembuhan jaringan nekrosis (Wilder *et al.*, 2016).

IMA masih menjadi penyebab tersering kematian kardiovaskular. Identifikasi pasien dengan infark miokard yang memiliki risiko tinggi untuk mengalami kematian masih terus diteliti. Kejadian kematian pada penyakit kardiovaskular sering kali berhubungan dengan aritmia, syok kardiogenik dan gagal jantung akut. Walaupun panduan menyebutkan bahwa pasien dengan risiko kematian tinggi adalah yang memiliki fraksi ejeksi rendah (<35%), kematian kardiovaskular juga banyak terjadi pada pasien dengan fraksi ejeksi yang masih baik. Setelah melewati fase akut dari infark miokard, pasien bahkan masih memiliki peningkatan risiko untuk kematian kardiovaskular (Mortada & Akhtar, 2010; Kim *et al.*, 2013; Morrow & Braunwald, 2017).

Aritmia sering terjadi selama fase akut infark miokard dan menjadi penyebab mayor mortalitas sebelum tiba di rumah sakit. Dengan kemajuan di bidang unit pelayanan koroner yang modern dalam deteksi dan penanganan gangguan irama, pasien yang dirawat di rumah sakit dapat terhindar dari kematian akibat aritmia (Wilder *et al.*, 2016). Hipotesa mekanisme utama terjadinya aritmia pada fase akut oklusi koroner adalah reentri yang disebabkan inhomogenitas dari karakteristik elektrik miokard yang mengalami iskemia (Bohula & Morrow, 2019).

Mekanisme yang mendasari aritmogenisitas pada pasien infark miokard adalah sebagai berikut (Wilder *et al.*, 2016): (1) Interupsi anatomis aliran darah terhadap struktur atau jalur konduksi, (2) Akumulasi produk metabolik dan abnormalitas konsentrasi kalsium transelular sebagai akibat kebocoran membran, (3) Stimulasi otonom (simpatis dan parasimpatis), dan (4) Pemberian obat-obatan yang potensial aritmogenik.

Aritmia yang terjadi pada IMA dapat berupa aritmia ventrikel maupun supraventrikel. Aritmia ventrikuler yang *sustained* sering menyebabkan instabilitas hemodinamik dan membutuhkan penanganan segera. Sedangkan aritmia supraventrikuler seperti fibrilasi atrium juga membutuhkan penanganan segera pada keadaan dimana laju ventrikel sangat cepat sehingga terjadi deteriorasi hemodinamik (Gorennek *et al.*, 2014).

Aritmia ventrikular merupakan tipe aritmia yang paling sering terjadi di fase awal iskemia, dan pasien IMA dengan persentasi klinis aritmia memiliki mortalitas yang lebih tinggi. Selama beberapa dekade terakhir, intervensi koroner perkutan (IKP) dan trombolisis serta penggunaan penyekat beta telah menurunkan insidensi takikardi ventrikel dan fibrilasi ventrikel yang *sustained* dalam 48 jam setelah onset IMA. Sekitar 10% dari pasien paska infark miokard masih memiliki risiko tinggi dalam bulan pertama setelah pulang dari rumah sakit (mortalitas >25% dalam 2 tahun). Kematian mendadak yang sekunder diakibatkan oleh takikardi ventrikel atau fibrilasi ventrikel diperkirakan sebanyak 50% pada pasien yang risiko tinggi dalam fase ini (Bhar-Amato *et al.*, 2017).

Mekanisme dari aritmia pada IMA multifaktorial termasuk iskemia, abnormalitas hemodinamik, elektrolit (hipokalemia, hipomagnesemia), metabolik (asidosis, hipoksia), re-entri dan peningkatan automatisasi. Iskemia miokard akut menyebabkan defisiensi adenosin trifosfat (ATP), glikolisis anaerobik yang menyebabkan asidosis, peningkatan kalium ekstraseluler dan akumulasi lisofosfatidilkolin. Hal-hal tersebut akan menyebabkan perubahan elektrofisiologi berupa: (1) ketidakseimbangan ion, (2) penurunan kontraktilitas akibat gangguan regulasi kalsium intraseluler dan (3) penurunan kecepatan konduksi diakibatkan fungsi *gap junction* yang terganggu. Aritmogenezis pada fase awal IMA sering dimanifestasikan dengan takikardi ventrikel polimorfik sedangkan aritmia ventrikel pada fase lanjutan setelah IMA terjadi karena mekanisme reentri akibat jaringan

parut karena revaskularisasi yang inkomplit (Das, 2016).

Gagal jantung merupakan manifestasi lanjutan yang terjadi sebagai akibat dari komplikasi dari IMA dan merupakan prediktor mortalitas yang paling penting pada pasien IMA sehingga memiliki implikasi penting dalam strategi tatalaksana. IMA dapat menyebabkan disfungsi sistolik maupun diastolik. Disfungsi diastolik ventrikel kiri dapat menyebabkan peningkatan tekanan vena pulmonal dan kongesti paru. Manifestasi klinis dari gagal jantung menjadi lebih sering seiring perluasan wilayah infark dari ventrikel kiri (Granger *et al.*, 2003; Bohula & Morrow, 2019).

Beberapa mekanisme yang tumpang tindih satu sama lain berkontribusi pada gagal jantung setelah IMA. Gagal jantung pada fase awal IMA terjadi karena kombinasi *stunning* miokardium, nekrosis miosit, dekompensasi gagal jantung sebelumnya atau mitral regurgitasi akut akibat disfungsi otot papilaris. Gagal Jantung pada saat masa rawatan di rumah sakit mungkin terjadi akibat hal-hal yang sudah di kemukakan di atas ditambah lagi kelebihan volume, gangguan fungsi ginjal atau komplikasi seperti ruptur septum ventrikel dan tamponade (Cahill & Kharbanda, 2017).

Klasifikasi gagal jantung pada pasien dengan IMA disebut dengan klasifikasi Killip yang memiliki 4 tingkatan derajat keparahan gagal jantung sesuai dengan klinis. Killip II-IV memiliki ciri khas untuk suatu sindroma gagaljantung, diantaranya didapati suara jantung 3 (S3), ronkhi pada paru, dan peningkatan tekanan vena jugularis. Gagal jantung bisa disertai dengan hemodinamik yang stabil atau tidak stabil. Hemodinamik yang tidak stabil pada gagal jantung dapat mengarah kepada syok kardiogenik (Klein, 2014).

Pada model skor *Global Registry of Acute Coronary Events* (GRACE), Killip merupakan prediktor mortalitas paling penting. Jika dibandingkan dengan pasien IMA tanpa gagal jantung, pasien dengan komplikasi gagal jantung memiliki

risiko peningkatan mortalitas 2-4 kali lebih tinggi (Granger *et al.*, 2003).

Syok kardiogenik didefinisikan sebagai keadaan kritis hipoperfusi organ akhir yang disebabkan penurunan curah jantung. Syok kardiogenik memiliki spektrum klinis mulai dari hipoperfusi ringan sampai keadaan syok berat. Kriteria diagnosis untuk syok kardiogenik adalah: (i) tekanan darah sistolik < 90mmhg selama 30 menit atau kebutuhan akan vasopressor untuk mencapai tekanan darah sistolik \geq 90mmhg; (ii) kongesti paru atau peningkatan tekanan pengisian ventrikel kiri; (iii) tanda gangguan perfusi organ, setidaknya satu dari kriteria berikut : (a) gangguan kesadaran; (b) akral dingin; (c) oliguria; (d) peningkatan laktat serum.

Diagnosis dari syok kardiogenik di tegakkan berdasarkan kriteria klinis tanpa monitoring hemodinamik tingkat lanjut seperti yang sebelumnya di rekomendasikan untuk menentukan indeks kardiak dan *pulmonary capillarywedge pressure* (PCWP) (Reynolds & Hochman, 2008). Syok kardiogenik dapatterjadi ketika lebih dari 40% massa ventrikel kiri mengalami kerusakan. Ketika sebagian besar miokard mengalami nekrosis atau infark maka akan terjadi penurunan fungsi kontraktilitas dan curah jantung. Syok kardiogenik juga semakin memperberat kondisi infark miokard dikarenakan (1) hipotensi menyebabkan penurunan perfusi miokard yang memperberat kerusakan iskemik dan (2) penurunan volume sekuncup meningkatkan ukuran ventrikel kiri dan menyebabkan peningkatan kebutuhan miokard akan oksigen (Wilder *et al.*,2016).

Penyebab tersering dari syok kardiogenik adalah IMA dengan disfungsi ventrikel kiri yakni sekitar 80% dari keseluruhan kasus. Komplikasi mekanis seperti ruptur septum ventrikel (4%), ruptur *free wall* (2%) dan mitral regurgitasiakut (7%) terjadi dengan frekuensi yang lebih jarang (Hochman *et al.*, 2000). Syok kardiogenik akibat komplikasi dari IMA terjadi pada sekitar 5-15% kasus dan masih menjadi penyebab kematian terbanyak pada IMA dengan tingkat mortalitas 40-50% (Aissaoui *et al.*, 2012; Goldberg *et al.*, 2009; Jeger *et al.*, 2008).

2.2. Natrium

2.2.1 Fisiologi Natrium

Natrium adalah kation terbanyak dalam cairan ekstrasel, jumlahnya bisa mencapai 60 mEq per kilogram berat badan dan sebagian kecil (sekitar 10- 14 mEq/L) berada dalam cairan intrasel. Lebih dari 90% tekanan osmotik di cairan ekstrasel ditentukan oleh garam yang mengandung natrium, khususnya dalam bentuk natrium klorida (NaCl) dan natrium bikarbonat (NaHCO₃) sehingga perubahan tekanan osmotik pada cairan ekstrasel menggambarkan perubahan konsentrasi natrium. (Darwis, *et al.*,2008)

Perbedaan kadar natrium intravaskuler dan interstitial disebabkan oleh keseimbangan Gibbs- Donnan, sedangkan perbedaan kadar natrium dalam cairan ekstrasel dan intrasel disebabkan oleh adanya transpor aktif dari natrium keluar sel yang bertukar dengan masuknya kalium ke dalam sel (pompa Na⁺ K⁺). Jumlah natrium dalam tubuh merupakan gambaran keseimbangan antara natrium yang masuk dan natrium yang dikeluarkan. Pemasukan natrium yang berasal dari diet melalui epitel mukosa saluran cerna dengan proses difusi dan pengeluarannya melalui ginjal atau saluran cerna atau keringat di kulit. Pemasukan dan pengeluaran natrium perhari mencapai 48-144 mEq. (Darwis, *et al.*,2008)

Jumlah natrium yang keluar dari traktus gastrointestinal dan kulit kurang dari 10%. Cairan yang berisi konsentrasi natrium yang berada pada saluran cerna bagian atas hampir mendekati cairan ekstrasel, namun natrium direabsorpsi sebagai cairan pada saluran cerna bagian bawah, oleh karena itu konsentrasi natrium pada feses hanya mencapai 40 mEq/L. Keringat adalah cairan hipotonik yang berisi natrium dan klorida. Kandungan natrium pada cairan keringat orang normal rerata 50 mEq/L. Jumlah pengeluaran keringat akan meningkat sebanding

dengan lamanya periode terpapar pada lingkungan yang panas, latihan fisik dan demam. (Matfin & Porth, 2009).

Ekskresi natrium terutama dilakukan oleh ginjal. Pengaturan ekskresi ini dilakukan untuk mempertahankan homeostasis natrium, yang sangat diperlukan untuk mempertahankan volume cairan tubuh. Natrium difiltrasi bebas di glomerulus, direabsorpsi secara aktif 60-65% di tubulus proksimal bersama dengan H₂O dan klorida yang direabsorpsi secara pasif, sisanya direabsorpsi di lengkung henle (25-30%), tubulus distal (5%) dan duktus koligentes (4%). Sekresi natrium di urine <1%. Aldosteron menstimulasi tubulus distal untuk mereabsorpsi natrium bersama air secara pasif dan mensekresi kalium pada sistem renin-angiotensin-aldosteron untuk mempertahankan elektroneutralitas. (Widmaier *et al.*,2004; Ganong, 2005).

2.2.2 Pengaruh Hiponatremia pada Infark Miokard Akut

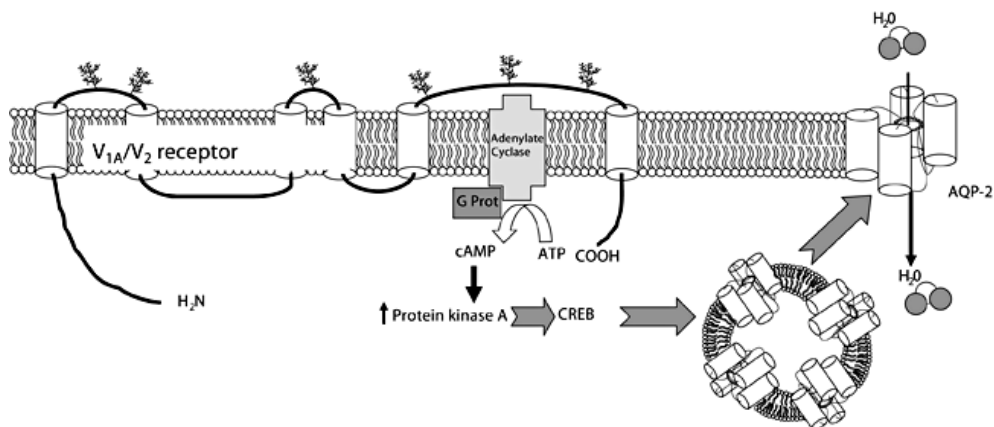
Pada infark miokard akut, pelepasan vasopresin nonosmotik terjadi karena disfungsi ventrikel kiri yang akut, sebagai respon terhadap nyeri, mual, stres mayor, atau respon terhadap pemberian analgetika dan diuretika. Kadar vasopresin meningkat secara bersamaan dengan aktivasi dari neurohormonal lain seperti renin dan norepinefrin. Pada pasien dengan infark miokard akut, hiponatremia menjadi sangat rendah karena aktivasi bersamaan dari sistem renin angiotensin dan peningkatan produksi katekolamin. (Goldberg *et al.*,2004)

Sistem neurohormonal diaktifkan pada fase awal infark miokard akut. Meskipun hal ini dianggap sebagai respons kompensasi awal untuk mempertahankan homeostasis sirkulasi, aktivasi neurohormonal yang berkepanjangan dapat merusak. Aktivasi sistem saraf simpatis diekspresikan sebagai peningkatan kadar katekolamin yang bersirkulasi terjadi pada awal infark

miokard akut. Aktivasi sistem renin- angiotensin terjadi lebih lambat daripada sistem saraf simpatis, tetapi dalam penelitian yang lebih baru, peningkatan kadar angiotensin II plasma ditemukan dalam beberapa jam setelah onset infark. Kadar ANP plasma meningkat pada fase awal infark miokard akut dan dapat meningkat selama sekitar 3 minggu pada pasien dengan disfungsi ventrikel kiri. (Sigurdsson *et al.*,1993)

Hiponatremia didefinisikan sebagai konsentrasi natrium serum ($[Na^+]$) di bawah 136 mEq / l dan terjadi sebanyak 6-22% pasien rawat inap. Hal ini disebabkan oleh kondisi apa pun yang dapat meningkatkan rasio total air tubuh terhadap $[Na^+]$, dan ini sering dikaitkan dengan disregulasi arginin vasopresin (AVP). AVP adalah hormon polipeptida yang dilepaskan dari hipotalamus, atau saluran hipotalamoneurohypophyseal, sebagai respons terhadap penurunan tekanan darah, volume plasma, dan / atau peningkatan osmolalitas plasma. (Rai *et al.*,2006)

Sekresi AVP ditekan ketika osmolalitas serum turun di bawah normal. Ada dua keadaan di mana sekresi AVP akan dipertahankan, atau meningkat, meskipun terjadi hipoosmolalitas. Pertama, saat terjadi disregulasi sel yang mensekresi AVP, yang mungkin terjadi pada sel tumor, dan merupakan salah satu penyebab *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion* (SIADH). Kedua, ketika baroreseptor arteri tekanan rendah atau tinggi merasakan penurunan volume sirkulasi efektif, stimulus untuk sekresi AVP akan melebihi sinyal osmotik dan menghasilkan hiponatremia yang berhubungan dengan sirosis, gagal jantung kongestif dan deplesi volume plasma. (Rai *et al.*,2006)



Gambar 2.5 Aktivasi Vasopresin (Rai *et al.*,2006)

Reabsorpsi air di duktus kolektivus dimediasi oleh aktivasi reseptor vasopresin tipe-2 (V2) di membran basolateral sel duktus kolektivus. Aktivasi reseptor V2 menghasilkan pembentukan cAMP dan aktivasi protein kinase A. Hal ini menyebabkan masuknya kanal air aquaporin-2 (AQP2) ke dalam membran apikal dari ductuskolektivus. Setelah AQP2 dimasukkan ke dalam membran apikal, H₂O memasuki sel dan kemudian keluar melalui AQP3 dan 4 di membran basolateral, menghasilkan reabsorpsi air transeluler. Saat stimulus untuk reabsorpsi H₂O berakhir, AQP2 dikeluarkan dari membran apikal dengan endositosis. (Nielsen *et al.*,2002; Bertuccio *etal.*,2002).

Arginine vasopressin (AVP), juga dikenal sebagai antidiuretik hormon (ADH), adalah neuropeptida yang berperan penting dalam homeostasis peredaran darah dan natrium, serta dalam mengatur osmolalitas serum. AVP mengekspresikan tindakan fisiologisnya dengan mengikat 3 jenis reseptor berbeda, yaitu V1a, V1b dan V2. Reseptor V1a adalah subtype yang paling luas dan ditemukan di pembuluh darah otot polos dan miokardium. Aktivasi reseptor V1a menghasilkan vasokonstriksi, peningkatan afterload dan hipertrofi. Reseptor V2 terutama terletak di ginjal sistem ductus kolektivus dan merupakan mediator

utama ADH dalam reabsorpsi air. Reseptor V1b utamanya adalah ditemukan di hipofisis anterior dan memediasi pelepasan hormon adrenokortikotropik. Telah dilaporkan kadar AVP tinggi pada gagal jantung akut dan kronis, sehingga AVP dianggap memainkan peran penting dalam retensi cairan dan hiponatremia pada pasien dengan gagal jantung kongestif (Goldsmith *et al.*, 1983).

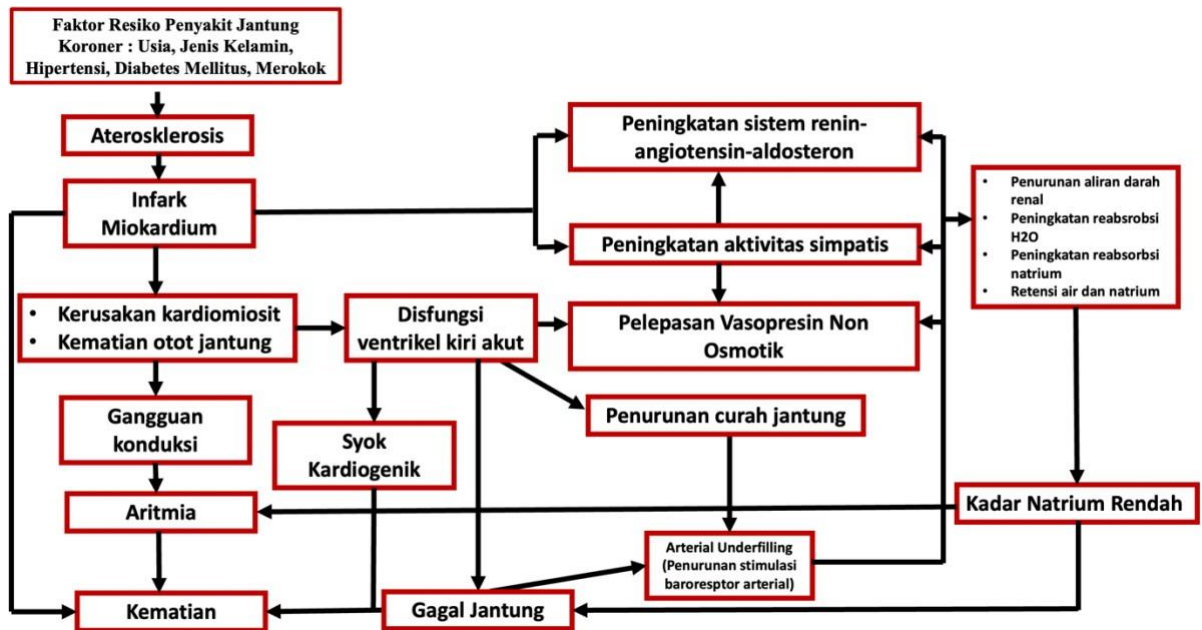
Banyak faktor yang terlibat dalam patogenesis hiponatremia pada pasien dengan gagal jantung. Gagal jantung mengurangi curah jantung dan mengakibatkan penurunan pengisian arteri, yang menginduksi aktivasi sistem saraf simpatis. Hal ini menyebabkan vasokonstriksi perifer dan ginjal serta menurunkan laju filtrasi glomerulus. Efek ini yang dikombinasikan dengan penurunan pengisian arteri mengakibatkan peningkatan reabsorpsi natrium dan air dan menginduksi aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron (SRAA). Selanjutnya peningkatan angiotensin II di perifer dan vasokonstriksi ginjal serta pelepasan aldosteron dari kelenjar adrenal menyebabkan retensi natrium lebih lanjut. Penurunan pengisian arteri serta aktivasi SNS dan SRAA menyebabkan peningkatan pelepasan AVP. Angiotensin II juga merangsang pusat haus otak, meningkatkan asupan air dan pelepasan AVP. AVP mengikat sub tipe reseptor vasopresin-2 (V2) dan meningkatkan jumlah saluran air aquaporin-2, yang menyebabkan peningkatan permeabilitas air di ductus kolektivus dan meningkatkan retensi air. Saluran air aquaporin terdiri dari enam domain membran yang membentuk saluran air di dalam membran duktus kolektivus (Filippatos, 2013).

Berdasarkan mekanisme di atas, pasien dengan gagal jantung dan hiponatremia memiliki kadar renin plasma, angiotensin II, aldosteron, epinefrin, norepinefrin dan dopamine yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien dengan kadar natrium yang normal. Hal ini menunjukkan bahwa pasien gagal jantung mengalami peningkatan produksi AVP dan secara umum mengalami disregulasi

AVP yang ditandai dengan peningkatan kadarnya meskipun terdapat kelebihan volume, distensi atrium dan osmolalitas plasma yang rendah. Selain itu, ekskresi aquaporin-2 melalui urin meningkat pada pasien gagal jantung dengan peningkatan AVP. Peningkatan level AVP plasma tidak berkurang bahkan dengan penambahan cairan akut pada pasien hiponatremia dengan gagal jantung lanjut. Pengamatan ini mengarah pada hipotesis bahwa hiponatremia mungkin menjadi penanda aktivasi neurohormonal yang mencerminkan tingkat keparahan gagal jantung. AVP memainkan peran penting dalam perkembangan hiponatremia pada gagal jantung, namun AVP tidak dapat ditentukan dengan metode laboratorium saat ini (Filippatos, 2013).

BAB III KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP

3.1. Kerangka teori



3.2. Kerangka Konsep

