

**KADAR GLUKOSA ADMISI SEBAGAI PREDIKTOR LUARAN  
KLINIS JANGKA PENDEK PADA PASIEN DENGAN  
INFARK MIOKARD AKUT DENGAN ELEVASI SEGMENT-ST  
(IMA-EST) NON-DIABETIK DI RSUP DR WAHIDIN  
SUDIROHUSODO**

*GLUCOSE ADMISSION LEVEL AS PREDICTOR OF SHORT-  
TERM CLINICAL OUTCOMES IN NON-DIABETIC PATIENT  
WITH ST-ELEVATION OF MYOCARDIAL INFARCTION  
(STEMI) IN RSUP DR WAHIDIN SUDIROHUSODO*

**HENDRY YOSEPH NAINGGOLAN**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)  
PROGRAM STUDI JANTUNG DAN PEMBULUH DARAH  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2023**

**KADAR GLUKOSA ADMISI SEBAGAI PREDIKTOR LUARAN KLINIS  
JANGKA PENDEK PADA PASIEN DENGAN INFARK MIOKARD  
AKUT DENGAN ELEVASI SEGMENT-ST (IMA-EST) NON  
DIABETIK DI RSUP WAHIDIN SUDIROHUSODO**

Tesis

sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar spesialis

Program Studi PPDS-1 Jantung dan Pembuluh Darah

Disusun dan diajukan oleh

**HENDRY YOSEPH NAINGGOLAN**

**NIM C165181004**

kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)  
PROGRAM STUDI JANTUNG DAN PEMBULUH DARAH**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2023**

TESIS

KADAR GLUKOSA ADMISI SEBAGAI PREDIKTOR LUARAN  
KLINIS JANGKA PENDEK PADA PASIEN DENGAN INFARK  
MIOKARD AKUT DENGAN ELEVASI SEGMENT-ST (IMA-EST)  
NON DIABETIK DI RSUP DR WAHIDIN SUDIROHUSODO

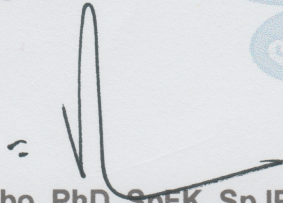
HENDRY YOSEPH NAINGGOLAN

NIM C165181004

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 30 November 2022 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

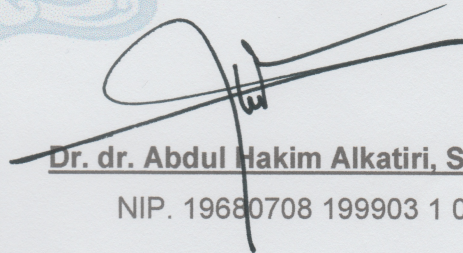
Pembimbing Utama,



Prof. dr. Peter Kabo, PhD, SpFK, SpJP (K)

NIP. 19500329 197612 1 001

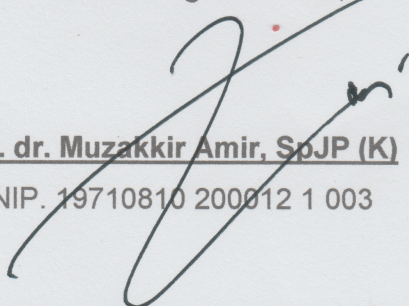
Pembimbing Pendamping,



Dr. dr. Abdul Hakim Alkatiri, SpJP (K)

NIP. 19680708 199903 1 002

Ketua Program Studi,



Dr. dr. Muzakkir Amir, SpJP (K)

NIP. 19710810 200012 1 003

Dekan Fakultas Kedokteran,



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

NIP. 19680530 199603 2 001

**TESIS**


**KADAR GLUKOSA ADMISI SEBAGAI PREDIKTOR LUARAN KLINIS  
JANGKA PENDEK PADA PASIEN DENGAN INFARK MIOKARD AKUT  
DENGAN ELEVASI SEGMENT-ST (IMA-EST) NON DIABETIK DI RSUP  
DR WAHIDIN SUDIROHUSODO**

**HENDRY YOSEPH NAINGGOLAN**

NIM C165181004

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 30 November 2022 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan  
Menyetujui


Pembimbing Utama,



Prof. dr. Peter Kabo, PhD, SpFK, SpJP (K)

NIP. 19500329 197612 1 001

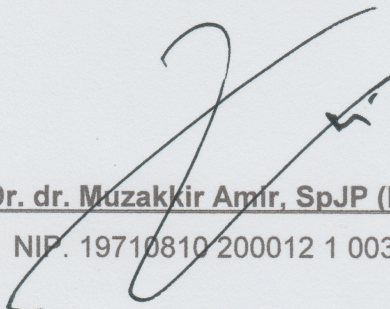
Pembimbing Pendamping,



Dr. dr. Abdul Hakim Alkatiri, SpJP (K)

NIP. 19680708 199903 1 002


Ketua Program Studi,



Dr. dr. Muzakir Amir, SpJP (K)

NIP. 19710810 200012 1 003

Ketua Departemen Kardiologi Dan  
Kedokteran Vaskular,



Dr. dr. Abdul Hakim Alkatiri, SpJP (K)

NIP. 19680708 199903 1 002

## PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini ;

Nama : Hendry Yoseph Nainggolan  
NIM : C165181004  
Program Studi : Ilmu Jantung dan Pembuluh Darah  
Jenjang : Sp-1

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul :


KADAR GLUKOSA ADMISI SEBAGAI PREDIKTOR LUARAN KLINIS JANGKA  
PENDEK PADA PASIEN DENGAN INFARK MIOKARD AKUT DENGAN  
ELEVASI SEGMENT-ST (IMA-EST) NON DIABETIK DI RSUP WAHIDIN  
SUDIROHUSODO

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain dan bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan isi tesis ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 1 Maret 2023

Yang Menyatakan,

  
Handwritten signature: H Y S u

( Hendry Yoseph Nainggolan )

## PENETAPAN PANITIA PENGUJI

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji pada

Tanggal 30 November 2022

Panitia penguji Tesis berdasarkan SK Dekan Fakultas Kedokteran

Universitas Hasanuddin

No.269/UN4.6.1/KEP/2023, Tanggal 5 Januari 2023

Ketua : Prof. dr. Peter Kabo, PhD, SpFK, SpJP (K)

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

## UCAPAN TERIMA KASIH

Dengan memanjatkan puji syukur kehadirat Tuhan Yang Maha Esa, atas segala berkat, karunia, dan lindungan-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan tesis ini sebagaimana mestinya. Penulisan tesis ini merupakan salah satu syarat dalam menyelesaikan pendidikan Spesialis pada Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Saya menyadari bahwa penulisan tesis ini masih jauh dari kesempurnaan baik isi maupun bahasanya, sehingga kritik dan saran yang membangun sangat saya harapkan demi perbaikan selanjutnya.

Dalam kesempatan ini penulis dengan tulus menyampaikan terima kasih kepada Prof. dr. Peter Kabo, PhD, SpFK, SpJP (K) sebagai Pembimbing I dan Dr. dr. Abdul Hakim Alkatiri, SpJP (K) sebagai pembimbing II atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan penelitian ini, pelaksanaan sampai dengan penulisan tesis ini, serta kepada dr. Akhtar Fajar Muzakkir, SpJP (K), yang banyak memberikan masukan terhadap penulis untuk menyelesaikan tesis ini. Terima kasih juga penulis sampaikan kepada Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, MKM. sebagai pembimbing statistik yang telah memberikan arahan dan bimbingan dalam bidang statistik dan pengolahan data dalam penelitian ini.

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

1. Ketua Program Studi Dr. dr. Muzakkir Amir, SpJP (K), Sekretaris Program Studi dr. Az Hafiz Nashar, SpJP(K), seluruh staf pengajar beserta pegawai di Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang memberikan arahan, dukungan, dan motivasi kepada penulis selama pendidikan.
2. Penasihat akademik penulis Prof. dr. Peter Kabo, PhD, SpFK, SpJP(K) yang telah mendidik dan memberikan arahan selama mengikuti proses pendidikan.
3. Seluruh Guru-Guru yang telah mendidik dan membimbing saya selama menjalani proses pendidikan *Prof. Dr. dr. Junus Alkatiri, SpPD, SpJP(K); Prof. Dr. dr. Ali Aspar, SpPD, SpJP(K); Prof. dr. Peter Kabo, PhD, SpFK, SPJP(K); Dr. dr. Idar Mappangara, SpPD, SpJP(K); Dr. dr. Muzakkir Amir, SpJP(K); Dr. dr. Abdul Hakim Alkatiri, SpJP(K); dr. Pendrik Tandean, SpPD-KKV; Dr. dr. Khalid Saleh, SpPD-KKV; dr. Zaenab Djafar, SpPD, SpJP(K); dr. Akhtar Fajar Muzakkir, SpJP(K); dr. Aussie Fitriani Ghaznawie, SpJP(K); dr. Yulius Patimang, SpA, SpJP(K); dr. Andi Alief Utama Armyn, SpJP(K); dr. Az Hafiz Nashar, SpJP(K); dr. Fadillah Maricar, SpJP(K); dr. Amelia Arindanie, SpJP; dr. Bogie P. Palinggi, SpJP.*
4. Kepada orangtua saya beserta saudara kandung saya yang telah memberikan restu untuk penulis melanjutkan pendidikan, disertai dengan doa, kasih sayang, dan dukungan yang luar biasa selama penulis menjalani pendidikan.
5. Lembaga Pengelola Dana Pendidikan (LPDP) atas dukungan dan bantuannya dalam bentuk Beasiswa Penuh Pendidikan selama menjalani Studi.

6. Teman sejawat para PPDS-1 Kardiologi dan Kedokteran Vaskular khususnya dr.Andriany Qanitha,PhD yang banyak membantu saya dalam penyelesaian Metodologi Penelitian tesis saya.
7. Sahabat dan Saudara Roeang 9oenjing yaitu *Wiah, James, Ayu, Ofel, Wiwi, Densu, Idul, Jacky* atas bantuan dan kerja samanya serta dukungannya selama proses pendidikan, sehingga kita dapat bersama-sama menyelesaikan studi dengan penuh tawa, canda haru dan airmata.
8. Seluruh staf administratif Departemen Kardiologi dan Kedokteran vaskular yaitu Bu Ida, Kak Hikmah, Kak Bara, Kak Wiwik yang telah banyak membantu selama proses pendidikan.
9. Seluruh Perawat dan Paramedis di Pusat Jantung Terpadu RSUP Dr Wahidin Sudirohusodo terkhusus tim UGD, CVCU dan Bangsal dan Poli yang selama ini banyak membantu dan bekerjasama selama dinas dan jaga selama pendidikan.
10. Saudara-saudara dan keluarga besar yang telah memberikan kasih sayang yang tulus, dukungan, doa dan pengertiannya selama penulis mengikuti proses pendidikan.
11. Pasien yang telah bersedia mengikuti penelitian ini sehingga penelitian ini dapat berjalan sebagaimana mestinya.
12. Semua pihak yang namanya tidak tercantum namun telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini.

Semoga tesis ini memberikan manfaat dalam perkembangan ilmu pengetahuan pada umumnya serta Ilmu Kardiologi dan Kedokteran Vaskular pada khususnya di masa yang akan datang.

Penulis,

HENDRY YOSEPH NAINGGOLAN



## ABSTRAK

**HENDRY YOSEPH NAINGGOLAN. Kadar Glukosa Admisi sebagai Prediktor luaran klinis jangka pendek pada pasien Infark Miokard Akut dengan elevasi segmen-ST (IMA-EST) non-diabetik di RSUP DR Wahidin Sudirohusodo.** (dibimbing oleh Peter Kabo, Abdul Hakim Alktiri, Akhtar Fajar Muzakkir, Andi Alfian Zainuddin).

Hiperglikemia merupakan fenomena umum yang sering muncul pada pasien sindrom koroner akut, termasuk IMA-EST, bahkan tanpa riwayat diabetes mellitus sebelumnya, hiperglikemia merupakan cerminan dari defisiensi insulin relatif, yang berhubungan dengan peningkatan lipolisis dan kelebihan asam lemak bebas yang bersirkulasi; efek ini dapat meningkat dalam kasus stres akut seperti infark miokard, penelitian ini ingin membuktikan bahwa kadar glukosa saat admisi dapat menjadi prediktor luaran klinis jangka pendek pada pasien IMA-EST di Rumah Sakit Umum Wahidin Sudirohusodo Makassar. Penelitian ini bersifat kohort retrospektif, data diambil dari *ACS Registry* yang melibatkan 475 subyek yang dirawat di RSUP Wahidin Sudirohusodo selama periode Januari 2019 hingga Juni 2020. Analisis Bivariat mendapatkan adanya korelasi positif antara syok kardiogenik dengan hiperglikemia (19,5%,  $p < 0.001$ ). Analisis Bivariat kejadian Gagal Jantung akut dengan hiperglikemia tidak ditemukan perbedaan signifikan (26,3%,  $p = 0.246$ ), Analisis Bivariat aritmia malignan dengan hiperglikemia didapatkan korelasi yang signifikan (20.3%,  $p < 0.001$ ), Analisis bivariat kematian dengan hiperglikemia didapatkan korelasi yang signifikan (14.3%,  $p = 0.002$ ), Kurva analisis ROC mendapatkan nilai glukosa 136,5 mg/dl (AUC 0,606 [0,547-0,664] sensitivitas 58,5%, spesifisitas 52,5%) mampu memprediksi kejadian luaran klinis buruk pada pasien IMA-EST.

Kata Kunci : Hiperglikemia, IMA-EST, Luaran klinis buruk.

## ABSTRACT

HENDRY YOSEPH NAINGGOLAN. **Glucose admission level as predictor of short-term clinical outcomes in non-diabetic patient with st-elevation of myocardial infarction (STEMI) in RSUP Wahidin Sudirohusodo.**

Hyperglycemia is a common phenomenon that often appears in patients with acute coronary syndrome, including IMA-EST, even without a previous history of diabetes mellitus, hyperglycemia is a reflection of relative insulin deficiency, which is associated with increased lipolysis and excess circulating free fatty acids; this effect can increase in cases of acute stress such as myocardial infarction, this study wants to prove that glucose levels at admission can be a predictor of short-term clinical outcomes in IMA-EST patients at Wahidin Sudirohusodo General Hospital Makassar. This study is a retrospective cohort, data were taken from the ACS Registry involving 475 subjects treated at Wahidin Sudirohusodo General Hospital from January 2019 to June 2020. Bivariate analysis found a positive correlation between cardiogenic shock and hyperglycemia (19.5%,  $p < 0.001$ ). Bivariate analysis of the incidence of acute heart failure with hyperglycemia found no significant difference (26.3%,  $p = 0.246$ ), bivariate analysis of malignant arrhythmias with hyperglycemia found a significant correlation (20.3%,  $p < 0.001$ ), bivariate analysis of death with hyperglycemia found a significant correlation (14.3%,  $p = 0.002$ ), ROC analysis curve obtained a glucose value of 136.5 mg/dl (AUC 0.606 [0.547-0.664] sensitivity 58.5%, specificity 52.5%) able to predict adverse clinical outcomes in IMA-EST patients.

Keywords: Hyperglycemia, IMA-EST, poor clinical outcome.

## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
HALAMAN SAMPUL .....	i
PERNYATAAN PENGAJUAN .....	ii
HALAMAN PENGESAHAN .....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS .....	iv
UCAPAN TERIMA KASIH .....	vi
DAFTAR ISI .....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN .....	xv
DAFTAR SINGKATAN .....	xvi
BAB. I PENDAHULUAN .....	18
1.1 Latar Belakang Masalah.....	18
1.2 Rumusan Masalah .....	19
1.3 Tujuan Penelitian.....	19
1.3.1 Tujuan Umum.....	19
1.3.2 Tujuan Khusus.....	19
1.4 Hipotesis Penelitian.....	19
1.5 Manfaat Penelitian.....	20
BAB. II TINJAUAN PUSTAKA .....	21
2.1 Sindroma Koroner Akut .....	21
2.1.1 Definisi & Klasifikasi Sindroma Koroner Akut .....	21
2.1.2 Infark Miokard Akut (IMA) .....	22
2.1.3 Patogenesis Infark Miokard Akut.....	24

2.1.4	Xanthoma Intima Adaptif (fatty streak) & Penebalan Intima .....	24
2.1.5	Inflamasi dan Progresi Plak.....	25
2.1.6	Fibroatheroma.....	25
2.1.7	Remodeling Arteri Koroner.....	26
2.1.8	Thin-cap Fibroatheroma.....	26
2.1.9	Ruptur Plak.....	26
2.1.10	Komplikasi Infark Miokard Akut.....	28
2.1.11	Kejadian Kardiovaskular Mayor sebagai Komplikasi Infark Miokard Akut	28
2.2	Glukosa.....	32
2.2.1	Fisiologi Glukosa.....	32
2.2.2	Patofisiologi hiperglikemia di induksi stress akut pada Infark Miokard.....	33
2.2.3	Mekanisme Hiperglikemia memperburuk luaran Infark Miokard....	33
2.2.4	Definisi Hiperglikemia dan nilai batas klinis. ....	36
<b>BAB. III KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP .....</b>		<b>37</b>
3.1	Kerangka Teori.....	37
	Kerangka Teori.....	37
3.2	Kerangka Konsep.....	37
<b>BAB. IV METODE PENELITIAN .....</b>		<b>38</b>
4.1.	Rancangan Penelitian.....	38
4.2.	Tempat dan Waktu Penelitian .....	38
4.3.	Populasi Penelitian.....	38
4.4.	Sampel dan Cara Pengambilan Sampel.....	38
4.5.	Perkiraan Jumlah Sampel.....	39

4.6. Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	39
3.6.1 Kriteria Inklusi .....	39
3.6.2 Kriteria eksklusi .....	40
4.8. Cara Kerja .....	40
4.9. Alur Penelitian .....	41
4.10. Definisi Operasional .....	41
4.11. Pengolahan Data dan Analisis Data .....	43
BAB. V HASIL PENELITIAN .....	45
BAB. VI PEMBAHASAN .....	59
BAB. VII PENUTUP .....	63
7.1 Kesimpulan .....	63
7.2 Saran .....	63
7.3 Keterbatasan Penelitian .....	63
DAFTAR PUSTAKA .....	64
LAMPIRAN .....	68

## DAFTAR TABEL

Nomor urut	Halaman
1. Definisi Infark Miokard Akut (Thygesen <i>et al.</i> , 2018).....	22
2. Karakteristik Dasar Sampel .....	45
3. Profil Klinis Sampel.....	46
4. Analisis Bivariat Karakteristik dengan Luaran Klinis Jangka Pendek.....	47
5. Analisis Bivariat Kadar Glukosa Admisi dengan Syok Kardiogenik .....	48
6. Analisis Bivariat Kadar Glukosa Admisi dengan Gagal Jantung Akut.....	50
7. Analisis Bivariat Kadar Glukosa Admisi dengan Aritmia Maligna.....	51
8. Analisis Bivariat Kadar Glukosa Admisi dengan Kematian.....	52
9. Analisis Bivariat Kadar Glukosa Admisi dengan Luaran Klinis Buruk .....	53
10.AUC, Sensitivitas Dan Spesifisitas Berdasarkan <i>Cut-off</i> Point Optimal Glukosa Admisi Terhadap Luaran Klinis Jangka Pendek Pasien Infark Miokard Akut.....	55
11.Analisis Multivariabel Logistik Regresi dengan Luaran Klinis: Kematian di Rumah Sakit .....	56
12.Analisis Multivariabel Logistik Regresi dengan Luaran Klinis Buruk Saat Perawatan di Rumah Sakit .....	57
13.Hasil SPSS multivariabel logistik regression dengan luaran klinis: kematian di RS.....	58
14.Hasil SPSS multivariabel logistik regression dengan luaran klinis: total MACE.....	58

## DAFTAR GAMBAR

Nomor urut	Halaman
1. Klasifikasi Sindrom Koroner Akut (Wilder <i>et al.</i> , 2016).....	21
2. Alur Penegakan Diagnosis Sindrom Koroner Akut.....	24
3. Patogenesis Infark Miokard Akut (Crea <i>et al.</i> , 2020).....	27
4. Komplikasi Infark Miokard Akut (Wilder <i>et al.</i> , 2016).....	28
5. Mekanisme Hiperglikemia memperberat IMA-EST .....	35
6. Kerangka Teori .....	37
7. Kerangka Konsep .....	37
8. Alur Penelitian .....	41
9. Kurva Analisis Survival Kaplan-Meier Kadar Glukosa 10. Admisi Terhadap Kejadian Syok Kardiogenik .....	49
11. Kurva Analisis Survival Kaplan-Meier Kadar Glukosa Admisi Terhadap Kejadian Gagal Jantung Akut .....	50
12. Kurva Analisis Survival Kaplan-Meier Kadar Glukosa Admisi Terhadap Kejadian Aritmia Maligna .....	51
13. Kurva Analisis Survival Kaplan-Meier Glukosa Admisi Terhadap Kejadian Kematian.....	52
14. Kurva Analisis Survival Kaplan-Meier Kadar Glukosa Admisi Terhadap Luaran Klinis Buruk Pasien.....	53
15. Kurva Analisis ROC Kadar Glukosa Admisi Dalam Memprediksi Luaran Klinis Buruk Pasien .....	54

## DAFTAR LAMPIRAN

Nomor urut	Halaman
1 Rekomendasi Persetujuan Etik .....	68



## DAFTAR SINGKATAN

Lambang/singkatan	Arti dan penjelasan
ACE2	Angiotensin-Converting Enzyme 2
ACEIs	Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors
ACoVCS	Acute coronavirus cardiovascular syndrome
AHA	American Heart Association
ALT	Alanine aminotransferase
Ang	Angiotensin
APTS	Angina pectoris tidak stabil
ARBs	Angiotensin receptor blockers
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
AST	Aspartate aminotransferase
AT1R	Angiotensin 1 receptor
AV	Atrioventrikular
AVD	Atrioventrikular dekstra
AVS	Atrioventrikular sinistra
BNP	Brain natriuretic peptide
CAD	Coronary artery disease
CI	Confidence interval
CK	Creatine kinase
COVID-19	Coronavirus disease of 2019
CRP	C-reactive protein
CT	Computed Tomography
CVD	Cardiovascular disease
EAT	Epicardial Adipose Tissue
ECG	Electrocardiogram
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation
ESR	Erythrocyte sedimentation rate
G-CSF	Granulocyte colony stimulating factor
Hcy	Homocysteine
HE	Hemagglutinin-esterase
HU	Hounsfield Unit
IL	Interleukin
IMA	Infrak miokard akut
IP	Interferon inducible protein
IV	Interventrikular
LAD	Left anterior descending
LDH	Lactate dehydrogenase
MACE	Major adverse cardiac event
Mas-R	Mas receptor
MCP	Monocyte chemoattractant protein
MIP	Makrofag inflammation protein
MLR	Monocyte–lymphocyte ratio.
MOF	Multi organ failure
NEP	Endopeptidases
NK	Natural killer
NSTE-ACS	Non-ST segment elevation acute coronary syndrome
NSTEMI	Non-ST elevation myocardial infarction

PARP	Poly ADP-ribosepolimerase
PCT	Procalcitonin
PLR	Platelet-Lymphocyte Ratio
PT	Prothrombin time
RAAS	Renin–Angiotensin–Aldosterone System
RNA	Ribonucleic acid
SARS-CoV	Severe acute respiratory syndrome coronavirus
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2
SKA	Sindrom koroner akut
STEMI	ST elevation myocardial infarction
TMPRSS2	Transmembrane serine protease 2
TNF	Tumor necrosis factor
WBC	White blood cell
WHO	World Health Organization

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang Masalah

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).

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

## **1.2 Rumusan Masalah**

“Bagaimana peran kadar glukosa admisi terhadap luaran klinis jangka pendek pada pasien infark miokard akut non diabetik dengan elevasi segment-ST (IMA-EST) di Rumah Sakit Umum Wahidin Sudirohusodo Makassar?”

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Untuk membuktikan bahwa kadar glukosa saat admisi dapat menjadi prediktor luaran klinis jangka pendek pada pasien IMA-EST di Rumah Sakit Umum Wahidin Sudirohusodo Makassar.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

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

## **1.4 Hipotesis Penelitian**

Kadar glukosa admisi dapat menjadi prediktor luaran klinis jangka pendek pada pasien infark miokard akut dengan elevasi segmen-ST (IMA-EST) 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 glukosa sebagai prediktor luaran klinis jangka pendek pada pasien infark miokard akut dengan elevasi segment-ST (IMA-EST), sehingga diharapkan dapat membantu dalam menentukan tindakan lanjutan untuk keluaran klinis yang lebih baik.

### *2. Kepentingan masyarakat*

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

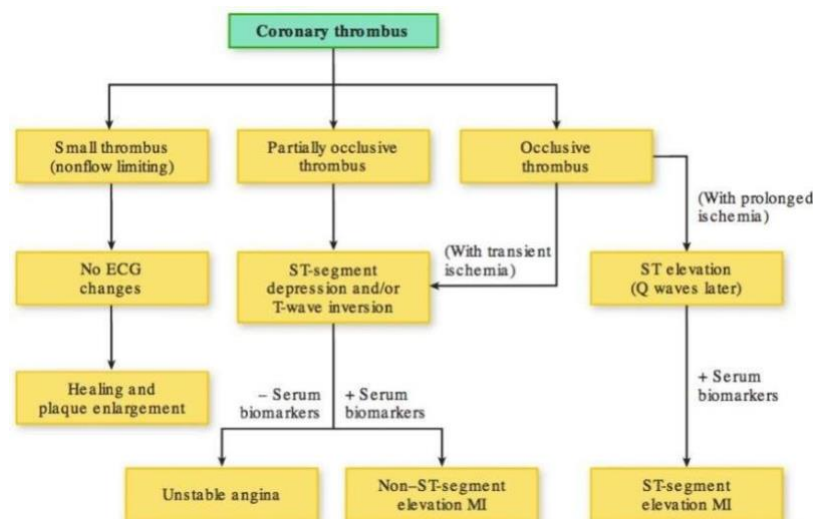
## BAB II

### 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 pektoris 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 disrupsi plak aterosklerosis diikuti dengan formasi thrombus 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 > 99<sup>th</sup> persentil batas atas referensi (Reichlin et al., 2012)..

**Tabel 2. 1 Definisi Infark Miokard Akut (Thygesen *et al.*, 2018)**

Universal definitions of myocardial injury and myocardial infarction
<b>Criteria for myocardial injury</b>
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.
<b>Criteria for acute myocardial infarction (types 1, 2 and 3 MI)</b>
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"> <li>• Symptoms of myocardial ischaemia;</li> <li>• New ischaemic ECG changes;</li> <li>• Development of pathological Q waves;</li> <li>• Imaging evidence of new loss of viable myocardium or new regional wall motion abnormality in a pattern consistent with an ischaemic aetiology;</li> <li>• Identification of a coronary thrombus by angiography or autopsy (not for types 2 or 3 MIs).</li> </ul> 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> .

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. (Akbar et 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).

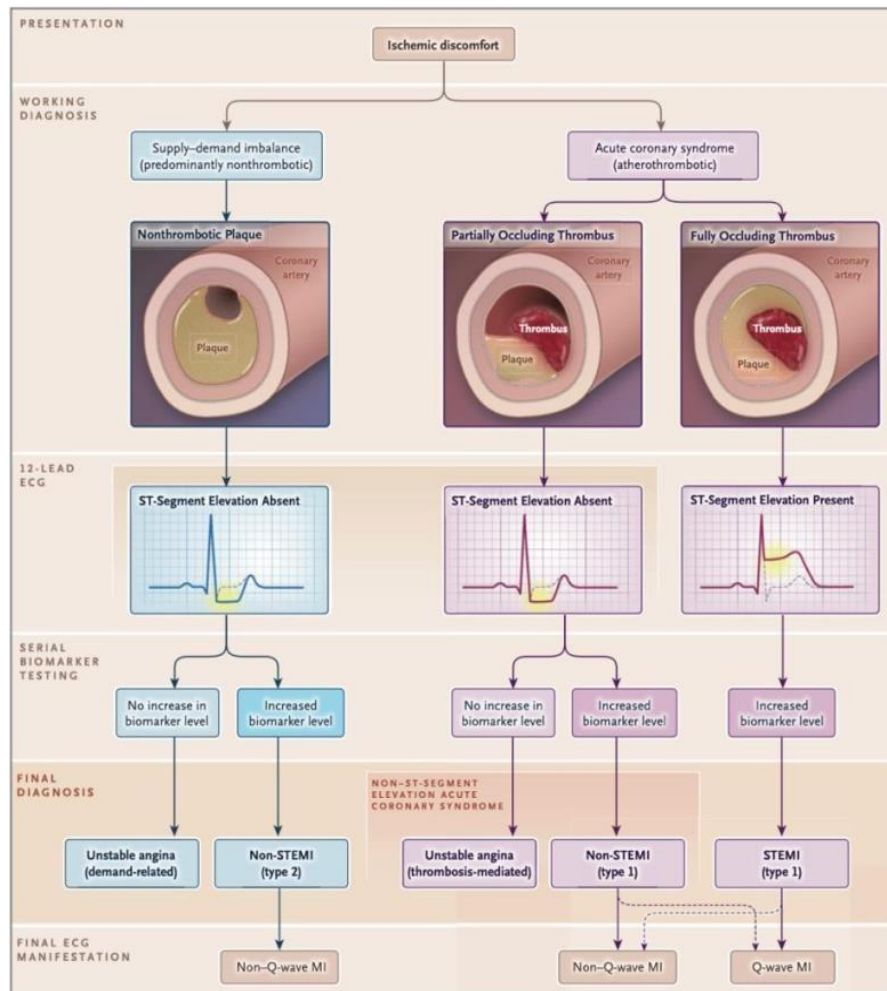
Pada EKG 12 sadapan didapatkan gambaran elevasi segmen ST, seringkali dengan depresi segmen ST resiprokal pada sadapan lain (Choudhury et al., 2016). *European Society of Cardiology (ESC)*, *American College of Cardiology Foundation (ACCF)*, *the American Heart Association (AHA)*, dan *the World Health 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 arteriosklerosis merupakan pemicu utama terjadinya thrombosis intra koroner.

### 2.1.4 Xanthoma Intima Adaptif (fatty streak) & Penebalan Intima

Xanthoma intima (fatty streak) dan penebalan intima dianggap sebagai manifestasi paling awal dari penyakit arteriosklerotik. "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).

### **2.1.5 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).

### **2.1.6 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).

### **2.1.7 Remodeling Arteri Koroner**

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).

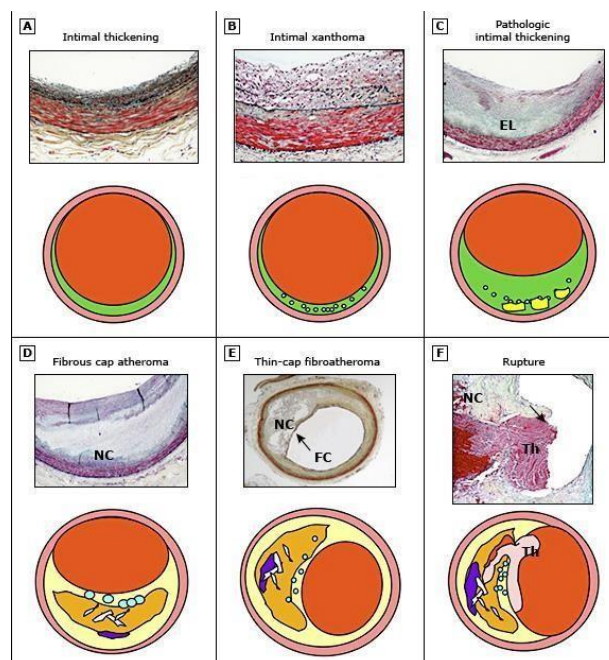
### **2.1.8 Thin-cap Fibroatheroma**

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).

### **2.1.9 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 nonseluler 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)

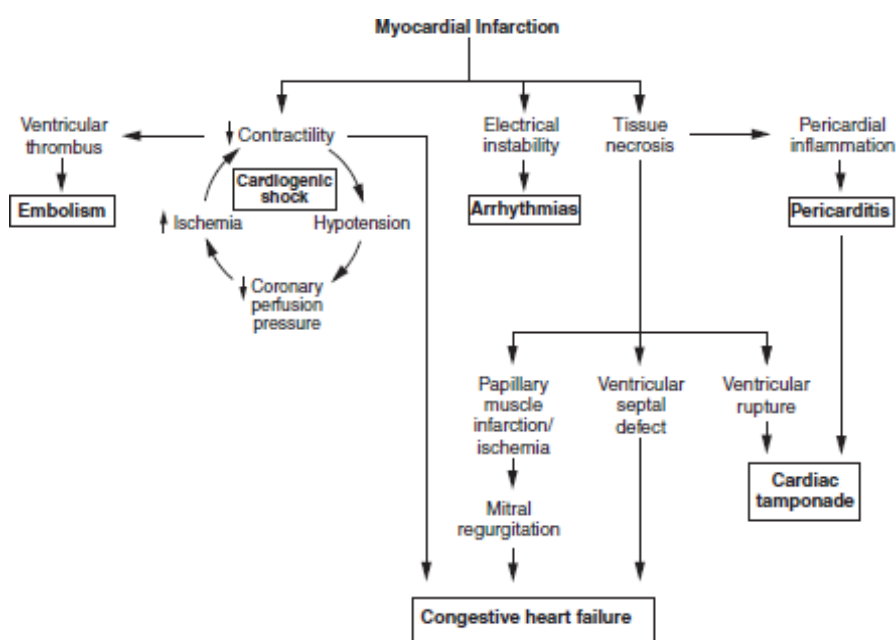


**Gambar 2. 3 Patogenesis Infark Miokard Akut (Crea et al., 2020)**

### 2.1.10 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 otot papilaris, 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).

### 2.1.11 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 beberapahari 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 risikokematian 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 dirumah 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 (Gorenek *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 pasca 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 otomatisasi. 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

rawat 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 gagal jantung, 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 ditegakkan berdasarkan kriteria klinis tanpa monitoring hemodinamik tingkat lanjut seperti yang sebelumnya di rekomendasikan untuk menentukan indeks kardiak dan *pulmonary capillary wedge pressure* (PCWP) (Reynolds & Hochman, 2008). Syok kardiogenik dapat terjadi 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 regurgitasi akut (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 Glukosa

### 2.2.1 Fisiologi Glukosa

Glukosa adalah struktur 6-karbon dengan rumus kimia  $C_6H_{12}O_6$ . Ini adalah sumber energi utama untuk setiap organisme dan sangat penting untuk bahan bakar respirasi seluler baik aerobik dan anaerobik. Glukosa sering masuk ke dalam tubuh dalam bentuk isometrik seperti galaktosa dan fruktosa (monosakarida), laktosa dan sukrosa (disakarida), atau pati (polisakarida). Glukosa dipecah dalam serangkaian reaksi biokimia yang melepaskan energi dalam bentuk ATP. ATP yang berasal dari proses ini digunakan untuk bahan bakar hampir setiap proses yang membutuhkan energi dalam tubuh. Pada eukariota, sebagian besar energi berasal dari proses aerobik (membutuhkan oksigen), yang dimulai dengan molekul glukosa. Glukosa dipecah terlebih dahulu melalui proses anaerobik glikolisis, yang mengarah pada produksi beberapa ATP dan produk akhir piruvat. Dalam kondisi anaerob, piruvat diubah menjadi laktat melalui reduksi. Dalam kondisi aerobik, piruvat dapat memasuki siklus asam sitrat untuk menghasilkan pembawa elektron kaya energi yang membantu menghasilkan ATP pada rantai transpor elektron (ETC). (Hantzidiamantis *et al.*, 2021)

Cadangan glukosa disimpan sebagai glikogen polimer pada manusia. Glikogen hadir dalam konsentrasi tertinggi di hati dan jaringan otot. Regulasi glikogen, dan dengan demikian glukosa, dikendalikan terutama melalui hormon peptida insulin dan glukagon. Kedua hormon ini diproduksi di pulau Langerhans pankreas, glukagon dari sel alfa, dan insulin dari sel beta. Ada keseimbangan antara kedua hormon ini tergantung pada keadaan metabolisme tubuh, dengan insulin dalam konsentrasi yang lebih tinggi selama keadaan kaya energi dan glukagon selama puasa. Melalui proses kaskade sinyal yang diatur oleh hormon-hormon ini, glikogen dikatabolisme membebaskan glukosa (dipromosikan oleh glukagon pada saat puasa) atau disintesis lebih lanjut dengan

mengonsumsi kelebihan glukosa (difasilitasi oleh insulin pada saat kaya energi). Insulin dan glukagon (di antara hormon lainnya) juga mengontrol pengangkutan glukosa masuk dan keluar sel dengan mengubah ekspresi satu jenis transporter glukosa, GLUT4. (Hantzidiamantis *et al.*, 2021)

### **2.2.2 Patofisiologi hiperglikemia di induksi stress akut pada Infark Miokard**

Hiperglikemia merupakan fenomena umum yang sering muncul pada pasien sindrom koroner akut, termasuk STEMI, bahkan tanpa riwayat diabetes mellitus sebelumnya. hiperglikemia merupakan cerminan dari defisiensi insulin relatif, yang berhubungan dengan peningkatan lipolisis dan kelebihan asam lemak bebas yang bersirkulasi; efek ini dapat meningkat dalam kasus stres akut seperti infark miokard dan konsentrasi tinggi asam lemak bebas selama iskemia miokard meningkatkan kebutuhan oksigen miokard dan mengurangi kontraktilitas miokard. (Capes SE *et al.*, 2000) Terdapat beberapa mekanisme yang mendasari terjadinya hiperglikemia pada pasien dengan infark miokard. Mekanisme utamanya adalah sebagai respons terhadap aktivasi sistem saraf simpatis dan peningkatan aktivitas aksis hipotalamus-hipofisis, yang akibatnya akan menghasilkan katekolamin dan glukokortikoid berupa kortisol. Peningkatan aktivitas saraf simpatis juga akan memicu pelepasan glukagon yang merangsang glikogenolisis di otot dan hati, sehingga pemecahan glikogen menjadi glukosa pada akhirnya akan meningkatkan kadar glukosa dalam sirkulasi. (Angeli F *et al.*, 2015)

Mekanisme lain yang bertanggung jawab untuk hiperglikemia akibat stres akut adalah disfungsi sel beta pankreas dan terjadinya resistensi insulin akut. Mekanisme yang mendasari terjadinya disfungsi sel beta pankreas dan resistensi insulin masih belum jelas. Namun, beberapa penelitian sebelumnya telah melaporkan bahwa ada hubungan antara kondisi stres akut akibat infark miokard dengan kejadian disfungsi sel beta yang akan menurunkan produksi insulin dan meningkatkan resistensi insulin. (Capes SE *et al.*, 2000)

### **2.2.3 Mekanisme Hiperglikemia memperburuk luaran Infark Miokard**

Hiperglikemia akibat stres merupakan respon akut tubuh selama sakit kritis, dan terjadi pada fase awal infark miokard, baik pada pasien diabetes maupun non-diabetes. Fenomena ini disebabkan oleh stres patologis, serangkaian reaksi neurohormonal yang

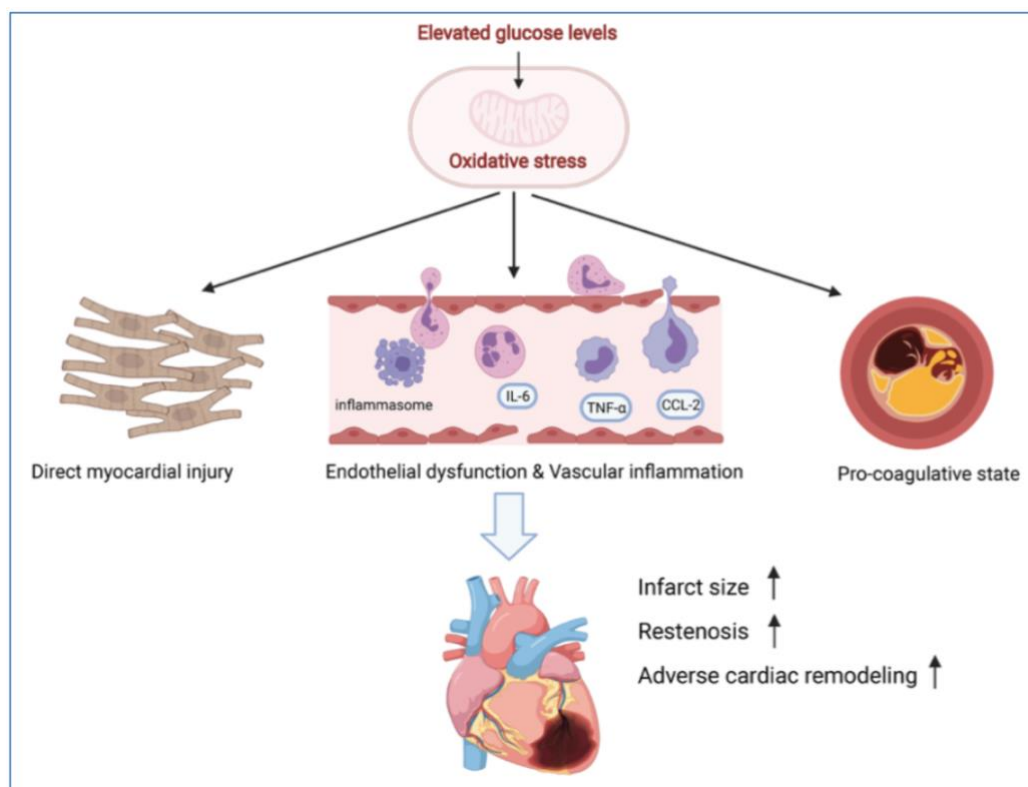
diaktifkan selama MI, mengakibatkan overaktivasi saraf simpatik. Sementara itu, aktivasi kortisol dan noradrenalin yang diinduksi stres, hormon pertumbuhan, dan pelepasan glukagon dapat mempengaruhi homeostasis glukosa dan sekresi insulin, yang mengakibatkan insufisiensi insulin dan hiperglikemia akut. Namun, peningkatan aktivasi simpato-adrenergik dan disregulasi reseptor adrenergik, seperti reseptor beta-adrenergik, dimodulasi oleh protein G ditambah reseptor kinase (GRK), dapat berkontribusi pada beberapa komplikasi seperti gagal jantung dan aritmia. (Sarak *et al.*, 2014)

Beberapa mekanisme telah diusulkan untuk menjelaskan mengapa hiperglikemia menjadi prediktor yang signifikan dari hasil yang buruk pada pasien STEMI, termasuk aritmia, gagal jantung, dan kematian di rumah sakit. Pertama, *Pres dkk.* melaporkan bahwa hiperglikemia akut pada pasien STEMI menyebabkan disfungsi endotel vaskular. Temuan serupa dilaporkan oleh *Dong Bao et al.*, dalam penelitian mereka, mereka menyarankan bahwa terjadinya disfungsi endotel akan menyebabkan penurunan bioavailabilitas Nitric oxide (NO) dan peningkatan agregasi trombosit, yang mengakibatkan kegagalan reperfusi pada pasien STEMI dengan gejala akut hiperglikemia. (Qanitha A *et al.*, 2021)

Kedua, *Kocas dkk.* melaporkan bahwa hiperglikemia pada pasien STEMI menyebabkan peningkatan fragmen protrombin dan faktor VII, serta menghambat aktivator plasminogen jaringan. Hal ini kemudian diperumit oleh hiperkoagulabilitas darah pada pasien dengan hiperglikemia, sehingga mekanisme ini dapat berkontribusi pada kegagalan reperfusi. Ketiga, hiperglikemia mungkin mencerminkan defisiensi insulin relatif, yang menyebabkan peningkatan lipolisis dan asam lemak bebas yang bersirkulasi. *Pres dkk.* melaporkan bahwa hiperglikemia merangsang lipolisis, sehingga meningkatkan asam lemak bebas dalam aliran darah. Yang terakhir adalah toksin bagi miokardium yang sudah iskemik atau infark, memperburuk cedera miosit, kelebihan kalsium, dan menyebabkan aritmia. Defisiensi insulin juga mengurangi kemampuan miokardium untuk menggunakan glukosa secara anaerobik. (Qanitha A *et al.*, 2021)

Telah diketahui dengan baik bahwa stres oksidatif memainkan peran penting dalam cedera reperfusi miokard serta remodeling pasca-infark. Peningkatan stres oksidatif mengakibatkan berbagai kerusakan jaringan melalui jalur intraseluler, termasuk jalur glukosa inflamasi dan non-oksidatif. Hiperglikemia akut menyebabkan dampak

negatif langsung pada miokardium iskemik, mungkin melalui gangguan prakondisi iskemik miokard. *Kersten dkk.* menunjukkan bahwa hiperglikemia akut mengganggu prakondisi iskemik, dan meningkatkan ukuran infark miokard. Selain itu, hiperglikemia akut dapat menyebabkan peradangan vaskular yang diperparah dan disfungsi sel endotel. Beberapa penelitian menunjukkan hubungan antara hiperglikemia dan peningkatan penanda inflamasi vaskular, termasuk protein C-reaktif, interleukin-6 dan TNF- $\alpha$ . (Gambar 2.5) (Qanitha A *et al.*, 2021)



**Gambar 2. 5 Mekanisme Hiperglikemia memperberat IMA-EST**

(Qanitha A *et al.*, 2021)

Hiperglikemik yang berkepanjangan, terutama karena defek dasar metabolisme glukosa, dapat berperan dalam proses aterosklerosis, mengakibatkan penyakit arteri koroner yang lebih luas. Disfungsi endotel yang difus juga dapat menyebabkan disfungsi diastolik dan sistolik selain daripada miokardium yang mengalami infark. Efek sekunder hiperglikemia yaitu memiliki efek protrombotik dan proinflamasi. Trombus yang terkunci

dalam mikrovaskulatur dapat menyebabkan percepatan remodeling miokardium di sekitarnya dan perkembangan kolateral vaskular yang lebih sedikit. Selain itu, pemulihan miokardium lebih lama untuk sel dalam lingkungan hiperglikemia. (Vis MM *et al.*, 2007)

Hiperglikemia akut memperburuk pembentukan trombus yang bergantung pada trombosit, melemahkan efek vasodilatasi yang bergantung pada endotelium, dan mengurangi aliran darah kolateral dengan mempengaruhi ketersediaan nitrit oksida. Perubahan ini terkait dengan penurunan fungsi mikrovaskular sebelum reperfusi dan terkait dengan fenomena *no reflow*, dan ini dapat menjelaskan temuan dalam studi terkait kegagalan reperfusi. (Vis MM *et al.*, 2007)

#### **2.2.4 Definisi Hiperglikemia dan nilai batas klinis.**

Pada tahun 2008, Pernyataan Ilmiah *American Heart Association (AHA)* tentang Hiperglikemia dan Sindrom Koroner Akut menyarankan menggunakan titik batas >140 mg/dl pada tingkat glukosa darah admisi untuk menentukan hiperglikemia dalam keadaan sindroma koroner akut. Sebuah meta-analisis sebelumnya oleh *Capes et al.* menunjukkan bahwa di antara pasien non-diabetes dengan infark miokard akut, pasien dengan hiperglikemia (yaitu tingkat glukosa masuk > 110 mg / dL) memiliki 4 kali peningkatan risiko kematian selama rawat inap, dibandingkan dengan status normoglikemik. Menariknya, di antara pasien diabetes dengan infark miokard akut, peningkatan risiko kematian di rumah sakit diamati hanya pada pasien dengan kadar glukosa masuk 180 mg/dL. (Qanitha A *et al.*, 2021)

Deskripsi glukosa darah admisi yang paling dapat diterima mengacu pada glukosa darah pertama yang dikumpulkan dalam waktu 24 jam setelah masuk rumah sakit. Namun, batas kadar glukosa darah admisi yang digunakan untuk menentukan hiperglikemia pada pasien dengan IMA-EST tetap beragam di antara penelitian sebelumnya.

Berdasarkan rekomendasi tatalaksana hiperglikemik pada IMA-EST menurut panduan *European society of Cardiology 2017* bahwa hiperglikemik di definisikan sebagai glukosa admisi >200 mg/dl, dan pemberian agen penurun glukosa dipertimbangkan pada pasien dengan sindroma koroner akut pada glukosa level >180 mg/dl dan episode hipoglikemia (glukosa <70 mg/dl) haruslah dihindari. (Borja ibanez *et al.*, 2017)