

TESIS

**HUBUNGAN KEJADIAN PNEUMONIA DENGAN KEMATIAN 30 HARI PADA
PASIEN SINDROM KORONER AKUT**

**ASSOCIATION BETWEEN PNEUMONIA INCIDENCE AND 30-DAYS MORTALITY
IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME**

AMALIA KURNIA EKASARI



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

**HUBUNGAN KEJADIAN PNEUMONIA DENGAN KEMATIAN 30 HARI PADA
PASIEIN SINDROM KORONER AKUT**

Tesis

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

Disusun dan diajukan oleh

AMALIA KURNIA EKASARI

C165191006

Kepada

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

TESIS

HUBUNGAN KEJADIAN PNEUMONIA DENGAN KEMATIAN 30 HARI
PADA PASIEN SINDROM KORONER AKUT

AMALIA KURNIA EKASARI

NIM: C165 191 006

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka penyelesaian studi PPDS 1 Program Studi Jantung dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 4 September 2024 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

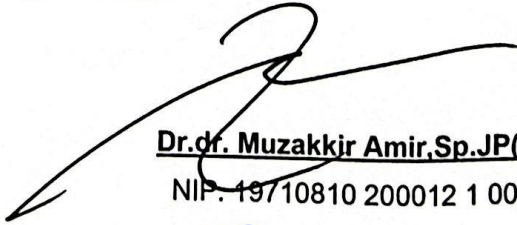
Menyetujui

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,


Prof.dr.Peter Kabo, Ph.D, Sp.FK, Sp.JP(K)

NIP. 19500329 197612 1 001


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

NIP. 19710810 200012 1 003

Ketua Program Studi,

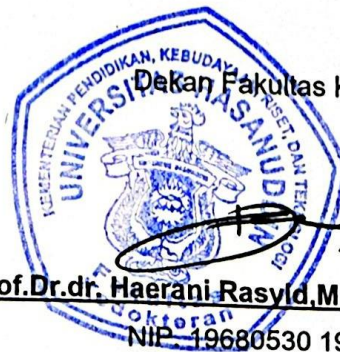
Dekan Fakultas Kedokteran,


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

NIP. 19710810 200012 1 003


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

NIP. 19680530 199603 2 001



TESIS
HUBUNGAN KEJADIAN PNEUMONIA DENGAN KEMATIAN 30 HARI
PADA PASIEN SINDROM KORONER AKUT

AMALIA KURNIA EKASARI

NIM: C165 191 006

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka penyelesaian studi PPDS 1 Program Studi Jantung dan Pembuluh Darah
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal 4 September 2024
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

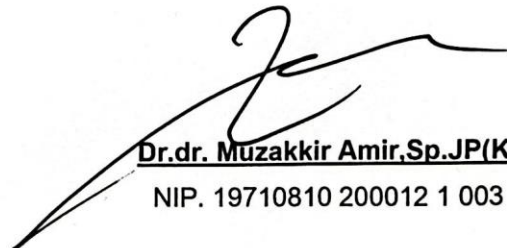
Pembimbing Utama,



Prof.dr.Peter Kabo, Ph.D, Sp.FK, Sp.JP(K)

NIP. 19500329 197612 1 001

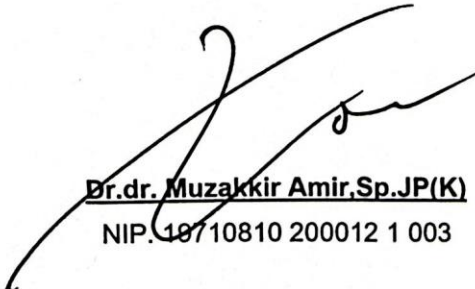
Pembimbing Pendamping,



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

NIP. 19710810 200012 1 003

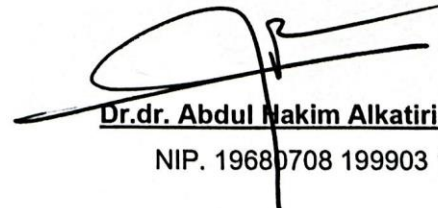
Ketua Program Studi,



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

NIP. 19710810 200012 1 003

Ketua Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular,



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

NIP. 19680708 199903 1 002

**PERNYATAAN KEASLIAN TESIS
DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA**

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul "*Hubungan Kejadian Pneumonia Dengan Kematian 30 Hari Pada Pasien Sindrom Koroner Akut*" adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing (Prof. Dr. Peter Kabo, Ph.D, Sp.JP (K) sebagai pembimbing utama dan Dr. dr. Muzakir Amir, Sp.JP (K) sebagai pembimbing pendamping). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apapun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber, informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini.

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

Makassar, 1 Desember 2024



Amalia Kurnia Ekasari
C 165191006

PENETAPAN PANITIA PENGUJI

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji pada
Tanggal 04 September 2024

Panitia penguji tesis berdasarkan SK Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin
No. 00811/UN4.6/ KEP/2024

Ketua : Prof. Dr. Peter Kabo, Ph.D, Sp.FK, Sp. JP (K)

Anggota : Dr. dr. Muzakkir Amir, Sp. JP (K)
Prof. Dr. Dr. Ali Aspar Mappahya, Sp.PD, Sp. JP (K)
Dr. dr. Akhtar Fajar Muzakkir, Sp.JP (K)
Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P (K)
Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, MKM

Ucapan Terima Kasih

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

Saya menyadari bahwa penulisan tesis ini masih jauh dari kesempurnaan baik isi maupun bahasanya, sehingga kritik dan saran yang membangun sangat saya harapkan demi perbaikan selanjutnya. Dalam kesempatan ini penulis dengan tulus menyampaikan terima kasih kepada Prof. dr. Peter Kabo, Ph.D, Sp.FK, Sp.JP (K) sebagai Pembimbing I dan Dr.dr. Muzakkir Amir, Sp.JP (K) sebagai pembimbing II atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan mulai daripengembangan minat terhadap permasalahan penelitian ini, pelaksanaan sampai dengan penulisan tesis ini, serta kepada Prof. Dr.dr. Ali Aspar Mappahya, Sp.PD, Sp.JP (K) dan Dr. dr. Akhtar Fajar Muzakkir, Sp.JP (K) atas seluruh bimbingan yang diberikan kepada penulis. Terima kasih juga penulis sampaikan kepada Dr.dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P (K) sebagai pembimbing paru dan Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, MKM sebagai pembimbing statistik yang telah memberikan arahan dan bimbingan dalam bidang paru dan statistik serta pengolahan data dalam penelitian ini.

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

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

2. Seluruh guru-guru kami di Departemen Kardiologi & Kedokteran Vaskular (Alm) Prof. Dr. dr. Junus Alkatiri, Sp.PD-KKV, Sp.JP (K), Prof. Dr. dr. Idar Mappangara, Sp.PD, Sp.JP (K), Dr. dr. Abdul Hakim Alkatiri, Sp.JP (K), dr. Pendrik Tandean, Sp.PD-KKV, Dr. dr. Khalid Saleh, Sp.PD-KKV, MARS, dr. Almudai, Sp.PD, Sp.JP (K), Dr. dr. Yulius Patimang, Sp.A, Sp.JP (K), dr. Zaenab Djafar, M.Kes, Sp.PD, Sp.JP (K), dr. Andi Alief Utama Armyrn, M.Kes, Sp.JP, Subsp.KPPJB (K), dr. Aussie Fitriani Ghaznawie, Sp.JP (K), dr. Fadillah Maricar, Sp.JP (K), dr. Amelia Ariendanie, Sp.JP, dr. Bogie Putra Palinggi, Sp.JP (K), dr. Muhammad Asrul Apris, Sp.JP (K), Dr. dr. Sumarni Sp.JP (K), dr. Irmарisyani Sudirman, Sp.JP (K), dr. Sitti Multazam Sp.JP, dr. Fritz Alfred Tandean Sp.JP, dr. Muhammad Nuralim Mallapassi, Sp.B, Sp.BTKV (K), atas seluruh waktu, ilmu, dan bimbingan yang dicurahkan kepada penulis selama pendidikan.
3. Terkhusus orang tua penulis Gamal Abdul Nasser, SE, MM dan Yudaningsih serta saudara-saudara penulis Erwinsyah, SE., M.Si, Ak., CA, CGAA, Muhammad Firmansyah dan Rangga Alamsyah atas seluruh pengertian, perhatian, dan dukungan yang diberikan kepada penulis selama menjalani pendidikan.
4. Teman sejawat rekan PPDS-1 Kardiologi dan Kedokteran Vaskular khususnya Angkatan Periode Juli 2019 (dr. Akram, dr. Tito, dr. Adi, dr. Okto, dr. Adly, dr. Rufiat, dr. Abinisa), Januari 2020 (dr. Hidayat, dr. Jerico, dr. Hadi, dr. Mirza, dr. Triani, dr. Rifna, dr. Yasni, dr. Asmarani, dr. Anastasia) dan Juli 2020 (dr.

Fitri, dr. Novi, dr. Enos, dr. Ine, dr. Sri, dr. Irma, dr. Nela, dr. Winona) atas kebersamaan, bantuan, dan kerja samanya selama proses pendidikan.

5. Staf administrasi Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin (Farida Haryati, Nur Hikmah Nurman, Zaliqa Dewi Andjani, Bara Kresna, Fausi Ramadhan) atas seluruh bantuan selama pendidikan.
6. Seluruh paramedis, pegawai, dan tenaga kerja di dalam lingkup RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo khususnya di Pusat Jantung Terpadu atas bantuan yang diberikan kepada penulis selama pendidikan.
7. Seluruh pasien yang terlibat dalam penelitian ini sehingga penelitian ini dapat berjalan sebagaimana mestinya.
8. 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,



Amalia Kurnia Ekasari

Association Between Pneumonia Incidence and 30-Days Mortality in Patients with Acute Coronary Syndrome

Amalia Kurnia Ekasari, Peter Kabo, Muzakkir Amir, Ali Aspar Mappahya, Akhtar Fajar Muzakkir, Irawaty Djaharuddin, Andi Alfian Zainuddin

Abstract

Background:

Acute Coronary Syndrome (ACS) and pneumonia are significant contributors to global morbidity and mortality. This study aims to investigate the relationship between pneumonia incidence and 30-day mortality in ACS patients.

Methods:

This retrospective cohort study analyzed data from 439 ACS patients admitted to Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital, Makassar, from August 2021 to July 2022. Patients were categorized based on pneumonia diagnosis and followed up for 30 days post-ACS. The primary outcome was 30-day mortality.

Results:

Of 439 ACS patients, 94 (21.4%) had pneumonia. The 30-day mortality rate was significantly higher in ACS patients with pneumonia (39.1%) compared to those without (19.3%) (RR: 2.681, 95% CI: 1.41-5.1, $p=0.002$). Patients with pneumonia, diabetes mellitus, and chronic kidney disease had the highest risk of 30-day mortality (RR: 58.8, 95% CI: 6.9-500.69, $p<0.001$).

Conclusions:

Pneumonia significantly increases the risk of 30-day mortality in ACS patients, especially when combined with other comorbidities. These findings emphasize the importance of pneumonia prevention and management in ACS patients to improve outcomes.

Keywords: Acute Coronary Syndrome, Pneumonia, 30-days mortality, Comorbidity

Hubungan Kejadian Pneumonia Dengan Kematian 30 Hari Pada Pasien Sindrom Koroner Akut

Amalia Kurnia Ekasari, Peter Kabo, Muzakkir Amir, Ali Aspar Mappahya, Akhtar Fajar Muzakkir, Irawaty Djaharuddin, Andi Alfian Zainuddin

Abstrak

Latar Belakang:

Sindrom koroner akut (SKA) dan pneumonia secara signifikan berkontribusi terhadap morbiditas dan mortalitas global. Penelitian ini bertujuan untuk menilai hubungan antara insidens pneumonia dan kematian 30 hari pada pasien dengan sindrom koroner akut.

Metode:

Studi kohort retrospektif ini menganalisa data dari 439 pasien yang dirawat di rumah sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar, dari Agustus 2021 hingga Juli 2022. Pasien dikategorikan berdasarkan diagnosis pneumonia dan ditindaklanjuti selama 30 hari setelah sindrom koroner akut. Luaran utamanya adalah mortalitas 30 hari.

Hasil:

Dari 439 pasien SKA, 94 (21,4%) menderita pneumonia. Angka kematian 30 hari secara signifikan lebih tinggi pada pasien SKA dengan pneumonia (39,1%) dibandingkan dengan yang tidak menderita pneumonia (19,3%) (RR: 2,681, 95% CI: 1,41-5,1, $p=0,002$). Pasien dengan pneumonia, diabetes melitus, dan penyakit ginjal kronis memiliki risiko kematian 30 hari tertinggi (RR: 58,8, 95% CI: 6,9-500,69, $p<0,001$).

Kesimpulan:

Pneumonia secara signifikan meningkatkan risiko kematian 30 hari pada pasien SKA, terutama bila disertai dengan penyakit penyerta lainnya. Temuan ini menekankan pentingnya pencegahan dan penanganan pneumonia pada pasien SKA untuk meningkatkan luaran pasien.

Kata kunci: Sindrom Koroner Akut, Pneumonia, Mortalitas 30 Hari, Komorbid

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL.....	1
HALAMAN PENGESAHAN TESIS.....	Error! Bookmark not defined.i
ABSTRACT.....	x
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR SINGKATAN.....	xvi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1. Tujuan Umum:.....	3
1.3.2. Tujuan Khusus:.....	3
1.4. Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1. Manfaat Teori.....	4
1.4.2. Manfaat Implikasi Klinik.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1. Pneumonia.....	5
2.2. Sindrom Koroner Akut.....	6
2.3. Sindrom Koroner Akut dengan Pneumonia.....	9
2.3.1 Efek Invasi Pneumonia pada Jantung.....	13
2.3.2 Penurunan Kontraktilitas pada Jantung pada Infeksi Pneumonia.....	14
2.3.3 Mekanisme Efek Infeksi Pada Penyakit Kardiovaskular.....	17
2.4. Kematian Sindrom Koroner Akut dan Pneumonia.....	21
BAB III KERANGKA PENELITIAN.....	22
3.1. Kerangka Teori.....	22
3.2. Kerangka Konsep.....	23
BAB IV METODE PENELITIAN.....	25
4.1. Desain Penelitian.....	25

4.2. Tempat dan Waktu Penelitian	25
4.3. Populasi Penelitian	25
4.4. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel.....	25
4.5. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	26
4.5.1. Kriteria Inklusi	26
4.5.2. Kriteria Eksklusi	26
4.6. Definisi Operasional	26
4.7. Cara Pengumpulan Data.....	28
4.8. Alur Penelitian.....	29
4.9. Pengolahan dan Analisis Data.....	29
4.10. Izin Penelitian dan Ethical Clearance.....	30
BAB V HASIL PENELITIAN	31
5.1. Karakteristik Subjek Penelitian	31
5.2. Faktor Risiko berdasarkan luaran kematian dalam 30 hari pada pasien SKA	36
5.3. Analisis sub grup pneumonia dengan atau tanpa penyakit penyerta terhadap luaran kematian dalam 30 hari pada pasienSKA	37
BAB VI PEMBAHASAN.....	40
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN	55
7.1. Kesimpulan.....	55
7.2. Saran	55
DAFTAR PUSTAKA.....	56
LAMPIRAN	63

DAFTAR TABEL

Nomor urut	Halaman
Tabel 1. Definisi Operasional	26
Tabel 2. Karakteristik sampel penelitian berdasarkan luaran kematian.....	33
Tabel 3. Karakteristik sampel penelitian berdasarkan variabel pneumonia tanpa penyerta	34
Tabel 4. Profil laboratorium berdasarkan luaran kematian dalam 30 hari pada pasien SKA.....	26
Tabel 5. Profil laboratorium berdasarkan variabel Pneumonia tanpa penyerta	36
Tabel 6. Faktor Risiko berdasarkan luaran kematian dalam 30 hari paska SKA.....	37
Tabel 7. Analisis sub grup pneumonia berdasarkan luaran kematian dalam 30 hari pasien SKA.....	39

DAFTAR GAMBAR

Nomor urut	Halaman
Gambar 1. Patogenesis kejadian mayor kardiovaskular pada infeksi pneumonia. ..	13
Gambar 2. Sindrom koroner akut dipicu akibat infeksi.....	15
Gambar 3. Mekanisme patofisiologi infeksi pneumonia yang berkontribusi terhadap komplikasi penyakit jantung.	18
Gambar 4. Mekanisme dimana infeksi berperan terhadap perkembangan dan perjalanan atherosklerosis.....	18
Gambar 5. Kerangka Teori	23
Gambar 6. Kerangka Konsep.....	24
Gambar 7. Alur Penelitian	30
Gambar 8. Alur Perekrutan Sampel Penelitian.....	32
Gambar 9. Faktor Risiko berdasarkan kematian dalam 30 hari pada pasien SKA ..	38
Gambar 10. Analisis sub grup berdasarkan kematian dalam 30 hari pasien SKA ...	39

DAFTAR SINGKATAN

Istilah/Lambang/Singkatan	Arti dan penjelasan
ACS	<i>Acute Coronary Syndrome</i>
CABG	<i>Coronary Artery Bypass Graft</i>
CAD	<i>Coronary Artery Disease</i>
CHF	<i>Congestive Heart Failure</i>
CK-MB	<i>Creatine Kinase Myocardial Band</i>
CREB	<i>cAMP- responsive element binding protein</i>
CV	<i>Coefficient Variation</i>
EKG	Elektrokardiografi
eGFR	<i>estimated Glomerular Filtration Rate</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
ESR	<i>European Sedimentation Rate</i>
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
Hs-CRP	<i>High Sensitivity C-Reactive Protein</i>
Hs-CTN	<i>High Sensitivity- Cardiac Troponin</i>
IL	<i>Interleukin</i>
IMA	Infark Miokard Akut
IMA-EST	Infark Miokard Elevasi Segmen ST
IMA-NEST	Infark Miokard Non Elevasi Segmen ST
IMT	Indeks Massa Tubuh
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
LED	Laju Endap Darah
MB	<i>Myocardial Bridging</i>
NSTEMI	<i>Non ST Elevation Myocardial Infarction</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
PCI	<i>Percutaneous Coronary Intervention</i>
PJK	Penyakit Jantung Koroner
RBC	Red Blood Cell
RISKESDAS	Riset Kesehatan Dasar

RSUP	Rumah Sakit Umum Pusat
SD	Standard Deviation
SKA	Sindrom Koroner Akut
STEMI	ST Elevation Myocardial Infarction
TIMI	Trombolysis in Myocardial Infarction
TLR	Toll-like receptor
TNF	Tumor Necrosis Factor
UA	Unstable Angina
WBC	White Blood Cell

HUBUNGAN KEJADIAN PNEUMONIA DENGAN KEMATIAN 30 HARI PADA PASIEN SINDROM KORONER AKUT

A.K. Ekasari, A.F. Muzakkir, P. Kabo, M. Amir, A.A. Mappahya, I. Djaharuddin, A.A. Zainuddin
Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Penyakit jantung koroner dan pneumonia telah menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia selama beberapa dekade. *The American Heart Association* melaporkan bahwa di Amerika Serikat, terdapat 15,5 juta orang yang berusia 20 tahun ke atas yang menderita penyakit jantung koroner. Meskipun angka kematian akibat penyakit ini cenderung menurun, penyakit jantung koroner masih menjadi penyebab utama kematian. Infark miokard akut, yang merupakan bagian dari penyakit jantung koroner, adalah salah satu masalah kardiovaskular dengan angka rawat inap dan kematian yang tinggi (Writing Group Members et al., 2016)

Pneumonia merupakan penyebab utama rawat inap pada orang dewasa di rumah sakit. Setiap tahun, sekitar 1 juta orang dewasa di Amerika Serikat dirawat di rumah sakit karena pneumonia, dan sekitar 50.000 orang meninggal akibat penyakit ini. Kedua penyakit ini menimbulkan beban sosial yang signifikan, baik dalam pemanfaatan sumber daya kesehatan maupun biaya sosial ekonomi. Bakteri patogen merupakan penyebab paling umum dari kondisi ini, dengan *S. pneumoniae* dan *Haemophilus influenzae* sebagai bakteri utama. Meskipun terapi antibiotik tersedia, angka kematian akibat kondisi ini masih melebihi 10%. Dalam studi observasional, dilaporkan bahwa 7% pasien lanjut usia yang dirawat karena pneumonia *Streptococcus pneumoniae* juga mengalami infark miokard bersamaan (Corrales-Medina et al., 2013)

Pneumonia akut dapat memperberat beban jantung dengan meningkatkan kebutuhan oksigen miokard pada saat oksigenasi tidak seimbang akibat ketidaksesuaian ventilasi-perfusi pada pembuluh darah koroner. Kondisi ini

meningkatkan risiko gangguan pada plak aterosklerotik yang rentan. Selain itu, pneumonia juga meningkatkan sirkulasi sitokin inflamasi, yang memicu terbentuknya trombus dan menekan fungsi ventrikel. Gabungan dari kondisi-kondisi ini dapat menyebabkan kejadian jantung akut yang serius, seperti infark miokard (MI), aritmia, atau gagal jantung kongestif (CHF) (Musher et al., 2007)

Hubungan antara pneumonia dan penyakit arteri koroner (CAD) setelah infeksi pernapasan telah banyak dilaporkan dalam berbagai studi. Namun, hasil studi mengenai risiko jangka panjang CAD setelah pneumonia masih menunjukkan ketidakkonsistenan. Corrales-Medina dkk (2015), mengungkapkan bahwa rawat inap akibat pneumonia dikaitkan dengan peningkatan risiko CAD jangka panjang, hingga 10 tahun setelah infeksi pernapasan. Patofisiologi pneumonia dianggap berperan dalam proses ini. Peradangan pada arteri koroner dan sistemik dapat meningkatkan risiko kardiovaskular, di mana infeksi memicu aktivasi trombosit dan trombosis. Selain itu, perubahan pada sintase *nitrit oksida* (NO) dan *siklooksigenase* (COX) dapat menyebabkan disfungsi endotel. Pneumonia juga dapat menyebabkan perubahan pada kontraktilitas miokard, kebutuhan oksigen, dan distribusinya, serta mikroorganisme dapat memiliki dampak langsung pada peningkatan risiko kardiovaskular (Corrales-Medina et al., 2015; Kim et al., 2021).

Infark Miokard Akut (IMA), yang merupakan salah satu bentuk paling parah dari penyakit arteri koroner, dikaitkan dengan peningkatan morbiditas, mortalitas, dan penurunan kualitas hidup. Infark miokard ini terbagi menjadi dua jenis, yaitu ST-elevation myocardial infarction (STEMI) dan non-ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI). STEMI didiagnosis berdasarkan oklusi lengkap pada pembuluh darah koroner epikardial dan ditentukan melalui kriteria EKG, sedangkan NSTEMI didiagnosis berdasarkan hasil EKG dan pemeriksaan biomarker jantung (Daga et al., 2011). Sebanyak 1 dari 6 pasien yang didiagnosis dengan IMA akan kembali dirawat selama 30 hari pemantauan setelah keluar dari rumah sakit, yang diperkirakan akan meningkatkan biaya perawatan (Saczynski et al., 2010). Oleh karena itu, upaya untuk mengurangi tingkat rawat inap kembali menjadi sangat penting. Meskipun lama rawat inap di rumah sakit bagi pasien dengan infark miokard akut telah menurun secara signifikan selama dua dekade terakhir, keinginan pasien untuk segera pulang dan menolak rawat inap yang lebih lama dapat meningkatkan risiko mereka untuk kembali

dirawat di rumah sakit lebih awal atau bahkan meninggal dalam minggu-minggu setelah keluar dari rumah sakit.

Sebuah penelitian yang melibatkan lebih dari 8.600 pasien Medicare yang dirawat di rumah sakit karena infark miokard akut antara tahun 1991 dan 1997 menunjukkan bahwa angka kematian paska-pulang meningkat secara signifikan pada pasien dengan sindroma koroner akut (SKA) (RR 1,65; interval kepercayaan [IK] 95%, 1,24-2,19). Risiko relatif kematian yang disesuaikan pada pasien dengan SKA meningkat dari tahun 1991 hingga 1997 (RR yang disesuaikan, 1,47; 95% CI, 1,01-2,13) (Baker et al., 2004). Lama rawat inap (LRI) yang lebih lama dapat menyebabkan peningkatan risiko infeksi nosokomial, tromboemboli vena, kurang tidur, dan dekondisi, yang semuanya dapat berkontribusi pada peningkatan risiko rawat inap kembali. Beberapa data dari penelitian sebelumnya juga mengkonfirmasi adanya hubungan antara LRI dan angka kematian (Eapen et al., 2013; Kaboli et al., 2012; Saczynski et al., 2010; Vorhies et al., 2012).

Dengan mempertimbangkan temuan-temuan ini, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan antara kejadian pneumonia dan kematian dalam 30 hari pada pasien dengan sindroma koroner akut.

1.2. Rumusan Masalah

“Apakah ada hubungan antara kejadian pneumonia terhadap kematian dalam 30 hari pada pasien dengan sindroma koroner akut?”

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum:

Mengetahui hubungan antara kejadian pneumonia terhadap kematian dalam 30 hari pada pasien dengan sindroma koroner akut.

1.3.2. Tujuan Khusus:

1. Mengetahui karakteristik demografis dan profil klinis pasien sindrom koroner akut dan pneumonia.
2. Mengetahui perbandingan angka kematian pada pasien sindrom koroner akut dengan atau tanpa pneumonia pada pemantauan selama 30 hari.

3. Mengetahui faktor-faktor apa saja yang berperan terhadap kematian pada pasien sindrom koroner akut dengan dan tanpa pneumonia pada pemantauan selama 30 hari.
4. Menentukan hubungan antara sindrom koroner akut dan pneumonia terhadap kematian.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teori

Penelitian ini diharapkan dapat memperluas wawasan teoritis mengenai hubungan antara kejadian pneumonia dan kematian dalam 30 hari pada pasien dengan sindrom koroner akut (SKA). Selain itu, hasil penelitian ini diharapkan dapat memperjelas mekanisme fisiopatologis yang menghubungkan infeksi pneumonia dengan peningkatan risiko kematian pada pasien SKA. Penelitian ini juga berpotensi memberikan kontribusi penting dalam pengembangan model prediksi risiko yang lebih komprehensif untuk pasien SKA, serta memperkuat teori yang ada tentang dampak komorbiditas, seperti pneumonia, terhadap hasil klinis pada pasien dengan kondisi kronis atau akut lainnya.

1.4.2. Manfaat Implikasi Klinik

Hasil penelitian ini dapat digunakan untuk menginformasikan protokol klinis yang lebih efektif dalam mengelola pasien SKA yang juga mengalami pneumonia. Penemuan bahwa pneumonia secara signifikan meningkatkan risiko kematian dalam 30 hari dapat mendorong intervensi lebih awal terhadap infeksi pada populasi ini melalui pendekatan pengobatan, seperti lebih banyak perhatian pada pencegahan dan pengobatan dini pneumonia pada pasien berisiko tinggi.

Temuan dari penelitian ini dapat membantu pembuat kebijakan kesehatan dalam mengembangkan pedoman yang lebih baik untuk pencegahan pneumonia dan manajemen pasien dengan SKA sehingga diharapkan dapat terjadi penurunan angka kematian 30 hari pada pasien SKA

yang mengalami pneumonia, melalui identifikasi risiko yang lebih baik dan intervensi yang lebih tepat waktu.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Pneumonia

Pneumonia merupakan suatu peradangan *parenchym* paru-paru, mulai dari bagian alveoli sampai bronkus, bronkiolus, yang dapat menular, dan ditandai dengan adanya konsolidasi, sehingga mengganggu pertukaran oksigen dan karbon dioksida di paru-paru. Konsolidasi adalah proses patologis, dimana alveoli terisi dengan campuran eksudat inflamatori, bakteri dan sel darah putih. Faktor risiko terjadinya pneumonia secara umum adalah status gizi, umur, jenis kelamin, berat badan lahir, pemberian ASI, status imunisasi, ventilasi ruangan, merokok, dan riwayat penyakit saluran napas (Dandachi and Rodriguez-Barradas, 2018).

Pneumonia dibedakan atas pneumonia komunitas (*Community-Acquired Pneumonia* : CAP), Pneumonia didapat di Rumah Sakit (*Hospital-Acquired Pneumonia* : HAP), *Health Care Associated Pneumonia* : HCAP dan pneumonia akibat pemakaian ventilator (*Ventilator Associated Pneumonia* :VAP). Pneumonia komunitas adalah peradangan akut pada parenkim paru yang didapat di masyarakat. Pneumonia komunitas merupakan penyakit yang sering terjadi dan bersifat serius, berhubungan dengan angka kesakitan dan angka kematian, khususnya umur lanjut dan pasien dengan komorbid. Pneumonia komunitas merupakan salah satu penyakit infeksi yang banyak terjadi dan juga penyebab kematian dan kesakitan terbanyak di dunia. Infeksi saluran napas bawah termasuk pneumonia komunitas menduduki urutan ke-3 dari 30 penyebab kematian di dunia. Angka kematian pneumonia komunitas pada rawat jalan 2%, rawat inap 5-20 %, lebih meningkat pada pasien di ruang intensif yaitu lebih dari 50%. Risiko kematian lebih meningkat pada pasien umur > 65 tahun, laki-laki dan ada komorbid (Singh et al., 2024)

Diagnosis pneumonia didapatkan dari anamnesis, pemeriksaan fisis, foto

toraks dan laboratorium. Diagnosis pasti pneumonia komunitas ditegakkan jika pada foto toraks terdapat infiltrat/air bronchogram ditambah dengan beberapa gejala: batuk, perubahan karakteristik sputum/purulen, suhu tubuh $> 38^{\circ}\text{C}$ (aksila) atau riwayat demam, nyeri dada, sesak, pada pemeriksaan fisis dapat ditemukan tanda-tanda konsolidasi, suara napas bronkial dan ronki, leukosit > 10.000 atau < 4500 . (PDPI, 2014)

Pemeriksaan biakan diperlukan untuk menentukan kuman penyebab pneumonia dengan menggunakan bahan seperti sputum, darah, atau aspirat endotrakeal, aspirat jaringan paru, dan bilasan bronkus. Pemeriksaan invasif hanya dilakukan pada kasus pneumonia berat atau pneumonia yang tidak merespons terhadap pemberian antibiotik. Penyebab pneumonia sering kali sulit ditemukan dan memerlukan waktu beberapa hari untuk mendapatkan hasilnya. Namun, karena pneumonia dapat menyebabkan kematian jika tidak segera diobati, pengobatan awal biasanya diberikan antibiotik secara empiris. Di Amerika Serikat, bahkan dengan cara invasif, penyebab pneumonia hanya dapat ditemukan pada sekitar 50% kasus. Menurut IDSA/ATS 2007, pneumonia dianggap berat jika ditemukan satu atau lebih kriteria berikut. Kriteria minor meliputi: frekuensi napas lebih dari 30 kali per menit, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ kurang dari 250 mmHg, infiltrat multilobus pada foto toraks, penurunan kesadaran atau disorientasi, uremia (BUN lebih dari 20 mg/dl), leukopenia (leukosit kurang dari 4000 sel/mm^3), trombositopenia (trombosit kurang dari 100.000 sel/mm^3), hipotermia (suhu tubuh kurang dari 36°C), dan hipotensi yang memerlukan resusitasi cairan agresif. Kriteria mayor untuk pneumonia berat adalah kebutuhan ventilasi mekanis dan syok septik yang memerlukan vasopresor (PDPI, 2014).

2.2. Sindrom Koroner Akut

Pasien sindrom koroner Sindrom Koroner Akut (SKA) adalah suatu istilah atau terminologi yang digunakan untuk menggambarkan spektrum keadaan atau kumpulan proses penyakit yang meliputi angina pectoris tidak stabil (*unstable angina pectoris/ UAP*), infark miokard tanpa elevasi segmen ST (*non-ST elevation myocardial infarction / NSTEMI*), dan infark miokard dengan elevasi segmen ST (*ST elevation myocardial infarction / STEMI*). Pengelompokan kondisi ini ke dalam satu sindrom

didasarkan pada mekanisme patofisiologi yang sama. Semua kondisi ini disebabkan oleh lepasnya plak yang memicu agregasi trombosit dan pembentukan trombus, yang akhirnya menyebabkan stenosis berat atau oklusi pada arteri koroner, dengan atau tanpa emboli, sehingga terjadi ketidakseimbangan antara pasokan dan kebutuhan oksigen miokard (Singh et al., 2024)

Penyakit jantung koroner (PJK) sebagian besar disebabkan oleh aterosklerosis dan komplikasinya. Aterosklerosis merupakan penyebab utama PJK, bertanggung jawab atas sekitar 99% kasus, sementara penyebab lain termasuk emboli arteri koroner, kelainan jaringan ikat pada arteri koroner (seperti penyakit kolagen), dan spasme arteri koroner akibat peningkatan tonus dinding vaskular. Aterosklerosis terjadi karena deposisi kolesterol, lipid, dan sisa sel dalam dinding arteri, yang akhirnya membentuk plak padat yang membatasi aliran darah ke jantung. Ketika aliran darah ini terganggu, sel-sel miokardium mengalami iskemia, dan kematian sel yang disebabkan oleh iskemia ini disebut infark miokard. Infark miokard umumnya terjadi karena oklusi mendadak pada arteri koroner akibat ruptur plak yang memicu aktivasi sistem pembekuan darah. Interaksi antara ateroma dan bekuan darah kemudian mengisi lumen arteri, menutup aliran darah secara tiba-tiba. Selain itu, infark miokard juga dapat disebabkan oleh spasme dinding arteri yang menyebabkan oklusi lumen pembuluh darah. Aterosklerosis adalah kondisi di mana plak lemak terbentuk pada arteri berukuran besar dan sedang, termasuk pembuluh darah jantung. Aterosklerosis berhubungan dengan berbagai faktor risiko seperti riwayat keluarga, hipertensi, obesitas, merokok, diabetes mellitus, stres, serta kadar kolesterol dan trigliserida serum yang tinggi (Lin et al., 2018).

Penelitian di Amerika Serikat melaporkan bahwa sekitar 10% hingga 20% pasien mengalami readmisi ke rumah sakit dalam waktu 30 hari setelah mengalami infark miokard akut (MI). Data dari *National Cardiovascular Data Registry (NCDR) ACTION Registry* menunjukkan bahwa 73% pasien yang mengalami readmisi setelah infark miokard akut baru-baru ini merupakan pasien dengan elevasi ST yang persisten atau pasien dengan blok cabang berkas kiri yang baru muncul dan memenuhi kriteria Sgarbossa. Pasien-pasien ini diindikasikan untuk menjalani terapi reperfusi, baik secara invasif melalui Intervensi Koroner Perkutan (PCI) maupun secara farmakologis. Dalam memilih strategi reperfusi, pertimbangan diberikan pada durasi

dari diagnosis elevasi ST infark miokard sejak kontak medis pertama, baik di rumah sakit maupun sebelum pasien tiba di rumah sakit, hingga PCI dapat dilakukan. Jika waktu yang diperlukan kurang dari atau sama dengan 120 menit, reperfusi dapat dilakukan, tetapi jika melebihi waktu tersebut, fibrinolisis lebih disarankan (Kim et al, 2021).

Penelitian epidemiologi mengenai penyakit jantung koroner menunjukkan bahwa beban penyakit jantung koroner 20% lebih besar pada penduduk di area pedesaan dibandingkan dengan di area perkotaan. Hal ini dihubungkan dengan beberapa faktor, termasuk keterbatasan transportasi pasien, kurangnya dokter spesialis kardiologi di daerah perifer, serta kegagalan dalam menilai infark miokard di unit gawat darurat. Akibatnya, banyak pasien tidak mendapatkan penanganan definitif, baik secara invasif maupun non-invasif, yang berujung pada peningkatan lama perawatan di rumah sakit, penurunan kualitas hidup akibat komplikasi paska-infark miokard, hingga kematian. Penanganan infark miokard akut dengan elevasi segmen ST (IMA-EST) tanpa strategi reperfusi masih sering terjadi di rumah sakit di area perifer, terutama karena keterbatasan dokter spesialis kardiologi, sarana dan prasarana kesehatan, serta keterbatasan biaya. Hingga saat ini, studi yang membahas profil dan gambaran pasien dengan IMA-EST yang tidak ditangani dengan strategi reperfusi masih terbatas, sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut.

Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, EKG, dan pemeriksaan marka jantung, sindrom koroner akut (SKA) dibagi menjadi tiga kategori: infark miokard dengan elevasi segmen ST (STEMI), infark miokard tanpa elevasi segmen ST (NSTEMI), dan angina pektoris tidak stabil (UAP). Diagnosis STEMI ditegakkan jika terdapat keluhan angina pektoris akut yang disertai elevasi segmen ST persisten di dua sadapan yang bersebelahan, dan inisiasi tatalaksana revaskularisasi tidak memerlukan menunggu hasil marka jantung. NSTEMI dan UAP didiagnosis jika terdapat keluhan angina pektoris akut tanpa elevasi segmen ST yang persisten, dan diagnosis dibedakan berdasarkan adanya peningkatan marka jantung. Marka jantung yang umum digunakan adalah Troponin I/T atau CK-MB. Jika hasil pemeriksaan biokimia marka jantung menunjukkan peningkatan bermakna, maka diagnosis menjadi NSTEMI, sementara pada UAP, marka jantung tidak menunjukkan peningkatan yang signifikan. Pada SKA, nilai ambang untuk peningkatan CK-MB

adalah beberapa unit di atas batas normal atas (upper limits of normal, ULN). Jika EKG awal tidak menunjukkan kelainan atau menunjukkan gambaran nondiagnostik sementara angina masih berlangsung, pemeriksaan EKG diulang setelah 10-20 menit. Jika hasil EKG ulang tetap nondiagnostik namun keluhan angina sangat sugestif SKA, pasien dipantau selama 12-24 jam dengan EKG diulang setiap 6 jam atau saat terjadi angina berulang (PERKI, 2015).

Penatalaksanaan penyakit jantung koroner dapat dilakukan secara medikamentosa atau melalui revaskularisasi. Terdapat dua teknik revaskularisasi, yaitu bedah dengan Coronary Artery Bypass Graft (CABG) dan non-bedah dengan teknik Percutaneous Coronary Intervention (PCI). PCI melibatkan tindakan membuka pembuluh darah dan mengembalikan aliran darah melalui arteri koroner, sedangkan CABG adalah prosedur bedah yang melibatkan pembuatan pintasan dari sumbatan pada satu atau lebih arteri koroner menggunakan vena safena, arteri mammae, atau arteri radialis sebagai pengganti atau saluran pembuluh darah (Cui et al., 2019).

2.3. Sindrom Koroner Akut dengan Pneumonia

Hubungan antara kejadian jantung dan pneumonia pertama kali dilaporkan pada abad ke-20, ketika sebuah studi prospektif mendokumentasikan perubahan elektrokardiografi yang konsisten dengan iskemia pada 2%-22% kasus, serta atrial fibrilasi atau atrial flutter pada 6% kasus (Degraff, Travell and Yager, 1931). Sebuah studi lain memperkuat hubungan ini dengan menemukan bahwa 7,2% pasien yang mengalami infark miokard akut (MI) juga menderita pneumonia. Musher dkk (2007) melaporkan bahwa dari 170 pasien yang diteliti, 33 pasien (19,4%) mengalami lebih dari satu kejadian jantung akut. Pasien yang mengalami pneumonia dan serangan jantung memiliki angka kematian yang secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan mereka yang hanya menderita pneumonia ($p < 0,08$). Sayangnya, koeksistensi penyakit paru dan jantung sering kali diabaikan, sehingga diagnosis hanya difokuskan pada satu kondisi dengan mengesampingkan kondisi lainnya (Musher et al., 2007).

Hubungan antara infeksi dan penyakit kardiovaskular pertama kali disampaikan oleh Fabricant dkk, yang menunjukkan bahwa infeksi virus Marek pada ayam, sebuah virus herpes pada burung, dapat menyebabkan lesi aterosklerotik pada

arteri koroner dan pembuluh darah lainnya. Shor dkk (19912) menemukan *Chlamydia pneumoniae* dalam garis-garis lemak plak arteri koroner di Afrika Selatan. Percobaan selanjutnya pada model hewan mendukung peran patogenik dari *C. pneumoniae* dalam pembentukan ateroma. Studi serologi menunjukkan adanya hubungan antara antibodi *C. pneumoniae* dan penyakit kardiovaskular pada manusia. Penemuan *Helicobacter pylori* dalam plak aterosklerotik juga menunjukkan bahwa eradikasi infeksi ini dapat meningkatkan lumen arteri koroner serta mengurangi kejadian jantung. Virus influenza juga dikaitkan dengan infark miokard akut (AMI) dan percepatan pembentukan plak arteri koroner prematur. Kebanyakan patogen yang terlibat dalam patogenesis penyakit kardiovaskular adalah organisme intraseluler yang dapat menyebabkan infeksi kronis atau laten pada manusia. Kondisi ini dapat menyebabkan peradangan lokal atau sistemik yang persisten, berkontribusi terhadap pembentukan plak aterosklerosis (Huaman et al., 2015).

Pengaruh infeksi akut pada kejadian kardiovaskular jangka pendek juga telah diteliti. Infeksi saluran pernapasan bawah akut membawa risiko tinggi terjadinya infark miokard akut (IMA). Sebuah studi retrospektif di Inggris menunjukkan bahwa risiko IMA meningkat lima kali lipat pada pasien yang didiagnosis dengan infeksi saluran pernapasan akut sistemik dalam tiga hari pertama. Risiko IMA tetap meningkat selama 1 hingga 3 bulan setelah infeksi (Epstein, 2009).

Jantung dan paru-paru adalah organ vital yang terkait erat dalam hal lokasi dan fungsi, karena keduanya bekerja bersama untuk memastikan oksigenasi sel dan jaringan tubuh. Meskipun hubungan antara kedua organ ini telah dipelajari secara ekstensif, beberapa studi, termasuk yang dilakukan oleh Corrales-Medina et al. (2015), menyoroti fakta bahwa "infeksi pernapasan akut dapat memicu kejadian jantung akut." Peradangan, disfungsi endotel, dan aktivasi trombosit/trombotik memainkan peran penting dalam proses ini. Peradangan sistemik merupakan komponen penting dari sindrom koroner akut (SKA), dengan aktivasi limfosit, monosit, neutrofil, dan sitokin dalam sirkulasi, serta peningkatan penanda inflamasi sistemik seperti protein C-reaktif. Penelitian telah menunjukkan bahwa respons seluler sistemik akut dan peningkatan penanda inflamasi sistemik pada SKA adalah respons primer, bukan hasil dari ruptur plak, trombosis, atau nekrosis miokard. Oleh karena itu, inflamasi sistemik yang meningkat pada pasien SKA membuat mereka lebih rentan

terhadap pneumonia (Corrales-Medina et al., 2015; Dedobbeleer et al., 2004; Fang et al., 2015; Manhapa et al., 2001)

Disfungsi endotel memiliki peran penting dalam semua fase aterosklerosis, mulai dari inisiasi hingga komplikasi aterotrombotik. Endotelium yang disfungsional mendorong perekrutan leukosit ke dalam dinding arteri, yang berkontribusi pada peradangan dan gangguan plak pada pasien SKA. Akumulasi produk kerusakan oksidatif dan ketidakmampuan untuk beradaptasi dengan spesies oksigen reaktif pada SKA dapat mengakibatkan aktivasi sistem kekebalan dan lingkungan proinflamasi, yang akhirnya menyebabkan kelainan fungsional dan struktural, serta kematian sel. Kardiomyosit yang rusak dapat memicu kerusakan organ lain melalui respons imun bawaan, pensinyalan neurohormonal, dan pelepasan produk metabolik, yang membuat paru-paru rentan terhadap infeksi, mengingat paru-paru merupakan organ yang sangat imunologis dan menjadi pintu gerbang utama bagi lingkungan eksternal (Biasucci et al., 1999; Husain-Syed et al., 2015)

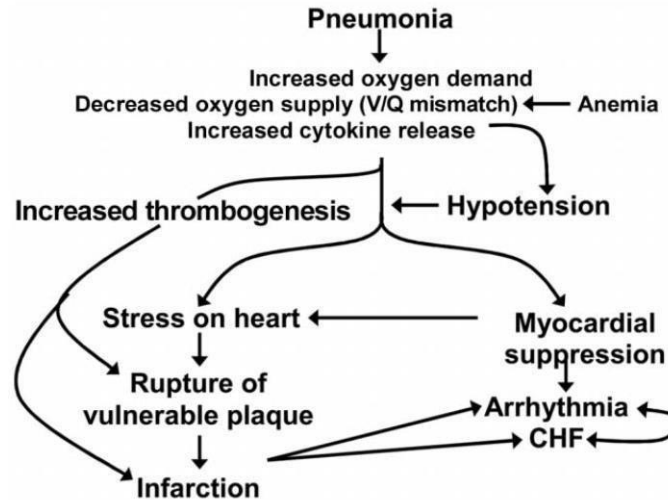
Trombosit berperan dalam berbagai proses imunologis, termasuk intervensi terhadap ancaman mikroba, rekrutmen dan promosi fungsi sel efektor bawaan, modulasi presentasi antigen, dan peningkatan respon imun adaptif. Studi klinis menunjukkan bahwa trombosit penting dalam pembersihan awal patogen, karena peningkatan risiko sepsis diamati pada pasien pneumonia yang dirawat dengan agen antiplatelet. Dalam sebuah studi kohort retrospektif, kejadian pneumonia meningkat secara signifikan pada pasien yang terpapar clopidogrel (OR 3,39, 95% CI 3,27–3,51, $p < 0,0001$), bahkan setelah penyesuaian (aOR 1,48, 95% CI 1,41–1,55, $p < 0,0001$). Juga, studi kohort nested menunjukkan bahwa penggunaan aspirin pada pasien kritis dikaitkan dengan risiko lebih tinggi sepsis berat yang didapat di ICU (aOR 1,70, 95% CI 1,08–2,70, $p = 0,02$), peningkatan durasi ventilasi mekanis (OR 2,7, 95% CI 0,51–4,90, $p = 0,02$), dan lama perawatan di ICU (OR 2,67, 95% CI 0,38–4,96, $p = 0,02$). Oleh karena itu, penggunaan agen antiplatelet pada pasien dengan SKA mungkin berperan dalam perkembangan pneumonia melalui penghambatan respon imun oleh trombosit (Costagliola et al., 2018; Gross et al., 2013; Ribeiro et al., 2019).

Diagnosis infark miokard ditegakkan berdasarkan perubahan elektrokardiografi yang konsisten dengan area miokardium yang disuplai oleh arteri koroner terkait, serta peningkatan kadar troponin I. Bukti tambahan dapat termasuk

uji stres non-invasif dan ekokardiografi. Namun, pada pasien di unit perawatan intensif (ICU) yang tidak menunjukkan peningkatan kadar troponin I sebesar 20% dan tanpa bukti elektrokardiografi, infark miokard tidak dapat dikategorikan, meskipun ada temuan laboratorium lain. Hal ini disebabkan oleh kemungkinan bahwa peningkatan kadar troponin I hanya mengindikasikan cedera miokard, dengan patogenesis yang belum pasti. Korelasi antara kadar IL-6 dan TNF- α yang tinggi dengan peningkatan kadar troponin I dapat menunjukkan efek global sitokin inflamasi pada miokardium. Menariknya, sebuah studi menemukan bahwa infeksi pneumokokus adalah penyebab signifikan pada pasien ICU yang mengalami peningkatan kadar troponin. Selain tiga mekanisme di atas, faktor lain yang mungkin berkontribusi terhadap infark miokard termasuk peradangan, hipoksia, anemia, stres, dan hipotensi (Collet et al., 2021; Kellum et al., 2007; Sato et al., 1999).

Kompleksitas hubungan antara pneumonia dan kejadian kardiovaskular terlihat pada gambar 1. Pneumonia tidak hanya mempengaruhi paru-paru tetapi juga dapat memicu serangkaian mekanisme yang berujung pada komplikasi jantung yang serius. Gambar tersebut menunjukkan mekanisme bagaimana pneumonia dapat memicu kejadian kardiovaskular akut seperti infark miokard, aritmia, dan gagal jantung kongestif (CHF). Infeksi pneumonia menyebabkan peningkatan permintaan oksigen oleh tubuh dan penurunan suplai oksigen, yang diperburuk oleh anemia dan ketidakseimbangan ventilasi-perfusi (*V/Q mismatch*). Selain itu, pneumonia menyebabkan peningkatan pelepasan sitokin, yang merupakan mediator inflamasi. Peningkatan pelepasan sitokin dan ketidakseimbangan oksigen menyebabkan peningkatan trombogenesis, yaitu pembentukan bekuan darah yang lebih banyak, yang dapat meningkatkan risiko terjadinya infark miokard. Kombinasi dari peningkatan trombogenesis dan penurunan suplai oksigen memberi tekanan tambahan pada jantung, yang dapat memicu ruptur plak yang rentan di arteri koroner. Ketika plak di arteri koroner pecah, ini dapat memicu terjadinya infark miokard karena arteri tersumbat oleh bekuan darah. Ruptur plak yang disertai dengan oklusi arteri koroner menyebabkan infark miokard, yaitu kematian jaringan jantung akibat kekurangan suplai oksigen. Selain itu, pneumonia dapat menyebabkan hipotensi (penurunan tekanan darah), yang berkontribusi pada penurunan suplai oksigen ke jantung dan memperburuk kondisi miokardium. Hipotensi dan kondisi lain yang disebabkan oleh

pneumonia dapat menekan fungsi miokardium, yang mengurangi kemampuan jantung untuk memompa darah secara efektif. Penekanan miokardium dapat menyebabkan aritmia (irama jantung yang tidak normal) dan gagal jantung kongestif, kondisi di mana jantung tidak mampu memompa darah secara efektif untuk memenuhi kebutuhan tubuh (Musher et al., 2007).



Gambar 1 . Patogenesis kejadian mayor kardiovaskular pada infeksi pneumonia. Sumber: (Musher et al., 2007)

2.3.1 Efek Invasi Pneumonia pada Jantung

Efek pneumonia pada jantung dapat mencakup beberapa mekanisme berikut: (1) terjadinya penghambatan kontraktilitas kardiomyosit (sel otot jantung) yang disebabkan oleh interaksi dengan dinding sel bakteri; (2) *Streptococcus pneumoniae* dapat melakukan translokasi ke dalam miokardium dan membentuk lesi kecil, nonpurulen (tidak bernanah), dan mikroskopis yang mengandung pneumokokus di dalam jantung; serta (3) faktor virulensi bakteri, seperti pneumolisin dan hidrogen peroksida, yang kemungkinan besar berperan dalam kematian sel kardiomyosit. Invasi pneumokokus ke jaringan jantung bergantung pada adanya protein adhesin pengikat kolin yang berinteraksi dengan reseptor laminin pada sel endotel vaskular, serta pengikatan residu fosforilkolin pada dinding sel pneumokokus ke reseptor faktor pengaktif trombosit. Interaksi ini sama dengan yang bertanggung jawab atas

translokasi pneumokokus melintasi penghalang darah-otak selama perkembangan meningitis. Pembentukan jaringan parut di jantung setelah infeksi pneumokokus yang parah dapat menjelaskan mengapa individu yang dirawat di rumah sakit karena pneumonia memiliki risiko lebih tinggi mengalami kematian mendadak hingga satu tahun setelah infeksi. (Corrales-Medina et al., 2015)

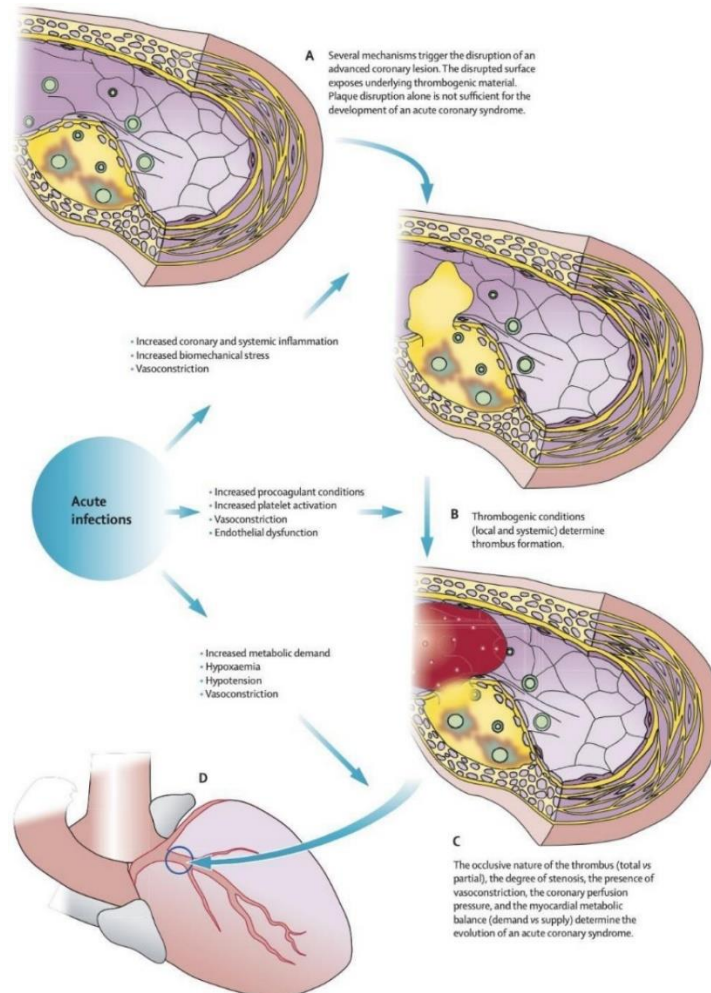
2.3.2 Penurunan Kontraktilitas pada Jantung pada Infeksi Pneumonia

Pada infeksi pneumokokus, dinding sel bakteri mengalami lisis dan kemudian berikatan dengan permukaan sel epitel di paru-paru serta sel endotel di pembuluh darah. *Streptococcus pneumoniae* ditangkap oleh heterodimer dari *Toll-like receptor* (TLR) 1/2, yang mengenali lipoprotein diasilasi yang ditemukan di dinding sel; TLR4, yang mengenali toksin pneumolysin; dan TLR9, yang mengenali DNA bakteri. Beberapa penelitian telah menunjukkan peran sentral TLR dalam menyebabkan disfungsi jantung selama infeksi. Dinding sel pneumokokus mengandung residu fosforilkolin (ChoP), yang meniru struktur aktivator *fosfolipid Platelet Activating Factor* (PAF) (Brown et al., 2014).

Interaksi antara PAF receptor (PAFR) dengan PAF pada berbagai tipe sel dapat menghasilkan berbagai efek, termasuk aktivasi faktor transkripsi proinflamasi seperti faktor nuklir (NF)- κ B, vasodilatasi, vasokonstriksi, produksi superoksida, peningkatan permeabilitas, augmentasi metabolisme asam arakidonat, dan pelepasan faktor proinflamasi serta sitokin. Semua efek ini dapat secara langsung atau tidak langsung mempengaruhi fungsi jantung. Depresi otot jantung yang terjadi akibat aktivasi NF- κ B bersifat reversibel, dengan peningkatan volume ventrikel kiri pada akhir sistolik dan akhir diastolik yang dimediasi oleh flagelin TLR5, disertai dengan penurunan fraksi ejeksi yang bersifat sementara (Brown et al., 2015; Rolli et al., 2010).

Dampak negatif dari dinding sel pneumokokus terhadap fungsi jantung kemungkinan besar terbatas pada fase penyembuhan akut dan awal dari infeksi, atau selama masa rawat inap. TLR memainkan peran sentral dalam disfungsi jantung tidak hanya selama infeksi jenis ini tetapi juga pada cedera jantung lainnya. Selain mendeteksi motif struktural yang ada pada mikroorganisme (yaitu, pola molekul terkait

patogen), TLR juga mendeteksi molekul endogen yang dilepaskan dari sel yang nekrotik atau sekarat (yaitu, pola molekul terkait bahaya) dan mengaktifkan respons imun tubuh (Mills, 2011).



Gambar 2. Sindrom koroner akut dipicu akibat infeksi
 Sumber: (Corrales-Medina et al., 2015)

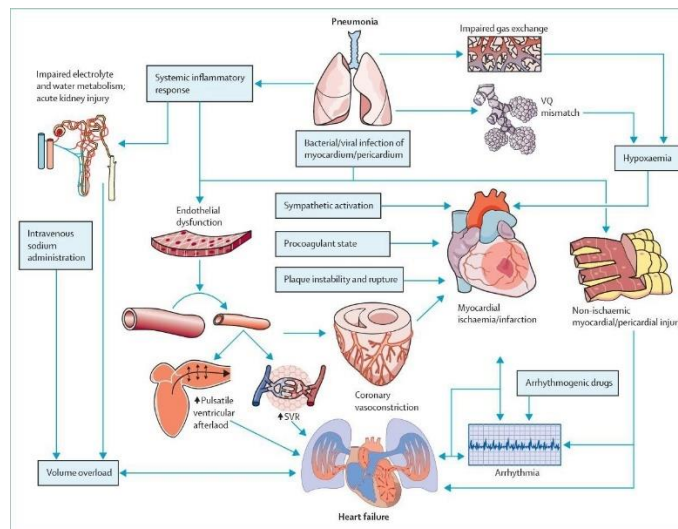
Efek *Streptococcus pneumoniae* (penyebab pneumonia) pada jantung, terutama bagaimana bakteri ini dapat berinteraksi dengan sel-sel jantung dan sistem kekebalan tubuh untuk menyebabkan disfungsi jantung terlihat pada gambar 2. Ketika *Streptococcus pneumoniae* menginfeksi tubuh, dinding sel bakterinya mengalami lisis (pecah) dan berinteraksi dengan permukaan sel epitel di paru-paru dan sel endotel di pembuluh darah. *Streptococcus pneumoniae* kemudian ditangkap oleh berbagai Toll-

like receptors (TLR) yang berbeda (TLR1/2: Mengenali lipoprotein diasilasi pada dinding sel bakteri, TLR4: Mengenali toksin pneumolysin, dan TLR9: Mengenali DNA bakteri). Interaksi ini mengarah pada aktivasi respons imun inang. Dinding sel pneumokokus mengandung residu *fosforilkolin* (ChoP) yang meniru struktur *Platelet Activating Factor* (PAF), memicu lebih lanjut interaksi dengan reseptor PAFR. Interaksi PAFR dengan PAF memicu berbagai hasil pada sel, seperti: aktivasi faktor nuklir kappa B (NF- κ B) yang merupakan faktor transkripsi proinflamasi, vasodilatasi dan vasokonstriksi, yang mempengaruhi aliran darah, produksi superoksida yang dapat menyebabkan kerusakan oksidatif, serta peningkatan permeabilitas sel dan pelepasan faktor proinflamasi serta sitokin, yang dapat menyebabkan inflamasi sistemik. Aktivasi NF- κ B dan efek peradangan yang dihasilkan dapat menyebabkan depresi otot jantung, meskipun kondisi ini bersifat reversibel. Penurunan fungsi jantung ini mungkin sementara dan terlihat selama fase akut infeksi. Selain itu, gambar 2 juga menekankan bahwa TLR memainkan peran sentral dalam menyebabkan disfungsi jantung selama infeksi, tidak hanya dengan mendeteksi pola molekul patogen tetapi juga dengan mendeteksi molekul yang dilepaskan dari sel yang rusak atau mati, sehingga memicu respons imun tubuh yang dapat merusak jaringan jantung (Corrales-Medina et al., 2015).

Gambar 3 mengilustrasikan kompleksitas bagaimana pneumonia dapat mempengaruhi sistem kardiovaskular melalui berbagai jalur, termasuk peradangan sistemik, disfungsi endotel, hipoksemia, dan vasokonstriksi koroner, yang semuanya dapat menyebabkan komplikasi serius seperti gagal jantung, infark miokard, dan aritmia. Infeksi paru-paru akibat bakteri atau virus, yang dapat mengganggu pertukaran gas (*impair gas exchange*) dan menyebabkan ketidakseimbangan ventilasi-perfusi (V/Q mismatch). Hal ini mengarah pada *hipoksemia* (kadar oksigen rendah dalam darah). Hipoksemia dan peradangan sistemik juga bisa menyebabkan disfungsi ginjal (*acute kidney injury*) melalui gangguan metabolisme elektrolit dan air, yang bisa menyebabkan volume overload jika natrium diberikan secara intravena, memperburuk gagal jantung (Corrales-Medina et al., 2015).

Pneumonia juga memicu respon inflamasi sistemik yang dapat mempengaruhi berbagai organ, termasuk jantung dan pembuluh darah. Respon inflamasi menyebabkan disfungsi endotel (lapisan dalam pembuluh darah), yang mengarah

pada aktivasi simpatis (*sympathetic activation*), status prokoagulan (*procoagulant state*), ketidakstabilan plak, dan ruptur plak, yang semuanya dapat memicu iskemia miokard (*myocardial ischemia/infarction*) atau cedera miokard non-iskemik. Aktivasi simpatis juga memicu vasokonstriksi koroner, meningkatkan resistensi vaskular sistemik (SVR), dan menyebabkan beban ventrikel kiri yang berdenyut (*pulsatile ventricular afterload*), yang pada akhirnya dapat berkontribusi pada gagal jantung (*heart failure*). Infeksi bisa langsung menyerang miokardium atau perikardium, menyebabkan cedera pada jaringan ini. Ini dapat memperparah masalah dengan iskemia atau menyebabkan kerusakan non-iskemik pada miokardium/perikardium. Cedera jantung atau miokardium yang disebabkan oleh pneumonia dan hipoksemia bisa mengarah pada aritmia. Penggunaan obat-obatan aritmogenik pada pasien juga dapat memperburuk kondisi ini, mengakibatkan gagal jantung atau bahkan kematian (Corrales-Medina et al., 2015).

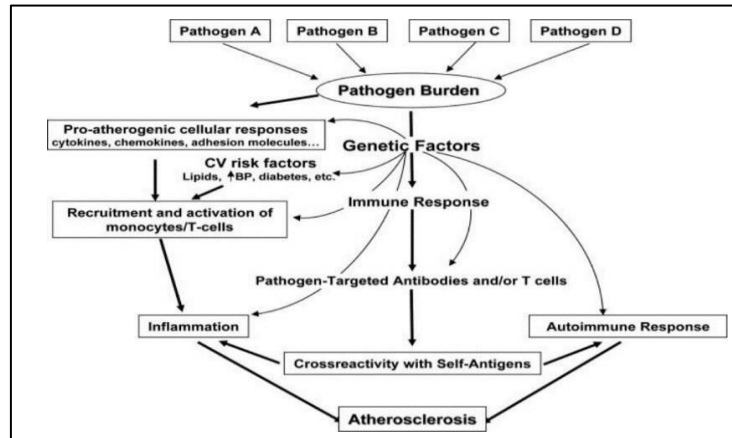


Gambar 3. Mekanisme patofisiologi infeksi pneumonia yang berkontribusi terhadap komplikasi penyakit jantung. Sumber: (Corrales-Medina et al., 2015)

2.3.3 Mekanisme Efek Infeksi Pada Penyakit Kardiovaskular

Mekanisme yang diusulkan dalam hubungan antara infeksi dan penyakit kardiovaskular yaitu infeksi dan kerusakan selular secara langsung, peningkatan

peradangan yang menyebabkan terbentuknya plak koroner arteri dan / atau ruptur plak, dan induksi autoimunitas. Sebuah hipotesis tambahan menyebutkan bahwa patogen yang tumbuh menghuni plak aterosklerotik, dan menyebabkan kerusakan pembuluh darah secara langsung. (Huaman et al., 2018, 2015)



Gambar 4. Mekanisme dimana infeksi berperan terhadap perkembangan dan perjalanan aterosklerosis. Sumber: (Epstein et al., 2009)

Hubungan antara beban patogen (*pathogen burden*), faktor genetik, respons imun, dan risiko aterosklerosis terlihat jelas pada gambar 4. Beban patogen mengacu pada adanya berbagai patogen (seperti *Pathogen A, B, C, D*) dalam tubuh. Beban patogen ini dapat dipengaruhi oleh faktor genetik dan dapat mengarah pada berbagai respons seluler dan imun. Faktor genetik juga memainkan peran penting dalam menentukan bagaimana tubuh merespons beban patogen. Faktor genetik ini dapat mempengaruhi respons imun dan predisposisi seseorang terhadap aterosklerosis. Respons imun terhadap beban patogen mencakup aktivasi antibodi dan sel T yang ditargetkan pada patogen. Namun, respons ini juga dapat menyebabkan aktivasi yang tidak diinginkan, seperti reaktivitas silang dengan antigen tubuh sendiri (*self-antigens*). Respons imun memicu perekrutan dan aktivasi monosit dan sel T. Proses ini, terutama ketika dihubungkan dengan faktor risiko kardiovaskular (seperti lipid, tekanan darah tinggi, diabetes), dapat memperburuk peradangan. Respon seluler pro-aterogenik

melibatkan sitokin, kemokin, dan molekul adhesi yang semuanya dapat mendukung perkembangan aterosklerosis (Epstein et al., 2009).

Faktor-faktor berikut ini berhubungan dengan faktor risiko kardiovaskular yang ada seperti: inflamasi/ peradangan yang merupakan hasil dari proses imun ini, yang merupakan komponen kunci dalam perkembangan aterosklerosis. Peradangan kronis dapat mempercepat kerusakan pada dinding pembuluh darah, berkontribusi pada pembentukan plak aterosklerotik. Antibodi atau sel T yang terbentuk sebagai respons terhadap patogen dapat menyerang antigen tubuh sendiri melalui mekanisme reaktivitas silang. Ini dapat menyebabkan respons autoimun yang lebih lanjut memperburuk aterosklerosis. Reaktivitas silang dengan antigen tubuh sendiri dapat memicu respons autoimun, yang berkontribusi pada proses inflamasi kronis dan perkembangan aterosklerosis. Keseluruhan proses ini mengarah pada perkembangan aterosklerosis, yang merupakan penyempitan dan pengerasan arteri akibat pembentukan plak yang mengandung lemak, kolesterol, dan komponen lainnya (Epstein et al., 2009).

Penyakit infeksi dapat menyebabkan penyakit kardiovaskular melalui peningkatan peradangan, dengan dasar bahwa infeksi memicu respons imunologis tubuh yang serupa dengan yang terjadi dalam proses aterogenesis. Plak dimulai sebagai proses inflamasi kecil yang terlihat sebagai garis-garis lemak reversibel di bagian terdalam arteri. Sel endotel diaktifkan oleh fosfolipid yang dikeluarkan dan rangsangan lainnya, yang kemudian meningkatkan molekul adhesi permukaan (seperti molekul adhesi intraseluler-1, ICAM-1) yang mengikat sel-sel kekebalan, termasuk monosit, limfosit, dan lainnya. Sel-sel kekebalan ini kemudian menembus lapisan intima dan mempercepat pertumbuhan plak. Sel CD4+ dari jenis T *helper 1* (TH1) memainkan peran kunci dalam aterogenesis. Produksi *interferon-gamma* (IFN- γ), *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α), dan *interleukin-1* (IL-1) oleh sel-sel CD4+ TH1 ini berkontribusi terhadap pertumbuhan plak, demikian juga dengan faktor stimulasi koloni makrofag yang diproduksi oleh sel endotel. Kemokin ini mengaktifkan monosit/makrofag dan sel-sel kekebalan lainnya dalam mekanisme umpan balik positif. Penelitian telah menunjukkan peran penting IFN- γ , khususnya dalam

aterogenesis. Beberapa plak mungkin mengalami kalsifikasi dan trombosis. Bagian paling rentan dari plak, yaitu tudungnya, dapat pecah akibat berbagai tekanan. Rupturnya plak ini menyebabkan 60% hingga 70% kejadian trombotik pada arteri koroner (Huaman et al., 2018, 2015).

Pembentukan trombus trombosit pada permukaan plak koroner yang kompleks merupakan langkah penting dalam perkembangan sindrom koroner akut, dan infeksi akut dapat memicu pembentukan trombus melalui berbagai mekanisme. Trombosit dapat diaktifkan secara langsung oleh patogen maupun oleh respons inflamasi yang ditimbulkan oleh infeksi tersebut. Selain itu, infeksi akut dapat menyebabkan vasokonstriksi koroner yang mempersempit lumen arteri pada segmen yang sudah mengalami aterosklerosis, yang pada gilirannya merangsang aktivitas trombosit yang diinduksi oleh peningkatan geseran darah. Semua efek ini diperparah oleh peningkatan konsentrasi katekolamin endogen. Sepsis parah sering kali dikaitkan dengan tingginya konsentrasi faktor jaringan dalam sirkulasi tanpa peningkatan kompensasi dalam aktivitas jalur pengatur balik (counter-regulatory). Dalam kondisi ini, perubahan dalam aktivitas antitrombin, konsentrasi protein C yang teraktivasi, dan penghambat aktivator plasminogen tipe-1 (PAI-1) semuanya dapat berkontribusi pada deregulasi lebih lanjut dari sistem koagulasi. Infeksi akut juga dapat menyebabkan atau memperburuk disfungsi endotel, yang merusak sifat antikoagulan alami endotelium. Fakta bahwa perubahan protrombotik juga terlihat pada individu sehat dengan endotoksemia subklinis atau infeksi ringan mendukung gagasan bahwa interaksi ini tidak harus terbatas pada infeksi berat saja. Hal ini menunjukkan bahwa infeksi, baik ringan maupun berat, dapat mempengaruhi sistem koagulasi dan berpotensi memicu komplikasi kardiovaskular yang serius (Bentzon et al., 2014; Corrales-Medina et al., 2015).

Penurunan tekanan darah sentral, seperti yang terjadi pada sepsis berat, dapat mengganggu aliran darah melalui segmen arteri koroner yang mengalami stenosis. Sementara itu, hipoksemia dan peningkatan kebutuhan metabolik jantung juga dapat berkontribusi pada perkembangan iskemia miokard. Pengendalian respons imun dalam situasi ini bergantung pada respons seluler yang khas, yang biasanya dipicu pada sebagian besar individu oleh reaksi hipersensitivitas yang dimediasi oleh *limfosit T-helper 1* (TH1) dalam waktu 2 hingga 10 minggu setelah

infeksi. Reaksi ini bergantung pada aksi terintegrasi dari beberapa sitokin seperti *interleukin-12* (IL-12), *interferon-gamma* (IFN- γ), *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α), serta zat perantara nitrogen dan oksigen reaktif. Kombinasi dari zat-zat ini bekerja untuk meningkatkan penghancuran basil yang sebelumnya telah difagositosis oleh makrofag yang terinfeksi, sehingga membantu mengendalikan infeksi dan mengurangi dampak patologisnya (Abu Ghosh et al., 2023).

2.4. Kematian Sindrom Koroner Akut dan Pneumonia

Studi observasional retrospektif oleh Nishizaki et al. (2016) menunjukkan bahwa dari 221 pasien yang mengalami kematian dengan diagnosis awal Sindrom Koroner Akut (SKA), 2% di antaranya meninggal akibat pneumonia dalam jangka waktu pendek, sementara 7,6% lainnya meninggal akibat pneumonia dalam jangka waktu panjang. Sementara itu, studi oleh Baljepally et al. (2019) yang melibatkan 1004 pasien dengan riwayat rawat inap akibat infark miokard akut (AMI), mengungkapkan bahwa 101 pasien mengalami pneumonia onset awal (*early-onset pneumonia*) dan 24 di antaranya meninggal. Dari penelitian tersebut, terlihat bahwa rerata kematian pasien AMI yang kemudian mengalami *early-onset pneumonia* mencapai 23,76%. Angka ini menunjukkan peningkatan rerata kematian sebesar 1,5 kali lipat dibandingkan dengan pasien AMI yang tidak mengalami pneumonia. Pasien AMI yang mengalami pneumonia diprediksi memiliki risiko kematian yang lebih tinggi apabila terdapat komorbiditas seperti diabetes, nefropati akibat kontras (*contrast-induced nephropathy*), dan fraksi ejeksi ventrikel kiri yang kurang dari 40%. Sebelum studi Baljepally, belum ada penelitian yang secara khusus mengembangkan prediktor kejadian kematian pada pasien AMI yang mengalami revaskularisasi dan kemudian terkena pneumonia onset awal. Dibandingkan dengan AMI, lebih banyak penelitian yang membahas mengenai kejadian pneumonia onset awal setelah resusitasi yang berhasil pada pasien dengan henti jantung (Nishizaki et al., 2016).