

Hiperglikemia dan Status Inflamasi pada Pasien Sindroma Koroner Akut

Jamaluddin

Fakultas Kedokteran Universitas Halu Oleo

e-mail: dr.jml99@gmail.com

ABSTRACT

Background: Hyperglycaemia in patients with acute coronary syndromes (ACS) is associated with increased cardiovascular (CV) risk. Hyperglycaemia in patients with ACS may be associated with increased systemic inflammation. Leukocytes are the major cellular mediators of inflammation and their elevated count is associated with higher CV event rate in ACS patients. Thus, it is possible that there is a relationship between hyperglycaemia and high leukocyte count among patients with ACS. **Research Purpose:** Aim of study is to investigate the relationship between hyperglycaemia and leukocyte count in ACS patients. **Research Methods:** This is a cross sectional study, which was held on January to April 2014 among 60 ACS patients in CVCU Wahidin Sudorohusodo Hospital. Glucose level and leukocyte count on admission were measured in 60 ACS patients. Patients was grouped into two groups, hyperglycemic ACS group (glycaemia on admission ≥ 140 mg/dL) and normoglycemic one (glycaemia on admission < 140 mg/dL). Leukocyte count was compared to hyperglycemia and normoglycemia patients. **Reseaerch Result:** Mean of leucocytes count was significantly different between normoglycaemia and hyperglycaemia ACS patients, both in all patients ($9.34 \pm 2.58 \times 10^3$ vs $13.63 \pm 3.10 \times 10^3$, $P<0.0001$) and in non DM patients ($9.34 \pm 2.58 \times 10^3$ vs $14.08 \pm 3.20 \times 10^3$, $P<0.0001$). There was no significant difference of mean leucocytes count between DM and non DM ACS patients admitted with hyperglicaemia ($12.38 \pm 2.54 \times 10^3$ vs $14.08 \pm 3.20 \times 10^3$, $P=0.121$). **Conclusion:** The conclusion of this study was hyperglycaemia is assocciated with inflammatory status in ACS patients.

Keywords :Acute coronary syndrome, hyperglycemia, and inflammation status

PENDAHULUAN

Peningkatan kadar glukosa darah dan inflamasi yang lebih berat sering ditemukan pada infark miokard akut. Beberapa studi menunjukkan bahwa kadar leukosit yang meningkat, suatu penanda inflamasi yang sederhana, berhubungan dengan meningkatnya mortalitas, perburukan fungsi ventrikel, dan luasnya area infark pada pasien infark miokard (Barron HV et al., 2000, Cannon CP et al., 2001, dan Menon V et al., 2003)

Studi epidemiologi menunjukkan bahwa hiperglikemia akut sering terjadi pada semua subset sindroma koroner akut, yaitu angina pektoris tidak stabil, NSTEMI, maupun STEMI, baik pada pasien dengan riwayat DM maupun tanpa riwayat DM. Peningkatan kadar gula darah pada pasien SKA terjadi akibat aktivasi

sistem saraf simpatik dan peningkatan produksi katekolamin, kortisol, dan kadar glukagon, serta penurunan produksi dan sensitivitas insulin. Hal tersebut yang akan menstimulasi proses glikoneogenesis, glikogenolisis, dan pembentukan asam lemak yang akan meningkatkan kerusakan miokard (Angeli F et al., 2013).

Studi yang dilakukan oleh Kosiborod N. dkk., menunjukkan bahwa kejadian *major adverse cardiac event* (MACE) meningkat pada pasien SKA yang disertai hiperglikemia, baik pada pasien dengan riwayat DM maupun tanpa riwayat DM. Berberapa penelitian juga menghubungkan leukositosis dengan *adverse cardiac event* atau angka kematian yang terjadi jangka pendek atau jangka panjang. Studi yang dilakukan oleh Furman dkk. mendapatkan bahwa

peningkatan leukosit yang signifikan berkorelasi dengan kejadian MACE dan hitung leukosit dapat digunakan sebagai prediktor independen untuk terjadinya MACE pada pasien SKA dengan OR 2,8 (95% IK, 2.1-3.6). Peningkatan level penanda inflamasi seperti *C-reactive protein* dan tumor nekrosis faktor alfa, peningkatan aktivasi molekul adhesi, peningkatan jumlah leukosit dan aktivitas sitotoksitnya, dan peningkatan radikal bebas oksigen biasa terjadi pada pasien SKA dengan hiperglikemia akut, dimana hal-hal tersebut dapat memperparah nekrosis otot jantung dan gangguan pada mikrosirkulasi koroner.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan di Unit Gawat Darurat RS Dr Wahidin Sudirohusodo Makassar pada bulan Maret sampai April 2014. Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan rancangan *cross sectional* untuk menilai hubungan antara hiperglikemia dengan hitung leukosit pada penderita SKA.

Populasi penelitian adalah pasien yang di diagnosis SKA yang rawat di CVCU RS. Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar pada bulan Maret – April 2014. Sampel adalah seluruh populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi antara lain penderita SKA onset < 12 jam, dan bersedia menjadi objek penelitian. Kriteria eksklusi antara lain penderita SKA yang diketahui menderita infeksi di organ tubuh yang lain, yang diketahui dari anamnesis, pemeriksaan fisis, dan penunjang. Cara pengambilan sampel adalah *consecutive sampling* yaitu subyek penelitian yang memenuhi criteria inklusi dan eksklusi diambil berdasarkan urutan masuknya di

rumah sakit. Sebanyak 60 pasien dilakukan *informed consent*. Dilakukan pengumpulan data kadar gula darah, jumlah leukosit darah, data demografik, jenis kelamin, umur, kadar kolesterol total, kadar HDL, kadar LDL, kadar trigliserida yang diambil dari rekam medis pasien. Berat badan dan tinggi badan di ukur secara langsung, sedangkan status merokok, riwayat hipertensi, dan riwayat DM diketahui dari wawancara langsung dengan pasien. Hiperglikemia jika kadar gula darah > 140 mg/dL dan Normoglikemia jika kadar gula darah \leq 140 mg/dL.

Untuk mengetahui adanya perbedaan rerata leukosit antara pasien SKA yang mengalami hiperglikemia dan pasien SKA normoglikemia dilakukan uji statistic *independent sample t test*. Sedangkan untuk melihat perbedaan pada karakteristik dasar subyek penelitian antara sampel normoglikemia dan hiperglikemia dilakukan uji *chi-square*. Semua data yang diperoleh dianalisis melalui komputer dengan menggunakan program *Statistical Package for Social Science* (SPSS) versi 16.0. Hasil yang diperoleh akan ditampilkan dalam bentuk narasi yang dilengkapi dengan tabel atau gambar. Data dinyatakan signifikan jika nilai $p < 0,05$.

Penelitian ini dilaksanakan setelah memenuhi persyaratan etik oleh Komisi Etik Penelitian Biomedis pada Manusia, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan telah mendapat persetujuan tertulis dari Direktur Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo.

HASIL

Selama jangka waktu penelitian terkumpul sebanyak 60 subjek, 19 subjek penderita SKA normoglikemia dan 41 subjek penderita SKA hiperglikemia. Karakteristik subjek penelitian ini berumur

antara 33 – 70 tahun, dengan rerata umur $59,95 \pm 11,65$ dengan jenis kelamin laki-laki sebanyak 47 orang dan perempuan sebanyak 13 orang. Jenis SKA terbanyak adalah NSTACS sebanyak 36 orang dan STEMI sebanyak 24 orang. Status gizi berdasarkan IMT lebih banyak subyek dengan obesese/overweight sebanyak 33 orang dibandingkan dengan subyek dengan IMT normal sebanyak 27 orang. Lebih banyak subyek perokok yaitu sebanyak 45 orang, dibandingkan subjek bukan perokok

yaitu sebanyak 15 orang. Subyek penelitian yang menderita DM lebih sedikit dibandingkan dengan yang tidak menderita DM. Begitu pula dengan subyek peneltian yang menderita hipertensi lebih sedikit dibandingkan dengan subyek normotensi. Sebaliknya, subyek penelitian yang mengalami dislipidemia lebih banyak dibandingkan dengan subyek yang tidak mengalami dislipidemia. Untuk lebih rincinya, karakteristik dasar subyek penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1.Karakteristik Dasar Subjek Penelitian

KarakteristikSubjekPenelitian	GulaDarahSewaktu		P
	Normoglikemia (n=19)(31.7%)	Hiperglikemia (n=41)(68.3%)	
Umur (tahun)			
- <45 tahun	12.5%	87.5%	0.416
- ≥ 45 tahun	34.7%	65.3%	
Jenis Kelamin			
- Laki-Laki	13 (27.7%)	34 (72.3%)	0.205
- Perempuan	6 (46.2%)	7 (53.8%)	
Diagnosis			
- NSTACS	12 (33.3%)		0.734
- STEMI	7 (29.2%)	24 (66.7%) 17 (70.8%)	
IMT			
- Normal	11 (40.7%)	16 (59.3%)	0.172
- Overweight/ Obesitas	8 (24.2%)	25 (75.8%)	
Status Merokok			
- Merokok	12 (26.7%)	33 (73.3%)	0.149
- Tidak Merokok	7 (46.7%)	8 (53.3%)	
Diabetes Mellitus			
- DM	0 (0%)	11 (100%)	0.012
- Tidak DM	19 (38.8%)	30 (61.2%)	
Hipertensi			
- Ya	11 (61.1%)	7 (38.9%)	0.001
- Tidak	8 (19 %)	34 (81%)	
Dislipidemia			
- Ya	18 (94.7%)	39 (95.1%)	1.000
- Tidak	1 (5.3%)	2 (4.9%)	

Tabel 2. Rerata Jumlah Hitung Leukosit Darah Pada Pasien SKA Berdasarkan Kadar Gula Darah Saat Masuk Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo.

Variabel	Normoglikemik	Hiperglikemik	P
Rerata Leukosit			
- Seluruh sampel	N=19 9.34 ± 2.58	N=41 13.63 ± 3.10	<0.0001
- Tidak Diabetes	N=19 9.34 ± 2.58	N=30 14.08 ± 3.20	<0.0001

Tabel 3.Rerata Jumlah Hitung Leukosit Darah Pada Pasien SKA hiperglikemia Berdasarkan Status Diabetik saat Masuk Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo.

Variabel	DM (n=11)	Tidak DM (n=49)	P
Rerata Leukosit	12.38 ± 2.54	14.08 ± 3.20	0.121

Perbedaan rerata hitung leukosit antara penderita SKA normoglikemia dan penderita SKA hiperglikemia pada seluruh sampel dan pada sampel tanpa riwayat DM dapat dilihat pada Tabel 2. Terdapat perbedaan yang signifikan rerata jumlah leukosit antara penderita SKA yang normoglikemia dengan penderita SKA yang mengalami hiperglikemia saat masuk rumah sakit baik pada keseluruhan sampel (9.34 ± 2.58 vs 13.63 ± 3.10 , $p<0,0001$), maupun khusus pada penderita SKA tanpa riwayat DM (9.34 ± 2.58 vs 14.08 ± 3.20 , $p<0,0001$).

Perbedaan rerata hitung leukosit antara penderita SKA dengan riwayat DM dan tanpa riwayat DM dapat dilihat pada Tabel 3. Pada table tersebut tampak bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna rerata jumlah hitung leukosit antara penderita SKA dengan riwayat DM dan tanpa riwayat DM (12.38 ± 2.54 vs 14.08 ± 3.20 , $p=0,121$).

PEMBAHASAN

Hiperglikemia merupakan suatu keadaan peningkatan kadar gula darah plasma ≥ 140 mg/dl. Hiperglikemia pada pasien sindroma koroner akut merupakan kondisi yang sering terjadi. Pada studi ini, sebanyak 41 sampel dari total 60 (68,3%) sampel pasien SKA mengalami kondisi hiperglikemia. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Malutu *et al.* (2016) di RS Prof. Dr. R.D. Kandou

Manado yang mendapatkan bahwa sebagian besar pasien SKA masuk rumah sakit dengan kondisi hiperglikemia, baik pasien dengan riwayat DM maupun tanpa riwayat DM. Hal serupa juga didapatkan pada studi yang dilakukan oleh Torry *et al.*(2014) yang mendapatkan sebanyak 72 % pasien SKA masuk rumah sakit dengan kadar gula darah puasa yang meningkat. Mekanisme hiperglikemia pada pasien SKA belum dapat dijelaskan secara pasti. Hiperglikemia akut biasanya merupakan respon sistemik terhadap stress, dan pada SKA respon stress ini merupakan mekanisme kompensasi untuk mengoptimalkan fungsi kardiovaskuler. Mekanisme lain yang dapat menyebabkan hiperglikemia akut pada SKA adalah gangguan metabolisme glukosa. Pada pasien SKA terjadi aktivasi sistem saraf simpatik dan peningkatan produksi katekolamin, kortisol, dan kadar glukagon, serta penurunan produksi dan sensitivitas insulin. Hal tersebut yang akan menstimulasi proses gluconeogenesis, glikogenolisis, dan pembentukan asam lemak yang akan meningkatkan kerusakan miokard (Angeli F *et al.*, 2013).

Kondisi hiperglikemia akut pada pasien SKA sangat mempengaruhi prognosis pada pasien tersebut. Selain akibat hiperglikemia secara langsung, prognosis yang buruk pada pasien SKA yang mengalami hiperglikemia akut tidak terlepas dari pengaruh eksaserbasi proses

inflamasi (SzynalS, 2008 dalam Terlecki M dkk, 2013). Salah satu penanda adanya proses inflamasi adalah peningkatan kadar leukosit darah. Pada penelitian ini, didapatkan hubungan yang signifikan rerata jumlah hitung leukosit antara pasien SKA yang normoglikemia dan pasien SKA yang mengalami hiperglikemia (9.34 ± 2.58 vs 13.63 ± 3.10 , $p<0,0001$) pada keseluruhan sampel. Hasil serupa juga didapatkan pada pasien SKA tanpa riwayat DM sebelumnya (9.34 ± 2.58 vs 14.08 ± 3.20 , $p<0,0001$). Hasil tersebut menunjukkan bahwa kondisi hiperglikemia berpengaruh terhadap status inflamasi pada pasien SKA. Pada penelitian ini, perbedaan rerata leukosit pada pasien DM tidak dapat dihitung karena seluruh pasien SKA dengan riwayat DM masuk rumah sakit dalam kondisi hiperglikemia.

Hasil uji statistic perbedaan rerata jumlah hitung leukosit darah pasien SKA dengan riwayat DM dan tanpa riwayat DM menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna rerata jumlah hitung leukosit antara penderita SKA dengan riwayat DM dan tanpa riwayat DM (12.38 ± 2.54 vs 14.08 ± 3.20 , $p=0,121$). Hal tersebut menunjukkan bahwa kondisi hiperglikemia lebih berpengaruh terhadap peningkatan status inflamasi dibandingkan dengan riwayat DM pada pasien SKA.

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Terlecki M, dkk (2013) yang mendapatkan bahwa terdapat hubungan signifikan antara kondisi hiperglikemia dengan peningkatan jumlah hitung leukosit pada pasien SKA, baik pada penderita dengan riwayat DM maupun pada pasien SKA tanpa riwayat DM. Studi lain yang dilakukan oleh Booth G dkk (2001) juga menunjukkan adanya hubungan antara kondisi hiperglikemia

akut saat masuk rumah sakit dengan peningkatan status inflamasi.

SIMPULAN

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa kondisi hiperglikemia berhubungan dengan status inflamasi pada pasien sindroma koroner akut.

SARAN

Disarankan untuk melakukan pemeriksaan dan control gula darah sewaktu yang ketat pada pasien sindroma koroner akut.

DAFTAR PUSTAKA

- Angeli F., et al.(2013).Hyperglycemia During Acute Coronary Syndrome: Prognostic Implications, *J Diabetes Metab*, 4:7
- Barron HV, Cannon CP, Murphy SA et al. Association between white blood cell count, epicardial blood flow, myocardial perfusion, and clinical outcomes in the setting of acute myocardial infarction: a thrombolysis in myocardial infarction 10 substudy. *Circulation*, 2000; 102: 2329–2334.
- Booth G, Stalker TJ, Lefer AM et al. Elevated ambient glucose induces acute inflammatory events in the microvasculature: effects of insulin. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2001; 280: E848–E856.
- Cannon CP, McCabe CH, Wilcox RG et al. Association of white blood cell count with increased mortality in acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. *OPUS-*

- TIMI 16 Investigators. Am J Cardiol, 2001; 87: 636–639.
- Furman MI, Gore JM, Anderson FA. (2004). Elevated leukocyte count and adverse hospital events in patient with acute coronary syndrome: Findings from global registry of acute coronary events, *Am Heart J*, 147:42-48
- Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE et al. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes. Circulation, 2005; 111: 3078–3086.
- Malutu H., *et al.*(2016). Gambaran kadar glukosa darah pada pasien SKA di RSUP Prof. Dr. R.D. Kandou Manado, Jurnal e-Clinic, 4:177-182.
- Menon V, Lessard D, Yarzebski J et al. Leukocytosis and adverse hospital outcomes after acute myocardial infarction. Am J Cardiol, 2003; 92: 368–372.
- Terlecki M., *et al.* (2013). Acute hyperglycaemia and inflammation in patients with ST segment elevation myocardial infarction. Kardiologia Polska; 71, 3: 260–267
- Torry *el al.*(2014). Gambaran faktor resiko penderita sindroma koroner akut. Jurnal e-biomedik; 2:1