

Pengaruh Kadar Gula Darah terhadap Kejadian Reinfark dan Kematian pada Penderita Sindroma Koroner Akut

^{1,2}Jamaluddin, ¹Zaenab Djafar

¹Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskuler, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

²Fakultas Kedokteran Universitas Halu Oleo

Email: dr.jml99@gmail.com

ABSTRACT

Recent decades data relates between admission hyperglycemia and mortality that increase among acute coronary syndrome(ACS) patients. Aim of study is to assess relationship between hyperglycemia and Cardiac Event, i.e. death, reinfarction among ACS patients. This is a prospective cohort study, which was held on March to April 2014 among 83 ACS patients in CVCU Wahodin Sudorohusodo Hospital. Patients was grouped into two groups, hyperglycemic ACS group and normoglycemic one. Reinfarction and death events at each group was observed within first 30 days after infarction. In this study, it found death and reinfarction events were higher in hyperglycemic group than in normoglycemic group (22 vs 4, RR = 3.7, p=0.026 for death event, and 14 vs 1, RR =8.7, p=0.03 for reinfarction). Conclusion of this study was hyperglycemia is related to reinfarction and death events among ACS patients.

Keywords: *Acute Coronary Syndrome, Hyperglycemia, Reinfarction, Death*

PENDAHULUAN

Menurut WHO, angka kematian pada Negara berkembang termasuk Indonesia pada tahun 1990 sampai 2020 akan meningkat 137% pada laki-laki dan 120% pada wanita, sedangkan di negara maju peningkatannya lebih rendah yaitu 48% pada laki-laki dan 29% pada wanita. Di tahun 2020 diperkirakan penyakit kardiovaskuler menjadi penyebab kematian 25 juta orang setiap tahunnya, karena itu, penyakit jantung koroner menjadi penyebab kematian dan kecacatan nomor satu di dunia (WHO, 2011).

Sindroma koroner akut (SKA) merupakan salah satu manifestasi dari PJK yang masih menjadi masalah kesehatan utama di dunia. Menurut Data Statistik *American Heart Association* (AHA) 2008, pada tahun 2005 jumlah penderita yang menjalani perawatan medis di Amerika Serikat akibat SKA hampir mencapai 1,5 juta orang dengan 1,1 juta orang (80%) menunjukkan kasus Angina Pektoris Tidak Stabil (APTS

/Unstable Angina Pectoris = UAP) atau Infark Miokard tanpa Elevasi ST (*Non ST Elevation Miocardial Infarction*=NSTEMI), sedangkan yang menderita Infark Miokard dengan Elevasi ST (*ST Elevation Miocardial Infarction*=STEMI) pada 20% kasus (Deedwania P *et al.*, 2008).

Hasil dari *Jakarta cardiovascular study* pada tahun 2008 mencatat prevalensi infark miokard pada wanita mencapai 4,12% dan 7,6% pada pria, atau 5,29 secara keseluruhan. Angka ini jauh di atas prevalensi infark miokard pada tahun 2000, yakni hanya 1,2% saja. Hal ini mendukung hasil survei Departemen Kesehatan Republik Indonesia yang menunjukkan bahwa prevalensi PJK di Indonesia semakin meningkat dari tahun ke tahun (Citrakesumasari, 2009).

Data saat ini menunjukkan SKA masih memiliki prognosis buruk meskipun terapi modern terus dikembangkan. Berbagai penelitian mencoba menghubungkan hiperglikemia pada penderita Diabetes Melitus (DM)

dengan SKA. Penelitian selama dekade terakhir ini menghubungkan hiperglikemia pada saat masuk rumah sakit dengan angka mortalitas yang semakin tinggi pada pasien dengan SKA, termasuk STEMI (Tomaszuk-Kaskeruk *et al.*, 2012) dan Non-STEMI (Dziewierz A *et al.*, 2009).

Beberapa efek yang tidak diinginkan oleh tingginya kadar glukosa darah pada pasien infark miokard seperti gangguan fungsi ventrikel kiri, *stroke volume* (SV) yang menurun, regurgitasi katup mitral berulang, gangguan pada waktu pengisian diastolik hingga risiko tinggi untuk aritmia menjadi acuan perburukan klinis pada pasien SKA (Chakrabarti AK *et al.*, 2012).

Selain itu peningkatan risiko trombosis juga dihubungkan dengan kadar gula darah yang tinggi saat masuk rumah sakit, sehingga hiperglikemia tidak hanya dapat meningkatkan risiko terjadinya SKA, melainkan juga dapat memperburuk kondisi penderita SKA (Terlecki M *et al.*, 2013).

Hiperglikemia saat masuk rumah sakit juga dihubungkan dengan stress hiperglikemia dan menggambarkan respon akut dari keadaan hiperadrenergik (Mudespacher D *et al.*, 2007). Keadaan ini merupakan respon tubuh terhadap suatu penyakit dan stres untuk memelihara homeostasis sel dan organ serta sering disebut sebagai hiperglikemia saat kritis (Angeli F *et al.*, 2013). Mekanisme ini akan terus berlanjut melalui aktivasi reaksi inflamasi akibat meningkatnya kadar *Interleukin-18* (IL-18) dan *C-Reaction Protein* (CRP) di sirkulasi, sehingga akan berujung kepada peningkatan kerusakan pada miokardium

itu sendiri. Keadaan ini tentu dapat meningkatkan risiko kejadian SKA maupun memperburuk klinis pasien dengan SKA (Dandona P *et al.*, 2007).

Beberapa penelitian sudah dilakukan mengenai pengaruh hiperglikemia ini terhadap kejadian kardiovaskular namun sedikit sekali data yang didapatkan mengenai *outcome* berupa *Major Adverse Cardiac Event* (MACE) yang meliputi kematian dan Reinfark pada pasien setelah 30 hari paska SKA. Tujuan penelitian ini adalah untuk melihat pengaruh hiperglikemia terhadap kejadian reinfark dan kematian pada pasien SKA.

METODE PENELITIAN

Lokasi dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian kohort prospektif untuk menilai nilai prognostik kadar gula darah admisi penderita SKA yang dirawat di CVCU terhadap *outcome* setelah 30 hari. Penelitian ini dilakukan di CVCU RS Dr. Wahidin Sudirohusodo pada bulan Maret 2014 sampai April 2014.

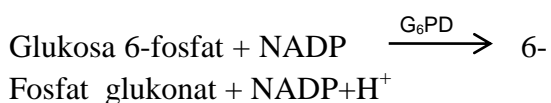
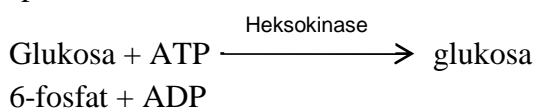
Populasi dan Sampel

Populasi penelitian adalah pasien yang di diagnosis SKA yang rawat di CVCU RS. Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, sejak Maret 2014 dan diikuti keadaannya setelah 30 hari setelah serangan SKA. Sampel adalah seluruh populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Cara pengambilan sampel adalah *consecutive sampling* yaitu subyek penelitian diperoleh berdasarkan urutan masuknya di rumah sakit. Sebanyak 83 pasien *informed consent*. Dilakukan

pengambilan sampel darah vena sebanyak 2 ml untuk pemeriksaan gula darah sewaktu. Hiperglikemia jika kadar gula darah > 140 mg/dl dan Normoglikemia jika kadar gula darah ≤ 140 mg/dl.

Prosedur pemeriksaan kadar gula darah

Dilakukan dengan metode heksokinase. Prinsip pemeriksaan ini adalah suatu enzim yang akan mengkatalisator fosforilase glukosa oleh ATP membentuk glukosa 6-fosfat dan ADP. Reaksi enzim ke dua yaitu yaitu *6-fosfat dehidrogenase* akan mengkatalisa oksidasi glukosa 6-fosfat dengan *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADP) membentuk NADPH dan ini sebanding dengan jumlah glukosa yang mula-mula dirombak. Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) diukur pada panjang gelombang 340nm dengan fotometer. Pada metode ini digunakan 2 enzim yang spesifik.



Semua penderita SKA yang dirawat di CVCU yang sesuai kriteria penelitian, diambil sampel darahnya sebanyak 2 ml, kemudian dimasukkan ke dalam tabung dan disentrifus selama 10 menit dengan kecepatan 2000rpm dan diambil serumnya. Disiapkan reagen yang akan digunakan dengan mencampur 5 bagian R1 (50ml) dan 1 bagian R2 (10 ml) dan dimasukkan ke dalam rak reagen Cobas Mira (Roche diagnostic,

Manhaim). Masukkan 200 μL serum ke dalam cup sampel. Tahapan reaksi oleh Cobas Mira, reagen diisap 300 μL dengan diluent (H_2O_2) 30 μL lalu dimasukkan ke dalam kuvet, serum diisap 6 μL lalu dilakukan pencampuran. Hasil tes akan tampak di layar monitor dan *print out*.

Analisa Data

Untuk melihat perbedaan karakteristik dasar dan kejadian MACE pada kedua kelompok subyek dianalisa dengan menggunakan *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 $p < 0,05$.

HASIL

Selama jangka waktu penelitian telah terkumpul sampel penelitian sebanyak 85 subjek, namun hanya 83 subjek yang memenuhi kriteria inklusi, sedangkan 2 subjek lainnya tidak dapat dihubungi oleh karena tempat tinggal yang sulit dilacak.

Tabel 1. Karakteristik Dasar Subyek Penelitian

Karakteristik Subjek Penelitian	Gula Darah Sewaktu		Nilai P*
	Normoglikemia (n=27)	Hiperglikemia (n=56)	
Umur (tahun)			
<45 tahun	12.5%	87.5%	0.264
≥45 tahun	34.7%	65.3%	
Jenis Kelamin			
Laki-Laki	30.3%	69.7%	0.573
Perempuan	41.2%	58.8%	
IMT			
Normal	38.9%	61.1%	0.279
Overweight/ Obesitas	27.7%	72.3%	
Kolesterol total			
<200 mg/dL	36.6%	63.4%	0.436
≥200 mg/dL	28.6%	71.4%	
HDL			
≤40 mg/dL	38.5%	61.5%	0.619
>40 mg/dL	31.4%	68.8%	
LDL			
≤ 100 mg/dL	25%	75%	0.564
>100mg/dL	34.3%	65.7%	
Trigliserida			
≤150 mg/dL	35.6%	64.4%	0.522
≥150 mg/dL	28.9%	71.1%	
Status Merokok			
Merokok	29.7%	70.3%	0.310
Tidak Merokok	42.1%	57.9%	
Diabetes Mellitus			
DM	0%	100%	0.001
Tidak DM	40.3	59.7%	
Hipertensi			
Hipertensi	44.4%	55.6%	0.108
Tidak Hipertensi	26.8%	73.2%	

Karakteristik subjek pada penelitian ini berumur antara 33 - 82 tahun dengan rerata umur 59.95 ± 11.65 dengan jenis kelamin laki-laki sebanyak 66 orang (79,5 %) dan perempuan 17orang (20,5 %). Status gizi berdasarkan IMT berada

antara 18.8 – 34.4 kg/m^2 . Diagnosis STEMI 32 orang (38.6 %), NSTEMI 16 orang (19.3 %), UAP 35 orang (42.3 %), gula darah sewaktu masuk RS dengan range 80-551 mg/dl, Hiperglikemia 56 orang (67.5 %), diantaranya subyek

dengan DM 16 orang (19.3 %) dan normoglikemia 27 orang (32.5 %), yang menderita hipertensi 27 orang (32.5 %), merokok 64 orang (77.1 %). Kolesterol total rerata 202.69 ± 51.609 , trigliserida 145.96 ± 54.515 , HDL 30.98 ± 9.814 , LDL 131.46 ± 35.57 . Karakteristik dasar subjek penelitian dapat dilihat pada tabel 1.

Kejadian reinfark dan kematian antara pasien SKA hiperglikemia dan normoglikemia dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Kejadian Reinfark dan Kematian Pada Pasien SKA yang Mengalami Hiperglikemia dan Normoglikemia

MACE	Hiperglikemia (n)	Normoglikemia (n)	Risiko Relatif (RR)	Nilai P*
Kematian	22	4	3.7	0.02
Reinfark	14	1	8.7	0.03

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini didapatkan angka kejadian reinfark lebih tinggi pada kelompok penderita SKA hiperglikemia daripada SKA normoglikemia dan penderita SKA hiperglikemia memiliki risiko menderita CHF sebesar 8.7 kali lebih tinggi dibandingkan penderita SKA normoglikemia. Beberapa hasil penelitian menunjukkan bahwa infark miokard berkaitan dengan respon inflamasi lokal dan sistemik. Bahkan, sel-sel inflamasi tampak menginfiltrasi hampir seluruh plak; dibuktikan dengan banyaknya temuan sel T aktif pada bagian jantung yang mengalami infark. Walaupun penanda imun juga meningkat secara kronis pada pasien angina pectoris stabil, aktivasi sementara sel T yang berlebihan hanya ditemukan pada pasien UAP dan infark miokard. Hal ini menunjukkan bahwa faktor imun dapat memicu ruptur

Pada tabel tersebut tampak bahwa kejadian reinfark dan kematian pada pasien SKA hiperglikemia dan normoglikemia secara statistik berbeda bermakna. Berdasarkan kurva Kaplan – Meier, kedua kurva tidak berpotongan dengan nilai $p=0.028$, yang berarti bahwa survival pasien SKA yang mengalami hiperglikemia lebih rendah dari pada pasien SKA yang normoglikemia dalam waktu 30 hari.

plak, pembentukan trombus, dan vasokonstriksi. Disfungsi endotel memainkan peranan penting pada penyakit kardiovaskuler, dan umum ditemukan setelah infark miokard. Pada pasien infark miokard yang diterapi trombolisis, disfungsi endotel berat pada arteri penyebab infark terjadi lebih cepat. Banyak hasil penelitian menunjukkan pula bahwa hiperglikemia akut memperburuk fungsi endotel. Hal inilah yang kemudian dapat memicu kejadian reinfark pada pasien infark miokard yang disertai hiperglikemia akut (Ceriello, 2005).

Stres oksidatif juga dianggap terlibat dalam patogenesis aterosklerosis dan penyakit kardiovaskuler. Proses yang melibatkan hiperglikemia akut adalah dalam hal produksi radikal bebas, baik secara langsung maupun tidak langsung. Secara tidak langsung, dibuktikan dengan

pemberian antioksidan yang mampu mengurangi beberapa efek patogen dari hiperglikemia akut seperti disfungsi endotel, aktivasi koagulasi, dan inflamasi. Hal ini menunjukkan bahwa hiperglikemia akut turut dimediasi oleh pembentukan radikal bebas. Secara langsung, dapat dibuktikan dalam beberapa penelitian dengan mengukur efek hiperglikemia terhadap peningkatan kadar penanda stress oksidatif (nitrotirosin). Telah dilaporkan bahwa selama tes tantangan glukosa oral (TTGO), terdapat penurunan efek defensif antioksidan dan peningkatan penanda stress oksidatif. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa stress oksidatif akibat hiperglikemia merupakan mekanisme penting pada penyakit kardiovaskuler yang dapat berujung pada ruptur dan aktivasi plak melalui peningkatan apoptosis sel endotel yang dapat memicu infark miokard maupun reinfark (Ceriello, 2005).

Dalam sebuah penelitian oleh Chen *et al* (2014), mengenai kejadian reinfark pasca PCI primer terhadap 959 pasien STEMI dengan hiperglikemia, ditemukan bahwa kejadian reinfark 1.7 kali lebih banyak ditemukan pada kelompok dengan kadar glukosa admisi > 190 mg/dl dalam 30 hari pertama. Demikian halnya dengan penelitian yang dilakukan oleh Zhang *et al* (2013), yang meneliti 853 pasien STEMI, menemukan bahwa kejadian *in-stent thrombosis* selama perawatan pasca PCI primer lebih sering pada pasien dengan hiperglikemia.

Penelitian ini juga menemukan bahwa angka kejadian kematian lebih tinggi pada pasien SKA hiperglikemia dibandingkan pasien SKA

normoglikemia dan penderita SKA hiperglikemia memiliki risiko kematian sebesar 3.7 kali lebih tinggi dibandingkan penderita SKA normoglikemia. Menurut Marfella *et al* (2003), selama serangan infark miokard, hiperglikemi berkaitan dengan peningkatan kadar penanda inflamasi, menambah ekspresi sitotoksik sel T, dan mengurangi ekspresi sel T, yang berimplikasi pada berkurangnya imunitas. Peningkatan proses imun sebagai respon inflamasi tampaknya merupakan mekanisme yang mendasari perburukan prognosis kardial pada pasien infark yang disertai hiperglikemia akut. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian oleh Nicolau *et al* (2012), yang menyimpulkan bahwa peranan hiperglikemia sebagai faktor resiko kematian pada pasien infark miokard akut meningkat pada pasien usia muda (< 50 tahun). Walaupun hiperglikemia dianggap berperan sebagai penanda prognosis yang lebih buruk selama perawatan rumah sakit, mekanisme yang mendasarinya masih diperdebatkan. Hiperglikemia dapat meningkatkan mortalitas dengan cara mengganggu metabolisme, akan tetapi, di lain pihak, hiperglikemia juga merupakan konsekuensi parsial dari keadaan hiperadrenergik yang secara langsung juga akan memperburuk prognosis (Koracevic *et al.*, 2006). Pada penelitian oleh Goyal *et al* (2009), menemukan bahwa hiperglikemia saat admisi dan selama perawatan mampu memprediksi kematian dalam 30 hari pertama pada pasien infark miokard akut.

SIMPULAN

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa hiperglikemia berpengaruh terhadap kejadian reinfark dan kematian pada penderita SKA.

SARAN

Disarankan kepada penderita SKA untuk rutin melakukan pemeriksaan dan kontrol gula darah sewaktu.

DAFTAR PUSTAKA

- Angeli F., *et al.* (2013). Hyperglycemia During Acute Coronary Syndrome: Prognostic Implications, *J Diabetes Metab*, 4:7
- Ceriello A. (2005). Acute Hyperglycemia: a new risk factor during myocardial infarction. *European Heart Journal*, 26, 328-331.
- Chakrabarti A.K., *et al.* (2012). Admission Hyperglycemia and Acute Myocardial Infarction: Outcomes and Potential Therapies for Diabetics and Nondiabetics---3 *Hindawi Publishing Corporation Cardiology Research and Practice*, Article ID 704314, 1-6
- Chen P.C., *et al.* (2014). Admission hyperglycemia predicts poorer short- and long-term outcomes after primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *J Diabetes Invest*, 5, 80-86.
- Citrakesumasari. (2009). Model Prediksi Suspek PJK pada Individu dan Masyarakat di Indonesia. Disertasi. Program Pasca Sarjana Universitas Hasanuddin Makassar.
- Dandona P., *et al.* (2007). Effect of Hyperglycemia and Insulin in Acute Coronary Syndromes, *Am J Cardiol* ; 99[suppl]:12H-18H
- Deedwania P., *et al.* (2008). Hyperglycemia and Acute Coronary Syndrome A Scientific Statement From the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism, *Circulation*. ;117:1610-1619
- Dziewierz A., *et al.* (2009). Impact of Admission Glucose Level and Presence of Diabetes Mellitus on Mortality in Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome Treated Conservatively, *Am J Cardiol*;103:954-958
- Goyal A., *et al.* (2009). Differential Clinical Outcomes Associated With Hypoglycemia and Hyperglycemia in Acute Myocardial Infarction. *Circulation*, 120, 2429-2437.
- Koraćević G., *et al.* (2006). Stress Hyperglycemia in Acute Myocardial Infarction. *Medicine and Biology*, 13; 152-157.
- Marfella R., *et al.* (2003). Effects of Stress Hyperglycemia on Acute Myocardial Infarction: Role of Inflammatory Immune Process in Functional Cardiac Outcome. *Diabetes Care*, 26, 3129-3135.
- Muderspacher D., *et al.* (2007). Admission Glycaemia and Outcome in Patients with Acute Coronary Syndrome, *Diabetes Vasc Dis Res*;4:346-52
- Nicolau J., *et al.* (2012). In Patients With Acute Myocardial Infarction, the Impact of Hyperglycemia as a Risk Factor for Mortality Is Not Homogeneous Across Age-Groups. *Diabetes Care*, 35, 150-152.
- Terlecki M., *et al.* (2013). Acute hyperglycaemia and inflammation in patients with ST segment elevation myocardial infarction, *Kardiologia Polska* ; 71, 3: 260-267.
- Tomaszuk-Kazberuk A., *et al.* (2012). What level of hyperglycaemia on admission indicates a poor

prognosis in patients with myocardial infarction treated invasively ?. *Kardiol Pol*; 70, 6: 564–572

WHO. (2011). The Top Ten Causes of Death. Diakses pada September 2013. Available from: <http://www.who.int>

Zhang J., *et al.* (2013). Impact of Stress Hyperglycemia on in-hospital Stent Thrombosis and Prognosis in Nondiabetic Patients with ST-segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing a Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Coron Artery Dis* 24, 352-356.