

Nilai Prognostik Hiperglikemia terhadap Kejadian Gagal Jantung pada Penderita Sindroma Koroner Akut

^{1,2}Jamaluddin, ¹Zaenab Djafar

¹Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskuler, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar

²Fakultas Kedokteran Universitas Halu Oleo

E-mail: dr.jml99@gmail.com

ABSTRACT

Hyperglycemia is a important prognostic factor in acute coronary syndrome patients. Recent decades data shows significant relationship between admission hyperglycemia and heart failure that increase among acute coronary syndrome(ACS) patients. Aim of study is to assess relationship between hyperglycemia and heart failure 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. Heart failure events at each group was observed within first 30 days after infarction. In this study, it found heart failure event were higher in hyperglycemic group than in normoglycemic group (30 vs 8, RR 2.7, p = 0.04). Conclusion of this study was hyperglycemia is related to heart failure event among ACS patients.

Keyword: acute coronary syndrome, hyperglycemia, heart failure

PENDAHULUAN

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 Pectoris 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 segmen ST (*ST Elevation Miocardial Infarction*=STEMI) pada 20% kasus (Deedwania dkk., 2008).

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 dkk., 2012) dan Non-STEMI (Dziewierz dkk., 2009).

Hiperglikemia memiliki efek buruk pada jantung dengan cara menginduksi inflamasi, memodulasi metabolisme nitrit oksida, meningkatkan stress oksidatif, memperburuk fungsi endotel, dan meningkatkan respon inflamasi. Hiperinsulinesia akan meningkatkan massa ventrikel, penurunan curah jantung, meningkatkan aktivitas sistem saraf simpatis sehingga dapat menimbulkan gagal jantung (Scainberg dkk., 2010).

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 dkk., 2012). Selain itu peningkatan risiko trombotik 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 dkk., 2013).

Hiperglikemia saat masuk rumah sakit juga dihubungkan dengan stress hiperglikemia dan menggambarkan respon akut dari keadaan hiperadrenergik (Muderspacher dkk., 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 dkk., 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 dkk., 2007).

Beberapa penelitian sudah dilakukan mengenai pengaruh hiperglikemia ini terhadap kejadian gagal jantung, namun belum ada data yang didapatkan pada populasi di Makassar terutama setelah 30 hari paska SKA. Tujuan penelitian ini adalah untuk melihat pengaruh hiperglikemia terhadap kejadian gagal jantung pasien SKA.

METODE PENELITIAN

Lokasi dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian kohort prospektif untuk menilai pengaruh hiperglikemia saat admisi terhadap kejadian gagal jantung kongestif pada penderita SKA yang dirawat di CVCU dalam waktu 30 hari. Penelitian ini dilakukan di CVCU RS Dr. Wahidin

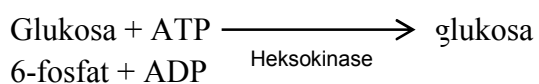
Sudirohusodo pada bulan Maret 2014 sampai April 2014.

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*. pengambilan sampel darah vena dilakukan sebanyak 2 ml untuk pemeriksaan gula darah sewaktu. Hiperglikemia jika kadar gula darah > 140 mg/dL dan Normoglikemia jika kadar gula darah \leq 140 mg/dL.

Prosedur pemeriksaan kadar gula darah

Pemeriksaan 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 kedua 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 2000 rpm dan diambil serumnya. Disiapkan reagen yang akan digunakan dengan mencampur 5 bagian R1 (50 mL) dan 1 bagian R2 (10 ml) dan dimasukkan ke dalam rak reagen Cobas Mira (*Roche diagnostic*, Mannheim). 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*.

Etik Penelitian

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

Untuk melihat perbedaan karakteristik dasar dan kejadian gagal jantung 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 $p < 0,05$.

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.

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 17 orang (20,5 %). Status gizi berdasarkan IMT didapatkan antara $18.8 - 34.4 \text{ kg/m}^2$. 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 responden dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 2 menunjukkan bahwa frekuensi penderita SKA yang mengalami gagal jantung adalah 38 orang. Sebanyak 8 orang (21.1%) terjadi pada pasien normoglikemia dan sebanyak 30 orang (79.9%) terjadi pada pasien hiperglikemia. Adapun penderita SKA yang tidak mengalami gagal jantung adalah 45 orang, dimana 19 orang (42.2%) diantaranya normoglikemia dan 26 orang (57.8%) hiperglikemia. Hasil analisis statistik berdasarkan *Pearson Chi-square* menunjukkan nilai $p=0.026$, yang berarti bahwa terdapat hubungan antara kejadian gagal jantung pada penderita SKA dengan status glikemik pasien.

Tabel 1. Karakteristik Dasar Subyek Penelitian

Karakteristik Subjek Penelitian	Gula Darah Sewaktu		Nilai <i>p</i> *
	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%	

Tabel 2. Analisis Bivariat Pengaruh Hiperglikemia Terhadap Kejadian Gagal Jantung pada Pasien SKA

Status Gula Darah	Gagal jantung				Nilai <i>p</i>
	+		-		
	n	%	n	%	
Hiperglikemia	30	79.9	26	57.8	0.040
Normoglikemia	8	21.1	19	42.2	
Jumlah	38	100.0	45	100.0	

Berdasarkan data pada tabel 2, maka didapatkan nilai *relative risk* sebesar 2.7 yang berarti bahwa pasien SKA yang masuk rumah sakit dengan kondisi hiperglikemik memiliki risiko untuk menderita gagal jantung sebesar 2.7 kali lipat dibandingkan dengan pasien SKA yang masuk rumah sakit dengan kondisi normoglikemik.

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 56 sampel dari total 83 sampel pasien SKA mengalami kondisi hiperglikemia. Semua sampel yang mengalami hiperglikemia tidak memiliki riwayat diabetes mellitus (DM). Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Malutu dkk. (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 dkk. (2014) yang mendapatkan sebanyak 72 % pasien SKA masuk rumah sakit dengan kadar gula darah puasa yang meningkat.

Pada penelitian ini didapatkan angka kejadian CHF lebih tinggi pada kelompok penderita SKA hiperglikemia daripada SKA normoglikemia dan penderita SKA hiperglikemia memiliki risiko menderita CHF sebesar 2.7 kali lebih tinggi dibandingkan penderita SKA normoglikemia. Penelitian ini sesuai yang ditemukan oleh Anggarwal dkk. (2011), yang meneliti 50 pasien IMA tanpa riwayat diabetes, mereka menemukan

bahwa insiden gagal jantung lebih tinggi pada kelompok dengan kadar glukosa darah > 140 mg/dL dibanding kelompok < 140 mg/dL.

Gagal jantung merupakan komplikasi tersering pada pasien SKA. Penelitian yang dilakukan oleh Martalena dkk. (2013) mendapatkan bahwa gagal jantung merupakan komplikasi tersering pada penderita SKA, baik pada pasien hiperglikemia maupun pasien normoglikemia. Foo dkk. (2003) juga mendapatkan gagal jantung sebagai komplikasi tersering pada populasi penelitiannya, yaitu sebanyak 12,23 %. Standers dkk. (2004) juga mendapatkan gagal jantung sebagai jenis komplikasi tersering pada populasi penelitiannya, yaitu sebanyak 26,71 %.

Hiperglikemia akut berkaitan secara independen terhadap gangguan fungsi ventrikel kiri, dan dengan lesi infark yang lebih luas akibat gagal reperfusi. Bahkan, penelitian pada hewan coba menunjukkan bahwa hiperglikemia akut menghentikan pre-kondisi iskemik pada miokard. Laporan terakhir menyebutkan bahwa performa miokardial yang lebih buruk ditunjukkan oleh pasien dengan infark miokard akut yang disertai hiperglikemia (Ceriello, 2005). Peningkatan kadar gula darah pada pasien SKA khususnya pada pasien tanpa riwayat DM terjadi akibat aktivasi sistem saraf simpatis dan peningkatan produksi katekolamin, kortisol, dan kadar glukagon, serta penurunan produksi dan sensitivitas insulin. Hal tersebut yang akan menstimulasi proses glukoneogenesis, glikogenolisis, dan pembentukan asam lemak yang akan meningkatkan kerusakan miokard. Hiperglikemia juga mempengaruhi sistem koagulasi yang meningkatkan pembentukan trombin lokal

dan aktivasi platelet yang dapat memperburuk sumbatan pada pembuluh darah koroner yang akan memperluas lokasi infark miokard (Angeli dkk., 2013).

SIMPULAN

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa kejadian hiperglikemia pada penderita SKA berpengaruh terhadap kejadian gagal jantung dan hiperglikemia merupakan faktor prognostik terhadap kejadian gagal jantung pada penderita SKA.

SARAN

Disarankan untuk melakukan pemeriksaan dan kontrol gula darah sewaktu yang ketat pada penderita SKA.

DAFTAR PUSTAKA

- Aggarwal H. 2011. Stress Hyperglycemia as a prognostic indicator in non diabetic myocardial infarction patients. *Webmed Central*. 1-7.
- Angeli, F., dkk. 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., dkk. 2012. Admission Hyperglycemia and Acute Myocardial Infarction: Outcomes and Potential Therapies for Diabetiks and Nondiabetiks---3. *Hindawi Publishing Corporation Cardiology Research and Practice*. 1-6.
- Dandona, P., dkk. (2007). Effect of Hyperglycemia and Insulin in Acute Coronary Syndromes, *Am J Cardiol* ; 99[suppl]:12H-18H.
- Deedwania P., dkk. 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., dkk. 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.
- Foo, K., dkk. 2003. A single serum glucose measurement predict adverse outcome across the whole range of acute coronary syndromes. *Heart*. 89:512-516.
- Malutu, H., dkk. 2016. Gambaran kadar glukosa darah pada pasien SKA di RSUP Prof. Dr. R.D. Kandou Manado. *Jurnal e-Clinic*. 4:177-182.
- Martalena, D., dkk. 2013. Pengaruh hiperglikemia admisi terhadap MACE selama perawatan pada pasien SKA di ICCU RSCM, Jakarta. *eJKI*. 1 (2): 106-112.
- Mudespacher, D., dkk. 2007. Admission Glycaemia and Outcome in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Diabetes Vasc Dis Res*. 4:346-52.
- Scainberg, A, dkk. 2010. Is there a link between glucose level and heart failure? An update. *Arq Bras*

Endocrinol Metab. 54(5): 488-497.

Standers, I., dkk. 2004. Admission blood glucose level as risk indicator of death after MI in patients with and without DM. *Arch intern Med.* 164:982-988.

Terlecki, M., dkk. 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.

Torry,dkk. 2014. Gambaran faktor resiko penderita sindroma koroner akut. *Jurnal e-biomedik.* 2:1.