



THESIS

**“PENGARUH JEJARING KOMUNIKASI STEMIMALANG
TERHADAP KEJADIAN MAJOR ADVERSE CARDIAC EVENT
(MACE) PADA PASIEN STEMI YANG DIRAWAT DI RS DR.**

SAIFUL ANWAR MALANG”



Oleh :

dr. Lenny Kartika Sari

Pembimbing :

dr.Dadang Hendrawan, SpJP(K)

dr. Heny Martini, SpJP (K)

**Program Pendidikan Dokter Spesialis I
Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah**

Fakultas Universitas Brawijaya – RSU Dr. Saiful Anwar Malang

2017



6.1.2. Karakteristik Klinis Subjek Penelitian.....	96
6.2. Sebaran Tatalaksana pada Pasien STEMI.....	100
6.3. Uji Statistik Kelompok Jejaring Terhadap MACE.....	106
6.4. Hubungan kejadian MACE dengan Waktu Reperfusi (Door to Needle/Balloon).....	114
Bab VII Kesimpulan dan Saran.....	119
7.1. Kesimpulan.....	119
7.2. Saran.....	119
Daftar Pustaka.....	120
Lampiran.....	126



BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) memperkirakan bahwa 17,5 juta orang di seluruh dunia meninggal karena penyakit jantung pada tahun 2012, yang merupakan 31 % dari jumlah total kematian dan merupakan penyebab kematian utama (WHO, 2015). Pembuluh darah koroner berperan mengantarkan oksigen dan nutrisi untuk otot jantung agar dapat berfungsi dengan baik. Infark miokard adalah merupakan salah satu manifestasi utama dari Penyakit Jantung Koroner (PJK). Infark miokard terjadi ketika aliran pembuluh darah koroner tiba-tiba terganggu sampai dengan terhenti dan menyebabkan penurunan suplai darah ke otot jantung sehingga berakibat kerusakan pada otot jantung.

Pada tahun 2011, sekitar 478.000 pasien di Indonesia didiagnosa dengan penyakit jantung koroner. Data RISKESDAS 2013, prevalensi penyakit jantung koroner di Indonesia yang telah didiagnosis tahun 2013 sebesar 0,5% atau diperkirakan sekitar 883.447 orang, sedangkan berdasarkan gejala dan diagnosis sebesar 1,5% atau diperkirakan sekitar 2.650.340 orang.

Pada infark miokard, yang dikenal umum sebagai serangan jantung, terjadi nekrosis ireversibel dari otot jantung yang terjadi iskemik yang berkepanjangan. Selanjutnya terjadilah ketidakseimbangan suplai oksigen dengan kebutuhan jaringan, keadaan ini diakibatkan ruptur plak dan pembentukan trombus yang menyebabkan berkurangnya suplai darah ke otot jantung (Fuster et al. 2013). Sindroma koroner akut (SKA) lebih lanjut dapat di klasifikasikan menjadi ST - segment Elevation Myocardial Infarct (STEMI), Non ST - segment Elevation Myocardial Infarct (NSTEMI), dan Unstable Angina (UA). STEMI sering menimbulkan kematian mendadak, sehingga merupakan suatu kegawatdaruratan yang membutuhkan tindakan medis secepatnya.



STEMI adalah sindroma yang didefinisikan oleh gejala karakteristik dari iskemik miokard dimana pemeriksaan Elektrokardiografi (EKG) menunjukkan elevasi segmen ST dan peningkatan biomarker yang merupakan hasil dari nekrosis miokard. (ACC/AHA, 2015)

Strategi reperfusi berupa PCI telah menjadi modalitas pengobatan yang sangat penting dari STEMI dan banyak mengalami kemajuan pada tahun-tahun terakhir ini. Sedangkan terapi trombolitik mempunyai keuntungan yakni dapat digunakan secara luas, mudah diberikan dan tidak mahal sehingga tetap merupakan pilihan reperfusi pada kasus tertentu. Primary PCI telah terbukti lebih superior dibandingkan terapi trombolitik dalam pencapaian TIMI 3 flow (perfusi komplrit), iskemik berulang sedikit, mortalitas 30 hari lebih baik dan insiden stroke perdarahan yang lebih rendah. Namun demikian, panduan dari ESC dan ACC menyatakan bahwa terapi trombolitik sama efektifnya dengan tindakan *primary* PCI bila pasien datang di bawah 3 jam setelah serangan pertama. Akan tetapi, bila pasien datang lebih dari 3 jam maka manfaat trombolisis lebih kecil bila dibandingkan dengan PCI.

Primary PCI didefinisikan sebagai tindakan intervensi pada *culprit* vessel (pembuluh darah yang terlibat serangan) yang dilakukan dalam kurun 12 jam setelah onset nyeri dada, tanpa pemberian terapi yang lain sebelumnya yang bertujuan membuka oklusi tersebut. Primary PCI pertama sekali dikerjakan tahun 1979 yaitu 2 tahun setelah diperkenalkan PTCA oleh Gruentzig. (Jacobs A.K. et al. 2006)

Pengurangan *total ischemic time* adalah hal yang sangat penting tidak hanya untuk tindakan trombolitik tetapi juga untuk tindakan *primary* PCI. Mengurangi waktu dari mulai serangan pertama nyeri dada dan segera memulai tindakan pengobatan secara bermakna akan meningkatkan hasil akhir klinis.

Usaha-usaha yang dilakukan untuk mencapai tujuan tersebut meliputi edukasi pasien dan mengadakan sistem rujukan, serta mengoptimalkan *response time* intra



hospital dan prehospitaI agar pasien dapat menerima terapi reperfusi segera. Semua tindakan ditujukan untuk memperpendek waktu antara *First Medical Contact* (FMC) medis dan tindakan *primary* PCI yang sebaiknya di bawah 90 menit atau fibrinolitik yang sebaiknya dilakukan dalam waktu 30 menit.

Di Malang telah dibentuk suatu jejaring komunikasi STEMI. Jejaring tersebut menghubungkan antara RS Saiful Anwar Malang dengan puskesmas se Malang Raya. EKG dilakukan di puskesmas dan dikirimkan ke RSUD dr. Saiful Anwar untuk konfirmasi bacaan dan diagnosis dengan berbasis aplikasi Whatsapp. Diharapkan dengan adanya konfirmasi bacaan EKG yang lebih cepat maka akan mempercepat petugas di puskesmas untuk memulai rujukan langsung ke RS PCI-capable seperti RSUD dr. Saiful Anwar. Namun sampai saat ini belum ada data yang menggambarkan seberapa jauh peranan jejaring komunikasi ini dalam mengurangi total ischemic time.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan kejadian Major Adverse Cardiac Event pada pasien STEMI yang datang melalui jejaring komunikasi STEMI Malang dibandingkan dengan pasien STEMI yang datang tanpa melalui jejaring komunikasi

1.3. Tujuan penulisan

1.3.1. Mengetahui perbedaan kejadian Major Adverse Cardiac Event pada pasien STEMI yang datang melalui jejaring komunikasi STEMI dengan pasien STEMI yang datang tanpa melalui jejaring komunikasi

1.3.2. Mengetahui perbedaan waktu *door-to-reperfusion* antara pasien STEMI yang datang melalui jejaring komunikasi STEMI dengan pasien STEMI yang datang tanpa melalui jejaring komunikasi

1.4. Manfaat penelitian

1.4.1. Teoritik



Memberikan pengetahuan tentang pengaruh jejaring komunikasi STEMI di kabupaten Malang, Indonesia terhadap kejadian Major Adverse Cardiac Event pada pasien STEMI yang dirawat di RS Dr. Saiful Anwar Malang

1.4.2. Praktis

Diharapkan dengan pemahaman ini, di masa mendatang sistem komunikasi ini dapat dikembangkan dan makin memperbaiki layanan pasien STEMI di kabupaten Malang.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Infark Miokard Akut- ST Elevasi (IMA-STE)

2.1.1. Definisi

ST Elevation Myocardial Infarction (STEMI) adalah sindrom klinis yang didefinisikan oleh adanya gejala iskemia miokard yang berhubungan dengan elevasi segmen ST pada elektrokardiografi (EKG) yang persisten dan selanjutnya diikuti dengan pelepasan biomarker nekrosis miokard. Elevasi segmen ST yang dianggap memenuhi kriteria yakni elevasi pada J point pada minimal 2 lead yang bersesuaian sebesar 2 mm (0.2 mV) pada laki-laki atau 1.5 mm (0.15 mV) pada perempuan di lead V2-V3 dan/atau elevasi 1 mm (0.1 mV) pada lead ekstremitas yang bersesuaian. Selanjutnya, EKG akan berevolusi dengan membentuk gelombang Q yang menandakan terjadinya infark miokard. (O'Garra et al, 2013)

Sedangkan, istilah infark miokard akut (AMI) digunakan apabila ada bukti cedera miokard, didukung dengan adanya peningkatan nilai enzim jantung, lebih dipilih troponin, setidaknya satu nilai di atas persentil ke-99), dan disertai dengan minimal salah satu hal dibawah ini :

- Gejala iskemia
- Perubahan gelombang segmen ST yang baru atau diduga baru, atau *left bundle branch block (LBBB)* baru
- Terbentuknya gelombang Q patologis pada EKG
- Bukti pencitraan adanya miokard nonviabel yang baru atau abnormalitas pergerakan dinding regional yang baru.



- Identifikasi trombus intrakoronar dengan angiografi atau otopsi

Kematian kardiak dengan gejala yang mendukung iskemia miokard dan perubahan EKG iskemik yang diduga baru atau LBBB baru, tetapi kematian timbul sebelum diketahui hasil biomarker jantung, atau sebelum terdapat peningkatan biomarker jantung, atau sebelum terdapat peningkatan nilai biomarker jantung.

STEMI terkait PCI didefinisikan sebagai kenaikan troponin jantung di atas 5x dari persentil 99 pada pasien dengan kadar troponin jantung baseline yang normal, atau kenaikan troponin jantung lebih dari 20% pada pasien yang kadar troponin jantungnya di atas nilai normal. Sebagai tambahan, didapatkan juga (1) gejala yang mengarah ke iskemia miokard, (2) perubahan EKG yang mengarah ke iskemia yang baru, (3) temuan angiografi yang konsisten dengan suatu komplikasi prosedural, atau (4) temuan pencitraan sesuai dengan hilangnya miokard yang viabel atau suatu wall motion *abnormality* yang baru.

Trombosis stent berkaitan dengan infark miokard saat terdeteksi dengan angiografi koroner atau otopsi pada kondisi iskemia miokard dan dengan peningkatan dan/atau penurunan nilai biomarker jantung dengan minimal satu nilai di atas persentil 99 referensi batas atas

Infark miokard terkait Coronary Artery Bypass Graft didefinisikan sebagai peningkatan enzim jantung di atas 10x lipat dari nilai persentil 99 pada pasien dengan kadar enzim jantung baseline yang normal. Dengan tambahan : didapatkan (1) gelombang Q patologis atau LBBB yang baru, (2) didapatkan hasil angiografi menunjukkan oklusi yang baru, atau (3) temuan pencitraan yang sesuai dengan hilangnya miokard yang viabel atau suatu wall motion *abnormality* yang baru

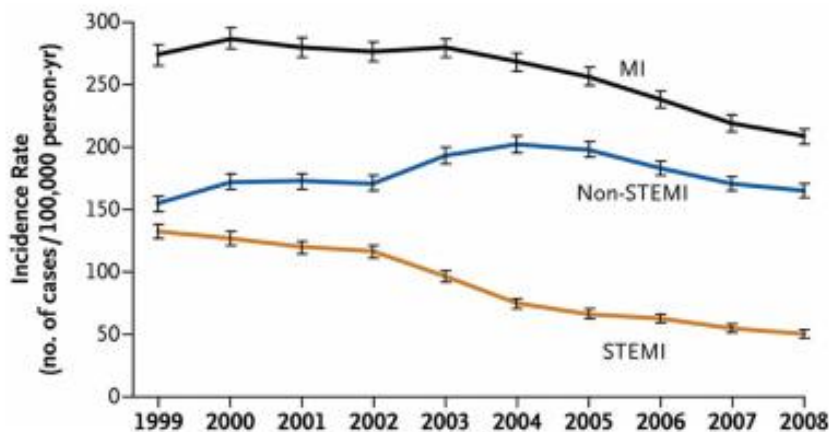


2.1.2. Epidemiologi

Di seluruh dunia, penyakit jantung iskemik adalah penyebab utama kematian dan frekuensinya terus meningkat. Namun, di Eropa, telah terjadi tren keseluruhan akan penurunan angka kematian akibat penyakit jantung iskemik selama tiga dekade terakhir. Penyakit jantung iskemik sekarang menyumbang hampir 1,8 juta kematian tahunan, atau 20% dari semua kematian di Eropa, meski dengan variasi yang besar antar negara.

Registri STEMI yang dianggap paling komprehensif di Eropa adalah Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR) dimana angka kejadian STEMI adalah 58 orang per 100.000 penduduk per tahun pada tahun 2015. Di lain pihak, di negara-negara Eropa lain, angka kejadian STEMI berkisar antara 43 sampai dengan 144 per 100.000 penduduk per tahun. Didapatkan pula suatu pola yang konsisten untuk kejadian STEMI, yakni relatif lebih umum pada pria dibandingkan dengan wanita. (Jernberg T, 2016).

Di Amerika Serikat, pada tahun 2009, didapatkan kurang lebih 683.000 pasien Sindroma Koroner Akut (SKA) yang masuk rumah sakit dalam setahun. Insiden STEMI telah menurun selama satu dekade terakhir, sedangkan insiden *Non ST Elevation Acute Coronary Syndrome* (NSTEMACS) meningkat. Saat ini STEMI memiliki porsi 25-40% dari semua kejadian infark miokard. Tercatat penderita STEMI kebanyakan adalah laki-laki, sedangkan wanita hanya berkisar 30% dari keseluruhan pasien.



Gambar 2.1. Distribusi insiden Infark Miokard di Amerika Serikat pada tahun 1999-2008

Sedangkan di Indonesia, RISKESDAS 2013 menyatakan bahwa prevalensi penyakit jantung koroner di Indonesia yang telah didiagnosis tahun 2013 sebesar 0,5% atau diperkirakan sekitar 883.447 orang, sedangkan yang berdasar atas gejala dan diagnosis sebesar 1,5% atau diperkirakan sekitar 2.650.340 orang. Estimasi jumlah penderita penyakit jantung koroner terbanyak terdapat di Provinsi Jawa Timur sebanyak 375.127 orang (1,3%), sedangkan jumlah penderita paling sedikit ditemukan di Provinsi Papua Barat, yaitu sebanyak 6.690 orang (1,2%).

Angka kematian pada pasien STEMI dipengaruhi oleh banyak faktor, di antaranya yakni usia lanjut, Kelas Killip, *time delay* untuk terapi, diabetes mellitus, gagal ginjal, riwayat infark miokard sebelumnya, jumlah arteri koroner yang oklusi, fungsi sistolik ventrikel kiri, serta ada atau tidaknya jejaring *Emergency Medical System* (EMS) atau Sistem Medik Darurat. Namun demikian, angka kematian tetap besar. Data dari negara-negara di Eropa menyatakan angka



kematian in-hospital pasien STEMI bervariasi antara 4-12%. Sedangkan angka kematian 1 tahun yang terrekam pada registri angiografi berkisar 10%.

2.1.3. Patofisiologi

Penyakit aterosklerotik koroner adalah substrat yang paling umum ditemui pada semua pasien dengan Infark Miokard Akut (IMA). Lapisan endotel pembuluh darah koroner yang normal akan mengalami kerusakan karena berbagai faktor resiko, antara lain : faktor hemodinamik seperti hipertensi, zat vasokonstriktor, mediator (sitokin), rokok, diet aterogenik, kadar gula darah berlebih, dan oksidasi LDL-C. LDL teroksidasi menyebabkan kematian sel dan menghasilkan respon inflamasi. Terjadi pula respon angiotensin II, yang menyebabkan vasokonstriksi atau vasospasme, dan menyetuskan efek protrombik dengan melibatkan platelet dan faktor koagulasi. Kerusakan endotel memicu terjadinya reaksi inflamasi, sehingga terjadi respon protektif dan terbentuk lesi fibrofatty dan fibrous, plak aterosklerotik. Plak aterosklerotik yang terbentuk dapat menjadi tidak stabil dan mengalami ruptur dan menyebabkan Sindroma Koroner Akut. Infark terjadi jika plak aterosklerotik mengalami fisur, ruptur, atau ulserasi, sehingga terjadi trombus mural pada lokasi ruptur yang mengakibatkan oklusi arteri koroner, sehingga pasokan oksigen terhambat. Penelitian menunjukkan plak aterosklerotik cenderung mudah mengalami ruptur jika *fibrous cap* tipis dan mengandung inti kaya lipid (*lipid rich core*). Gambaran patologis klasik pada STEMI terdiri atas *fibrin rich red thrombus*, yang dipercaya menjadi dasar sehingga STEMI memberikan respon terhadap terapi trombolitik. Reaksi koagulasi diaktivasi oleh pajanan *tissue activator* pada sel endotel



yang rusak. Faktor VII dan X diaktivasi, mengakibatkan konversi protombin menjadi trombin, yang kemudian mengkonversi fibrinogen menjadi fibrin. Arteri koroner yang terlibat akan mengalami oklusi oleh trombus yang terdiri atas agregat trombosit dan fibrin. Infark miokard akut dengan elevasi ST (STEMI) terjadi jika aliran darah koroner menurun secara mendadak akibat oklusi trombus pada plak aterosklerotik yang sudah ada sebelumnya. Penyebab lain infark miokard tanpa aterosklerosis koronaria antara lain emboli arteri koronaria, kelainan arteri koronaria kongenital, vasospasme koronaria terisolasi, arteritis traumatik, gangguan hematologik, dan berbagai penyakit inflamasi sistemik.

Di sisi lain, trombus yang terbentuk dapat bersifat non oklusif, sehingga pasien mungkin mengalami Sindroma Koroner Akut Non ST elevasi yang disukung adanya perubahan EKG yaitu sepresi segmen ST atau adanya perubahan gelombang T, menandakan suatu oklusi non total (subendokardial sampai epikardial).

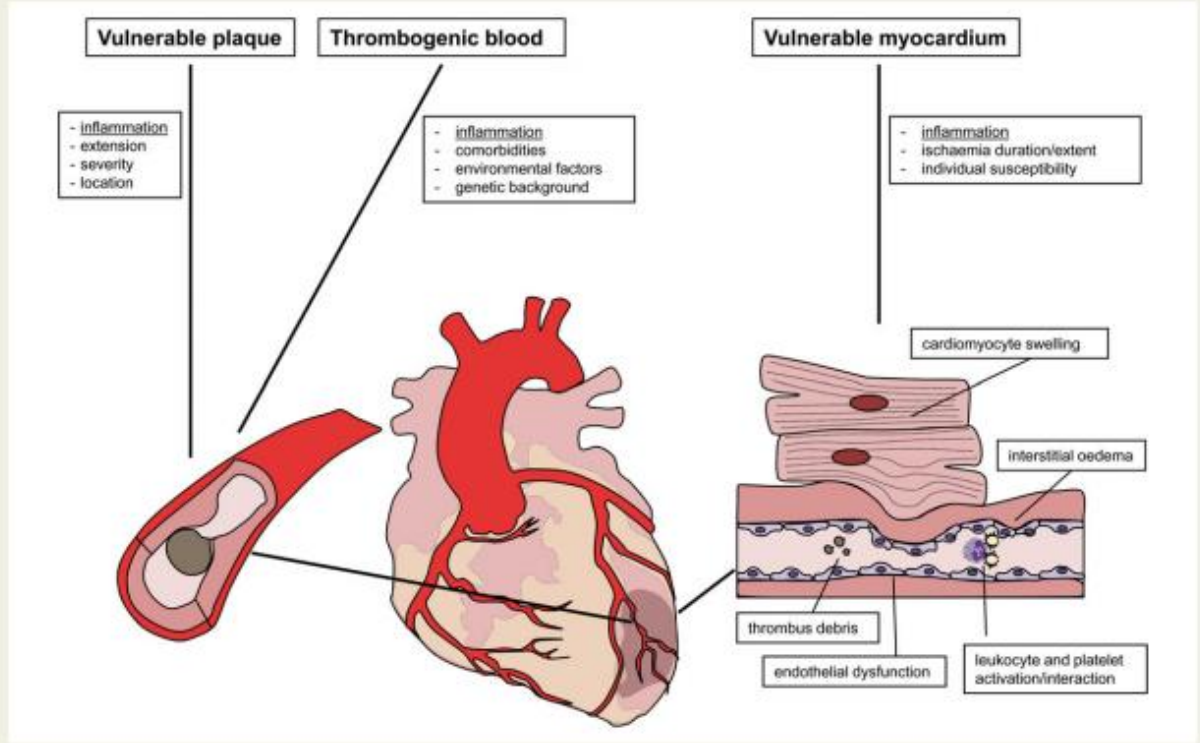


Figure 1 Critical determinants of myocardial infarction injury. The overlapping of vulnerable plaque and thrombogenic blood are critical determinants for myocardial infarction occurrence and extension. In addition, myocardium vulnerability, which is largely due to coronary microvascular dysfunction, contributes to extension and severity of ischaemic injury. In the most severe form (known as no-reflow), structural and functional impairment sustain vascular obstruction. Endothelial dysfunction triggers leukocyte and platelet activation/interaction, whereas thrombus debris may worsen the obstruction. Furthermore, cardiomyocyte swelling, interstitial oedema, and tissue inflammation promote extravascular compression.

Gambar 2.2. Faktor-faktor yang berperan dalam injuri infark miokard

Pemahaman penyebab retaknya plak dapat memberikan usaha yang lebih baik untuk mencegah infark miokard akut, daripada melakukan tindakan pada fase lanjut setelah terjadi even kardiak. Plak yang pecah atau retak cenderung memiliki tutup fibrous yang tipis, kadar lemak yang tinggi, sedikit sel otot polos, dan proporsi tinggi makrofag dan monosit (1). Sel mononuklear ini merupakan pencetus utama dari ruptur plak dengan melepaskan protease seperti protein kemotaktik monosit dan matrix metalloprotease (contoh: kolagenase, stromelysin, elastase), yang mencerna secara kimia *plaque cap* secara kimiawi. Sebagai catatan, inhibitor 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase



telah dibuktikan mampu mengurangi insiden infark miokard, dan hal ini kemungkinan berhubungan dengan turunnya kandungan lemak, dan juga adanya efek antiinflamasi pada isi plak dan kemokin (2). Hilangnya integritas dari dinding arteri dan trombus platelet, dengan berhentinya aliran darah koroner melalui arteri daerah infark, mendorong terjadinya iskemia dan injuri miokard. Seperti yang telah dijelaskan secara elegan oleh Reimer dan Jennings, gelombang nekrosis menjaral dari subendokardium menuju subepikardium (3), dan luasnya nekrosis bervariasi tergantung dari fungsi aliran kolateral, lamanya sumbatan aliran darah koroner, dan beratnya penurunan aliran darah koroner. Pada banyak pasien, kualitas infark miokard yang memberat dan nyeri berat biasanya menandakan berhentinya aliran darah, dan nyeri dada yang ringan menunjukkan aliran kembali, walaupun tidak cukup. Kualitas dinamik dari infark aliran pembuluh darah pada infark miokard akut (perubahan tonus vasomotor atau spasme) biasanya berhubungan dengan lepasnya amin vasoaktif dari platelet yang teraktivasi dan hilangnya fungsi endotelial.

Trombus yang menutup arteri koroner merupakan gabungan dari klot putih (kaya platelet) dan merah (kaya fibrin dan eritrosit). Pada beberapa pasien, ada peran yang lebih dominan dari platelet, dan pada pasien lain lebih dominan trombus kaya fibrin pada tempat injuri arteri. Stagnasi trombosis disebabkan dari kurangnya aliran darah melalui pembuluh darah infark yang menimbulkan menumpuknya trombus merah proksimal dari tempat oklusi awal (4). Jarang terdapat herniasi dari plak yang menutup lumen, yang disebut sebagai bencana plak (6).

Di lain pihak, trombus mural pada pasien infark miokard tanpa elevasi segmen ST cenderung kaya platelet dan tidak disertai dengan stagnasi; tidak



terdapat penghentian aliran darah koroner yang cukup lama. Tergantung dari luas dan durasi iskemia, pasien mungkin tidak mengalami nekrosis miokard apapun (unstable angina) atau terjadi kerusakan miokard (infark non-ST elevasi atau non gelombang Q). Selain apa yang terjadi pada tempat injuri arterial, terdapat potensi emboli isi teroma atau trombus platelet distal. Hal ini biasanya tidak ditemukan pada pemeriksaan rutin postmortem, tetapi memerlukan pemeriksaan histologis teliti (5). Bila ini terjadi, penjelasan lebih lanjut dari berhentinya aliran darah dapat diberikan.



2.1.4. Faktor Resiko STEMI

- Usia

Pertambahan usia berkait rapat dengan perubahan pada arteri koroner. Perubahan utama yang terjadi adalah penebalan tunika intima disertai tunika media yang mengalami fibrosis (Deopujari et al, 2010). Umur dapat mempengaruhi faktor lain untuk meningkatkan risiko terhadap penyakit jantung koroner. Faktor lain seperti tekanan darah tinggi, obesitas dan peningkatan kadar lemak. Gangguan dalam profil lemak, seperti nilai total kolesterol dan peningkatan LDL disertai penurunan HDL, juga berhubung dengan pertambahan umur (Siddique et al, 2010).

- Jenis kelamin

Pria mempunyai risiko lebih besar dan kecenderungan mendapat serangan lebih awal dalam kehidupannya bila dibandingkan wanita (NHLBI, *Coronary Heart Disease Risk Factors*, 2011). Setelah menopause, peran protektif estrogen tidak ada lagi, maka angka kematian pada wanita akibat penyakit jantung koroner meningkat. Wanita mempunyai faktor resiko tambahan yang berperan meningkatkan kejadian terjadinya penyakit jantung koroner. Faktor resiko tambahan adalah seperti sindrom ovarium polikistik, preeklampsia, menopause, penggunaan obat kontrasepsi oral dan terapi hormonal (Tan et al, 2011). Wanita dengan sindrom ovarium polikistik menyebabkan peningkatan resiko terjadinya sindroma metabolik dan faktor resiko penyakit jantung koroner. Wanita hamil dengan preeklampsia ditandai dengan hipertensi



(>140/90 mmHg) dan proteinuria (> 0,3g/24 jam) masa kehamilan 20 minggu berisiko 2 kali terkena penyakit jantung koroner dibanding dengan wanita normotensi selama masa kehamilan (Gomer et al, 2009).

Menopause awal pada wanita meningkatkan resiko terkena penyakit jantung koroner atau stroke dibanding dengan wanita yang mengalami menopause pada waktu normal.

- Diabetes Mellitus

Hubungan Diabetes Mellitus dengan Sindroma Koroner Akut Penyebab kematian dan kesakitan utama pada penderita DM (baik DM tipe 1 maupun DM tipe 2) adalah Penyakit Jantung Koroner, yang merupakan salah satu penyulit makrovaskular pada diabetes mellitus. Penyulit makrovaskular ini bermanifestasi sebagai aterosklerosis yang dapat mengenai organ-organ vital (jantung dan otak). Penyebab aterosklerosis pada penderita DM tipe 2 bersifat multifaktorial, melibatkan interaksi kompleks dari berbagai keadaan seperti hiperglikemi, hiperlipidemi, stres oksidatif, penuaan dini, hiperinsulinemi dan/atau hiperproinsulinemi serta perubahan-perubahan dalam proses koagulasi dan fibrinolisis (Shahab, 2006).

Dasar terjadinya peningkatan resiko penyakit jantung koroner pada penderita DM belum diketahui secara pasti. Dari hasil penelitian didapatkan kenyataan bahwa : 1. Angka kejadian aterosklerosis lebih tinggi pada penderita DM dibanding populasi non DM. 2. Penderita DM mempunyai resiko tinggi untuk mengalami trombosis, penurunan fibrinolisis dan peningkatan respons inflamasi. 3. Pada penderita DM



terjadi glikosilasi protein yang akan mempengaruhi integritas dinding pembuluh darah. Haffner dan kawan-kawan, membuktikan bahwa aterosklerosis pada penderita DM mulai terjadi sebelum timbul onset klinis DM (Haffner et al, 1998). Studi epidemiologik juga menunjukkan terjadinya peningkatan resiko payah jantung pada penderita DM dibandingkan populasi non DM, yang ternyata disebabkan karena kontrol gula darah yang buruk dalam waktu yang lama. Disamping itu berbagai faktor turut pula memperberat resiko terjadinya payah jantung dan stroke pada penderita DM, antara lain hipertensi, resistensi insulin, hiperinsulinemi, hiperamilinemi, dislipidemi, dan gangguan sistem koagulasi serta hiperhomosisteinemi (Manaf A et al, 2009). Semua faktor resiko ini kadang-kadang dapat terjadi pada satu individu dan merupakan suatu kumpulan gejala yang dikenal dengan istilah sindrom resistensi insulin atau sindrom metabolik. Lesi aterosklerosis pada penderita DM dapat terjadi akibat :

1. Hiperglikemi Hiperglikemi kronik menyebabkan disfungsi

endotel melalui berbagai mekanisme antara lain :

- Hiperglikemi kronik menyebabkan glikosilasi non enzimatis dari protein dan makromolekul seperti DNA, yang akan mengakibatkan perubahan sifat antigenik dari protein dan DNA. Keadaan ini akan menyebabkan perubahan tekanan intravaskular akibat gangguan keseimbangan Nitrat Oksida (NO) dan prostaglandin.
- Overekspresi growth factors meningkatkan proliferasi sel endotel dan otot polos pembuluh darah sehingga akan terjadi neovaskularisasi.



□ Hiperglikemi akan meningkatkan sintesis diacylglycerol (DAG) melalui jalur glikolitik. Peningkatan kadar DAG berperan dalam memodulasi terjadinya vasokonstriksi.

□ Sel endotel sangat peka terhadap pengaruh stres oksidatif. Keadaan hiperglikemi akan meningkatkan tendensi untuk terjadinya stres oksidatif dan peningkatan oxidized lipoprotein, terutama small dense LDL-cholesterol (oxidized LDL) yang lebih bersifat aterogenik. Disamping itu peningkatan kadar asam lemak bebas dan keadaan hiperglikemi dapat meningkatkan oksidasi fosfolipid dan protein.

□ Hiperglikemi akan disertai dengan tendensi protrombotik dan agregasi platelet. Keadaan ini berhubungan dengan beberapa faktor antara lain penurunan produksi NO dan penurunan aktivitas fibrinolitik akibat peningkatan kadar PAI-1. Disamping itu pada DM tipe 2 terjadi peningkatan aktivitas koagulasi akibat pengaruh berbagai faktor seperti pembentukan advanced glycosylation end products (AGEs) dan penurunan sintesis heparan sulfat. Walaupun tidak ada hubungan langsung antara aktivasi koagulasi dengan disfungsi endotel, namun aktivasi koagulasi yang berulang dapat menyebabkan overstimulasi dari sel-sel endotel sehingga akan terjadi disfungsi endotel (Shahab, 2006).

2. Resistensi insulin dan hiperinsulinemi Jialal dan kawan-kawan menemukan adanya reseptor terhadap insulin yaitu IGF-I dan IGF-II pada sel-sel dari pembuluh darah besar dan kecil dengan karakteristik ikatan yang sama dengan yang ada pada sel-sel lain. Peneliti ini menyatakan bahwa reseptor IGF-I dan IGF-II pada sel endotel terbukti berperan secara fisiologik dalam proses terjadinya komplikasi vaskular pada



penderita DM (Jialal et al., 1985). Defisiensi insulin dan hiperglikemi kronik dapat meningkatkan kadar total protein kinase C (PKC) dan diacylglycerol (DAG). Toksisitas insulin (hiperinsulinemi / hiperproinsulinemi) dapat menyertai keadaan resistensi insulin/ sindrom metabolik dan stadium awal dari DM tipe 2. Insulin meningkatkan jumlah reseptor AT-1 dan mengaktifkan Renin Angiotensin Aldosterone System (RAAS) (Shahab, 2006).

3. Inflamasi Dalam beberapa tahun terakhir, terbukti bahwa inflamasi tidak hanya menimbulkan komplikasi SKA, tetapi juga merupakan penyebab utama dalam proses terjadinya dan progresivitas aterosklerosis. Berbagai pertanda inflamasi telah ditemukan didalam lesi aterosklerosis, antara lain sitokin dan growth factors yang dilepaskan oleh makrofag dan T cells. Sitokin akan meningkatkan sintesis Platelet Activating Factor (PAF), merangsang lipolisis, ekspresi molekul-molekul adhesi dan uperegulasi sintesis serta ekspresi aktivitas prokoagulan didalam sel-sel endotel. Jadi sitokin memainkan peran penting tidak hanya dalam proses awal terbentuknya lesi aterosklerosis, melainkan juga progresivitasnya. Pelepasan sitokin lebih banyak terjadi pada penderita DM, karena peningkatan dari berbagai proses yang mengaktifasi makrofag (dan pelepasan sitokin), antara lain oksidasi dan glikosidasi protein dan lipid. Pelepasan sitokin yang dipicu oleh terbentuknya Advanced Glycosylation Endproducts (AGEs) akan disertai dengan over produksi berbagai growth factors seperti : - PDGF (Platelet Derived Growth Factor) - IGF I (Insulin Like Growth Factor I) - GMCSF (Granulocyte/Monocyte Colony Stimulating Factor) - TGF- α (Transforming Growth Factor- α). Semua faktor ini mempunyai pengaruh



besar terhadap fungsi sel-sel pembuluh darah. Disamping itu terjadi pula peningkatan pembentukan kompleks imun yang mengandung modified lipoprotein. Tingginya kadar kompleks imun yang mengandung modified LDL, akan meningkatkan resiko komplikasi makrovaskular pada penderita DM baik DM tipe 1 maupun DM tipe 2. Kompleks imun ini tidak hanya merangsang pelepasan sejumlah besar sitokin tetapi juga merangsang ekspresi dan pelepasan matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) tanpa merangsang sintesis inhibitorynya. Aktivasi makrofag oleh kompleks imun tersebut akan merangsang pelepasan Tumor Necrosis Factor α (TNF α), yang menyebabkan upregulasi sintesis C-reactive protein. Baru-baru ini telah ditemukan C-reactive protein dengan kadar yang cukup tinggi pada penderita dengan resistensi insulin. Peningkatan kadar kompleks imun pada penderita DM tidak hanya menyebabkan timbulnya aterosklerosis dan progresivitasnya, melainkan juga berperan dalam proses rupturnya plak aterosklerotik dan komplikasi jantung koroner selanjutnya. Kandungan makrofag didalam lesi aterosklerosis pada penderita DM mengalami peningkatan, sebagai akibat dari peningkatan rekrutmen makrofag kedalam dinding pembuluh darah karena pengaruh tingginya kadar sitokin. Peningkatan oxidized LDL pada penderita DM akan meningkatkan aktivasi sel T yang akan meningkatkan pelepasan interferon γ . Pelepasan interferon γ akan menyebabkan gangguan homeostasis sel-sel pembuluh darah. Aktivasi sel T juga akan menghambat proliferasi sel-sel otot polos pembuluh darah dan biosintesis kolagen, yang akan menimbulkan vulnerable plaque, sehingga menimbulkan komplikasi SKA (Shahab, 2006). Sampai sekarang masih



terdapat kontroversi tentang mengapa pada pemeriksaan patologi anatomi, plak pada DM tipe 1 bersifat lebih fibrous dan calcified, sedangkan pada DM tipe 2 lebih seluler dan lebih banyak mengandung lipid. Dalam suatu seri pemeriksaan arteri koroner pada penderita DM tipe 2 setelah sudden death, didapatkan area nekrosis, kalsifikasi dan ruptur plak yang luas. Sedangkan pada penderita DM tipe 1 ditemukan peningkatan kandungan jaringan ikat dengan sedikit foam cells didalam plak yang memungkinkan lesi aterosklerosisnya relatif lebih stabil (Shahab, 2006).

3. Trombosis/Fibrinolisis Hiperkoagulasi kemungkinan berkontribusi terhadap peningkatan resiko vaskular pada pasien diabetes. Resistensi insulin dan peningkatan level dari protein-protein prokoagulan (seperti; fibrinogen, faktor VII, faktor von Willebrand) dan penurunan fibrinolisis akibat peningkatan konsentrasi PAI-1 (Vague et al., 1996).

Kriteria diagnosis yang dapat dipakai untuk diabetes mellitus adalah :

Tabel 2.1 Kriteria diagnostik Diabetes Mellitus (ADA, 2014)



1. Gejala klasik diabetes ditambah konsentrasi glukosa darah sewaktu 200 mg / dl (11,1 mmol / l). Sewaktu didefinisikan sebagai setiap saat sepanjang hari tanpa memperhatikan waktu sejak makanan terakhir. Gejala klasik diabetes meliputi poliuria, polidipsia, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan.

Atau

2. Konsentrasi glukosa darah puasa 126 mg/dl (7,0 mmol/l). Puasa didefinisikan sebagai tidak asupan kalori selama minimal 8 jam.

Atau

3. Konsentrasi glukosa darah dua jam post-prandial 200 mg/dl (11,1 mmol/l) selama tes toleransi glukosa oral. Tes harus dilakukan seperti yang dijelaskan oleh WHO , menggunakan beban glukosa yang mengandung setara dengan 75g glukosa anhidrat dilarutkan dalam air. Dengan tidak adanya hiperglikemia tegas , kriteria ini harus dikonfirmasi oleh tes ulang pada hari yang berbeda. Ukuran ketiga (TTGO) tidak dianjurkan untuk penggunaan klinis rutin

Atau

4. Kadar HbA1c $\geq 6,5\%$ dan dilakukan sesuai dengan metode yang ditetapkan dan disertifikasi oleh NGSP. HbA1c merupakan parameter mengenai kadar glukosa darah rata-rata seseorang selama tiga bulan terakhir pada pasien SKA yang mengalami DM.

• Merokok

Merokok dapat mengubah metabolisme, khususnya dengan meningkatnya kadar kolesterol darah dan di samping itu dapat menurunkan HDL. Tingginya kadar kolesterol darah mempunyai pengaruh yang besar terhadap terjadinya penyakit jantung koroner (Furqan, 2013).

Penelitian Framingham tahun 2004 mendapatkan kematian mendadak akibat penyakit jantung koroner pada laki-laki perokok 10x lebih besar dari pada bukan perokok dan pada perempuan perokok 4,5x



lebih daripada bukan perokok. Hal ini disebabkan meningkatnya beban miokard yang dipicu oleh katekolamin dan menurunnya konsumsi O₂ akibat inhalasi CO sehingga menimbulkan takikardi, vasokonstriksi pembuluh darah, mengubah permeabilitas dinding pembuluh darah dan merubah 5-10 % Hb menjadi karboksi-Hb. Semakin sering menghisap rokok akan menyebabkan kadar HDL kolesterol makin menurun. Penurunan kadar HDL kolesterol pada perempuan lebih besar dibandingkan laki-laki perokok. Efek merokok ini akan berdampak langsung pada peningkatan tingkat diabetes disertai obesitas dan hipertensi, sehingga orang yang merokok cenderung lebih mudah terjadi proses aterosklerosis dari pada yang bukan perokok (Furqan, 2013).

Merokok juga dapat mengubah konsentrasi serum lemak, terjadi peningkatan peroksidasi LDL lalu dimetabolisme oleh makrofag, gangguan intoleransi glukosa dan resistensi insulin sehingga terjadi peningkatan tekanan darah. Jika frekuensi dan intensitas merokok meningkat, maka kecenderungan terjadi kerusakan pembuluh darah lebih tinggi sehingga lebih mudah terjadi aterosklerosis (Furqan, 2013).

Suatu sub analisis dari ACUITY (*Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy*) trial menyatakan bahwa perokok mempunyai resiko mortalitas 1 tahun yang lebih besar dibandingkan dengan pasien yang tidak merokok pada setting NSTEMACS.

2.1.5. Presentasi Klinis

2.1.5.1. Anamnesis

- Gejala klasik dari iskemia miokard akut adalah rasa tidak nyaman prekordial atau retrosternal, biasanya dideskripsikan sebagai rasa



tertekan, nyeri, atau rasa panas. Penjalaran rasa tidak nyaman ini ke leher, punggung, atau lengan sering terjadi, dan nyeri ini biasanya menetap. Ketidaknyamanan ini biasanya mencapai intensitas puncak setelah beberapa menit dan dapat disertai sesak nafas, mual, diaforesis, kelemahan, dan ketakutan akan kematian. Pada beberapa pasien, terutama pada usia tua, dapat disertai pingsan, mual yang tak dapat dijelaskan dan muntah, konfusi akut, agitasi atau palpitasi.

- Angina dengan durasi > 30 menit
- Nyeri epigastrium
- Pasien dengan diabetes mellitus ataupun pasien lanjut usia dapat mengalami infark miokard tanpa gejala nyeri dada (*silent infarct*)
- Gejala klinis lain yang mengikuti sebagai akibat dari infark miokard, di antaranya edema paru akut, sinkop akibat disritmia, krisis hiperglikemik, hipotensi, syok kardiogenik, *cardiac arrest*, maupun manifestasi sistem saraf pusat (SSP) yang menyerupai stroke yang terjadi sekunder akibat penurunan mendadak curah jantung.

2.1.5.2. Pemeriksaan Fisik

Penderita sering tampak cemas dan tidak nyaman. Pasien yang mengalami disfungsi ventrikel kiri yang bermakna mungkin datang dengan takipnea, takikardia, pulmonary rales, dan suara jantung ketiga, bahkan syok kardiogenik ditandai dengan hipotensi, diaphoresis, kulit dingin dan ekstremitas pucat, oliguria, dan kemungkinan perubahan status mental.



Adanya murmur sistolik menunjukkan disfungsi iskemik pada katup mitral atau ruptur septum ventrikel. Pada pasien dengan infark inferior dan ventrikel kanan, dapat didapatkan peningkatan tekanan vena jugularis, atau tanda Kussmaul.

2.1.5.3. Pemeriksaan Penunjang

- Ekg

Gelombang T tinggi, hiperakut merupakan manifestasi awal dari sumbatan arteri koroner, tetapi seringnya tidak didapatkan ketika pasien datang ke rumah sakit untuk berobat. Adanya elevasi Segmen ST merupakan gejala utama yang menandakan "current of injury" dan sebaiknya dihubungkan dengan depresi resiprokal pada sandapan kontralateral. Bila hanya terdapat ST elevasi minimal (1-2mm), maka mungkin kolateral dari pasien telah mencapai area infark, pembuluh darah tidak tersumbat sepenuhnya, atau mungkin sudah pernah terjadi evolusi dari perubahan EKG. Bila hanya terdapat depresi segmen ST atau inversi T atau keduanya, hal ini dapat menandakan adanya unstable angina atau infark miokard non ST elevasi (non-Q-wave).

Hal ini biasanya tidak dihubungkan dengan pembuluh darah infark yang tersumbat, tetapi lebih kepada stenosis dengan iskemia miokard. Bila pasien memiliki EKG normal, tetapi riwayatnya sugestif ataupun sangat mendukung, adalah penting untuk mengobservasi pasien untuk waktu yang lebih lama (6-24 jam) untuk mendapatkan rekaman EKG tambahan dan untuk menentukan apakah nyeri dada atau gejala lain berulang. Iskemia



yang transien dapat membaik ketika pasien direkam jantung dan akhirnya didapatkan hasil EKG normal. Boleh juga diberikan nitroglicerine sublingual (0,4mg) pada pasien dengan elevasi segmen ST untuk melihat apakah terdapat spasme arteri koroner sambil menunggu terapi definitif diberikan. Bila nyeri dada dan EKG kembali normal secara seketika setelah nitroglicerine, hal ini menandakan bahwa vasospasme sebagai pencetus utama. Pada pasien dengan elevasi segmen ST yang terbatas pada sandapat prekordial kanan (V1-V2), adalah penting untuk membedakan antara elevasi segmen ST karena injuri dan repolarisasi cepat (awal), yang merupakan varian normal dan sering terjadi pada laki-laki keturunan afrika. Repolarisasi awal berkurang atau tak dapat dideteksi ketika denyut jantung meningkat, jadi ulangan EKG penting untuk dimiliki.

- Enzim Jantung

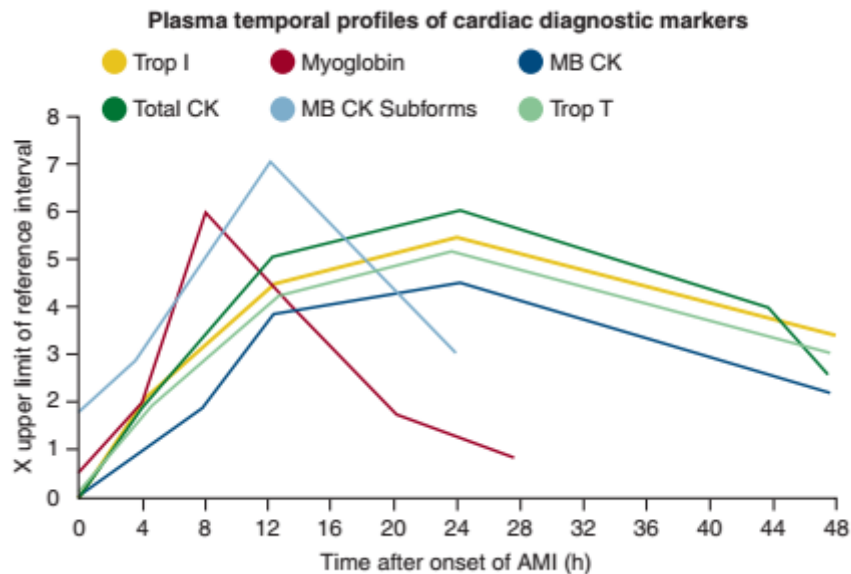
Injuri miokard terdeteksi apabila kadar biomarker yang spesifik seperti cardiac troponin (cTn) atau MB fraction of Creatine Kinase (CKMB) meningkat dalam darah. Troponon I dan T adalah komponen dari apparatus kontraktile sel miokard dan diekspresikan secara eksklusif di jantung. Walaupun peningkatan kadar biomarker dalam darah merefleksikan terjadinya injuri yang mengarah ke nekrosis sel miokard, hal ini tidak dapat mengindikasikan mekanisme yang mendasarinya.

Biomarker yang dipilih untuk mendeteksi infark miokard adalah cTn, baik troponin I maupun T. Deteksi peningkatan



dan/atau penurunan kadar troponin sangat penting untuk diagnosa infark miokard akut. Peningkatan konsentrasi cTn didefinisikan sebagai nilai yang melebihi persentil 99 dari referensi populasi orang normal.

Pengambilan sampel darah harus dilakukan pada assessment pertama dan diulang 3-6 jam kemudian. Pengambilan sampel selanjutnya diperlukan apabila simptom iskemik menetap, atau bila waktu pengambilan sampel yang pertama tidak jelas. Adanya pola peningkatan dan/atau penurunan diperlukan untuk membedakan suatu elevasi yang akut atau kronis, dalam hal ini yakni dalam setting penyakit jantung struktural. Dalam kondisi pemeriksaan cTn tidak tersedia, maka pemeriksaan CKMB dapat menjadi pilihan.



Gambar 2.3. Perubahan kadar biomarker dalam infark miokard akut



2.1.6. Komplikasi

- Disfungsi Miokardial

Disfungsi LV dapat terjadi selama fase akut dan subakut. Hal ini bisa bersifat transien (yaitu stunning myocard) atau persisten, tergantung pada lamanya iskemia dan apakah pasien mengalami reperfusi yang komplet. Perbaikan fungsi ventrikel biasanya terjadi mengikuti reperfusi miokard awal yang berhasil, tapi hal ini tidak selalu terjadi dan membutuhkan waktu sampai dengan berminggu-minggu.

- Disfungsi Ventrikel Kiri

Disfungsi ventrikel kiri adalah komplikasi yang paling sering ditemui pada pasien STEMI dan merupakan prediktor kematian yang penting. Hal ini disebabkan oleh myocardial loss atau stunning myocard yang disebabkan oleh iskemia. Dalam beberapa kasus, disfungsi ventrikel kiri diperberat dengan adanya aritmia, gangguan katup, atau komplikasi mekanis.

Disfungsi LV dapat bersifat silent atau dengan jelas menampilkan gejala gagal jantung. Diagnosis ditegakkan secara klinis maupun menggunakan teknik pencitraan, misalnya ekokardiografi.

- Aneurisma Ventrikel Kiri

Hanya kurang lebih 5% pasien dengan infark miokard transmural mengalami remodeling berat dengan selanjutnya berkembang menjadi aneurisma LV. Aneurismektomi dengan prosedur bedah tampaknya tidak bermanfaat. Namun,



pembedahan bisa dipertimbangkan pada pasien dengan aneurisma besar dan gagal jantung yang tidak terkontrol, atau aritmia ventrikel rekuren yang tidak memenuhi kriteria untuk tindakan ablasi.

- o Trombus Ventrikel Kiri

Trombus ventrikel kiri cukup sering terjadi pada pasien dengan infark miokard anterior, bahkan tanpa aneurisma apikal.

Apabila didapatkan trombus mural, sekiranya terdiagnosis, harus dipertimbangkan pemberian terapi antikoagulan oral selama 6 bulan, dan dilakukan evaluasi berkala dengan ekokardiografi sambil mempertimbangkan resiko perdarahan karena pasien juga mendapatkan terapi antiplatelet. Namun demikian, data prospektif yang menerangkan mengenai regimen, durasi, dan strategi kombinasi dengan antiplatelet masih kurang.

Pengalaman klinis dengan direct-acting antikoagulan pada seting ini masih terbatas. Sedangkan data yang ada saat ini masih terbatas pada seting klinis yang lainnya, misalnya pemberian antitrombotik pada pasien atrial fibrillation dan sindroma koroner akut (SKA) (Task Force Members, 2014)

- o Regurgitasi Mitral Sekunder

Remodelling ventrikel kiri dengan displacement muskulus papilaris ke lateral dan apikal, tethering leaflet, dan dilatasi anulus adalah sebab utama dari regurgitasi mitral sekunder atau fungsional. Hal ini adalah bentuk komplikasi lambat, walaupun dapat pula terjadi pada fase subakut dengan infark yang luas,



terutama pada regio posterolateral dari ventrikel kiri dan menyebabkan disfungsi pada muskulus papilari posteromedial.

Peran ekokardiografi transtorakal sangat penting untuk menegakkan diagnosis awal, dan diharapkan hasil ekokardiografi dapat menjelaskan mekanisme dan derajat regurgitasi mitral. Derajat keparahan regurgitasi mitral dapat membaik dengan reperfusi dan terapi medikal yang agresif, termasuk pemberian diuretik dan vasodilator arteri. Pada pasien dengan regurgitasi mitral berat dan gagal jantung yang refrakter atau hemodinamik tidak stabil, maka tindakan bedah urgent untuk memperbaiki katup mitral menjadi perlu.

Pada pasien demikian, penggantian katup mitral diasosiasikan dengan perbaikan survival dan fungsi ventrikel kiri dibandingkan dengan terapi medis saja, walaupun angka mortalitas secara umum tetap tinggi.

© **Disfungsi Ventrikel Kanan**

Keterlibatan ventrikel kanan paling sering terjadi menyertai STEMI inferior. Diagnosis dapat ditegakkan dengan menilai adanya elevasi segmen ST lebih dari 1 mm di lead aVR, V1, dan/ atau di lead prekordial kanan (V3R dan V4R) yang seharusnya memang secara rutin diperiksa pada pasien dengan STEMI inferior. Ekokardiografi seringkali digunakan untuk mengkonfirmasi keterlibatan RV. Cardiac Magnetic Resonance (CMR) dapat pula digunakan untuk menegakkan infark ventrikel kanan, tetapi bukan suatu yang rutin dikerjakan.



Pasien dengan infark ventrikel kanan biasanya datang dengan triad hipotensi, lapang paru bersih, dan peningkatan jugular venous pressure (JVP). Sering juga didapatkan aritmia berupa aritmia ventrikel atau blok AV, komplikasi mekanik, *low cardiac output*, dan shock pada pasien infark ventrikel kanan.

Manajemen pasien dengan infark ventrikel kanan meliputi reperfusi awal. Reperfusi utamanya bertujuan untuk membuka cabang RV, menghindari terapi yang mempengaruhi preload, misalnya pemberian nitrat dan diuretik, dan koreksi dissinkroni AV(perbaikan kondisi AF) dan perbaikan kondisi blok AV, termasuk pemberian *pacing* jika diperlukan. Dengan koreksi hal tersebut, diharapkan selanjutnya akan terjadi perbaikan hemodinamik yang signifikan.

- Gagal Jantung

Gagal jantung merupakan komplikasi yang paling sering ditemui dan merupakan salah satu faktor prognostik yang penting pada pasien STEMI. Diagnosis gagal jantung pada setting fase akut STEMI cukup dinilai berdasarkan gejala khas nya, pemeriksaan fisik, dan foto polos dada. Stratifikasi resiko didasarkan pada klasifikasi Killip. Berbeda dengan subset gagal jantung kronis, peptida natriuretic tidak bermanfaat karena nilai cut off peptida natriuretic pada pasien tersebut belum tertentu.

Diagnosa gagal jantung secara klinis pada fase akut dan subakut STEMI didasari oleh gejala-gejala khas seperti dispnea, sinus takikardi, suara jantung ketiga, ronki pulmonal, dan bukti-bukti objektif



disfungsi kardiak seperti dilatasi ventrikel kiri dan berkurangnya fraksi ejsi.

Menentukan mekanisme gagal jantung pada pasien STEMI sangat penting. Walaupun disfungsi ventrikel kiri adalah kausa yang paling sering, harus juga diingat bahwa gangguan irama, komplikasi mekanik, dan disfungsi katup juga berperan. Oleh karena itu, pemeriksaan ekokardiografi diperlukan untuk menentukan luasnya kerusakan miokard, menentukan fungsi sistolik dan diastolik ventrikel kiri, kecukupan volume, fungsi katup, dan mencari adanya komplikasi mekanik.

Setiap penurunan kondisi klinis pasien yang mendadak dengan disertai perburukan hemodinamik, harusnya ditindak lanjuti dengan re-evaluasi termasuk pemeriksaan ekokardiografi ulang, secara khusus untuk mencari progresifitas disfungsi ventrikel kiri, regurgitasi mitral, dan komplikasi mekanis.

Kongestif Paru : derajat kongestif paru dapat bervariasi mulai ringan-sedang (Killip kelas 2) sampai dengan edema paru (Killip kelas 3). Apabila kondisi ini berlanjut menjadi gagal jantung kronik, maka tatalaksana selanjutnya mengikuti guideline gagal jantung yang berlaku.

Hipotensi : didefinisikan sebagai tekanan darah sistolik yang menetap dibawah 90 mmHg. Hal ini dapat disebabkan oleh baik gagal jantung kiri maupun kanan, *low cardiac output*, gangguan irama, komplikasi mekanik, hipovolemia, maupun terapi



medikamentosa yang berlebihan. Hipotensi bisa asimtomatis, atau bisa juga menyebabkan penurunan kesadaran atau sinkop. Jika berkepanjangan, hipotensi dapat menyebabkan gagal ginjal akut atau komplikasi sistemik lainnya. Oleh karena itu, hipotensi berat harus diperbaiki sesegera mungkin.

Syok kardiogenik didefinisikan sebagai persisten hipotensi dengan tekanan darah sistolik < 90 mmHg pada status cairan yang cukup disertai tanda-tanda hipoperfusi. Syok kardiogenik mengenai 6-10% dari keseluruhan kasus STEMI dan menjadi penyebab kematian utama dengan angka kematian in-hospital adalah di atas 50%.

Pada 50% kasus, syok kardiogenik terjadi dalam 6 jam pertama, dan 75% terjadi dalam 24 jam pertama. Tanda terjadinya syok yakni hipotensi, bukti adanya kondisi *low cardiac output* (takikardia dalam keadaan istirahat, *altered mental status*, oliguria, akral dingin), dan kongesti paru. Parameter hemodinamik yang mendukung suatu diagnosa syok kardiogenik, di antaranya : cardiac index < 2.2 L/menit/m², Pulmonary Capillary Wedge Pressure (PCWP) > 18 mmHg, dan produksi urin < 20 ml/jam. Dapat juga dikatakan syok apabila pasien memerlukan terapi inotropik intravena atau pemakaian *Intra Aortic Balloon Pump* (IABP) untuk mencapai nilai tekanan darah sistolik > 90 mmHg.

Pasien STEMI yang mengalami syok kardiogenik dan diperkirakan reperfusi dengan PCI memakan waktu lebih dari 120



menit, maka pemberian fibrinolitik dilanjutkan dengan transfer pasien menuju *PCI centre* harus dipikirkan. Pada kasus seperti ini, angiografi harus segera dilakukan setelah pasien tiba di rumah sakit rujukan, tanpa memperhatikan resolusi segmen ST dan waktu dari pemberian fibrinolitik.

Syok kardiogenik biasanya dihubungkan dengan kerusakan ventrikel kiri yang luas, tapi dapat juga disebabkan oleh infark ventrikel kanan. Mortalitas dihubungkan dengan tekanan darah sistolik saat pasien awal masuk dan derajat keparahan regurgitasi mitral (Picard MH, Shock Trial, 2003). Penelitian lain menyebutkan bahwa parameter lain seperti nilai laktat serum dan nilai kreatinin berhubungan erat dengan mortalitas. (Cheng et al, 2016)

Adanya disfungsi ventrikel kanan, dideteksi dari ekokardiografi, juga merupakan suatu prediktor akan prognosis yang jelek, terutama pada kasus disfungsi biventrikular. Oleh sebab itu, pada tatalaksana syok kardiogenik tidak selalu membutuhkan monitoring hemodinamik secara invasif, tetapi fraksi ejeksi dari ventrikel kiri dan adanya komplikasi mekanik harus segera dievaluasi menggunakan ekokardiografi.

- Aritmia

Aritmia dan gangguan konduksi sering ditemukan dalam beberapa jam pertama setelah infark miokard. Suatu studi menyatakan terjadinya new onset atrial fibrillation (AF) sebesar 28%, *non sustained Ventricular Tachycardia* (VT) sebanyak 13%, blok AV



derajat tinggi sebesar 10%, sinus bradikardi sebanyak 7%, *sinus arrest* sebanyak 5%, dan *sustained VT* sebanyak 3%, dan *ventricular fibrillation (VF)* sebanyak 3%. (EHRA, 2014)

VF dan VT yang terjadi pada pasien infark miokard merupakan indikator peningkatan mortalitas pada 30 hari pertama (22% VS 5%) dibandingkan dengan pasien tanpa VT dan VF. Studi menyatakan, pemberian penyekat beta dalam 24 jam pertama setelah IMA pada pasien dengan aritmia VT/VF dikaitkan dengan berkurangnya mortalitas tanpa diikuti perburukan gagal jantung.

Aritmia supraventrikel yang paling sering terjadi dalam kondisi STEMI adalah AF. Pada pasien dengan hemodinamik tidak stabil, kardioversi adalah pilihan. Belum ada kesimpulan yang jelas apakah AF dalam kondisi ini harus diterapi dengan *rate control* ataukah *rhythm control*. Apabila *rhythm control* dipilih, agen antiaritmia pilihannya adalah amiodarone. Sedangkan untuk terapi *rate control*, golongan *beta-blocker* lebih dipilih.

Tabel 2.2. Tatalaksana AF pada pasien STEMI



Recommendations	Class ^a	Level ^b
Acute rate control of AF		
Intravenous beta-blockers are indicated for rate control if necessary and there are no clinical signs of acute heart failure or hypotension. ⁴⁴⁹	I	C
Intravenous amiodarone is indicated for rate control if necessary in the presence of concomitant acute heart failure and no hypotension. ⁴⁵⁰	I	C
Intravenous digitalis should be considered for rate control if necessary in the presence of concomitant acute heart failure and hypotension. ⁴⁵¹	IIa	B

Cardioversion		
Immediate electrical cardioversion is indicated when adequate rate control cannot be achieved promptly with pharmacological agents in patients with AF and ongoing ischaemia, severe haemodynamic compromise, or heart failure.	I	C
Intravenous amiodarone is indicated to promote electrical cardioversion and/or decrease risk for early recurrence of AF after electrical cardioversion in unstable patients with recent onset AF.	I	C
In patients with documented de novo AF during the acute phase of STEMI, long-term oral anticoagulation should be considered depending on CHA ₂ DS ₂ -VASc score and taking concomitant antithrombotic therapy into account. ^{5,444}	IIa	C
Digoxin is ineffective in converting recent onset AF to sinus rhythm and is not indicated for rhythm control. ^{452,453}	III	A
Calcium channel blockers and beta-blockers including sotalol are ineffective in converting recent onset AF to sinus rhythm. ⁴⁵³	III	B
Prophylactic treatment with antiarrhythmic drugs to prevent AF is not indicated. ^{438,444}	III	B

- **Komplikasi Mekanik**
Komplikasi mekanik dapat terjadi pada hari-hari awal setelah onset STEMI. Di era primary PCI, angka kejadian komplikasi mekanik turun secara signifikan. Komplikasi mekanik adalah suatu kondisi yang mengancam nyawa, sehingga sangat penting untuk klinisi agar dapat mengenali dan menatalaksana sejak awal.

- **Ruptur free wall** : ruptur dari free wall ventrikel kiri dapat terjadi pada <1% penderita STEMI pada minggu pertama setelah onset infark transmural. Pasien bisa mengeluh nyeri dada dan/ atau kolaps kardiovaskular, dengan atau tanpa disosiasi elektromekanikal. Usia tua, lesi tanpa reperfusi, atau fibrinolisis yang lambat dihubungkan dengan peningkatan kejadian ruptur



free wall. Terjadinya hemopericardium dan tamponade jantung akan segera diikuti dengan kondisi syok, dan seringkali fatal. Konfirmasi diagnosa dapat ditegakkan dengan ekokardiografi.

Ruptur free wall memberikan gambaran serpiginois pada lapisan-lapisan otot jantung, terbentuknya trombus selanjutnya akan menambal secara parsial daerah yang mengalami ruptur.

Perbaikan hemodinamik dilakukan dengan melaksanakan pericardiocentesis segera, dan diikuti dengan tindakan bedah.

Direkomendasikan untuk melakukan repair ventrikel menggunakan patch pericardial. Angka mortalitas berkisar antara 20-75%, tergantung pada kondisi pasien, ukuran, dan morfologi ruptur.

- Ruptur septal ventrikel : ruptur septal ventrikel biasanya menampakkan gejala perburukan klinis secara cepat disertai gagal jantung akut atau syok kardiogenik. Dari pemeriksaan fisik bisa didapatkan murmur sistolik di *left lower sternal border*. Ruptur septum ventrikel dapat terjadi dalam 24 jam pertama atau dalam beberapa hari setelah onset infark. Baik infark anterior maupun posterolateral punya peluang yang sama terkait dengan kejadian ruptur septum ventrikel.

Diagnosa dapat ditegakkan dengan pemeriksaan ekokardiografi dan doppler. Dari ekokardiografi, klinisi akan dapat membedakannya dengan regurgitasi mitral, menentukan ruptur dan lokasi, dan menilai *shunt* intrakardiak, yang juga dapat secara tepat dikonfirmasi oleh kateter Swan-Ganz.



Adanya shunt intrakardiak dapat berdampak pada gagal jantung kanan yang baru. IABP digunakan untuk menstabilkan pasien, sebelum selanjutnya pasien ditataaksana lebih lanjut untuk pemeriksaan angiografi dan bahkan terapi bedah. Penggunaan diuretik dan vasodilator harus lebih hati-hati pada pasien dengan hipotensi.

Terapi bedah mungkin memang dibutuhkan segera, tetapi sampai saat ini belum ada konsensus mengenai waktu terbaik dilakukan operasi. Terapi bedah yang dilakukan awal dihubungkan dengan angka mortalitas yang tinggi, yakni berkisar antara 20-40%, serta resiko tinggi terjadinya ruptur ulang. Sementara itu, penundaan operasi memungkinkan tindakan repair lebih mudah dikerjakan. Akan tetapi, selama menunggu pasien mungkin saja tidak survive. Oleh karena itu, tindakan bedah awal harus dilakukan pada semua pasien dengan gagal jantung yang berat yang tidak berespon baik terhadap terapi yang agresif. Sebaliknya, tindakan operasi elektif dapat dipilih pada pasien yang berespon baik terhadap terapi yang agresif. Di kemudian hari, sangat mungkin closure secara perkutaneus menjadi pilihan terapi selain operasi.

- Ruptur muskulus papilaris

Regurgitasi mitral akut dapat terjadi antara hari ke-2 sampai dengan ke-7 pasca onset disebabkan karena ruptur muskulus papilaris atau chordae tendineae. Ruptur ini dapat komplik atau melibatkan satu atau lebih kepala dan 6-12 kali lebih



sering terjadi pada otot papiler posteromedial karena suplai arterinya yang Cuma tunggal. Ruptur otot papilaris biasanya terjadi sebagai perburukan hemodinamik mendadak dengan sesak akut, edema paru, dan atau syok kardiogenik. Murmur sistolik biasanya kurang diperhatikan. Ekokardiografi emergensi penting untuk diagnosis. Terapi segera berdasarkan pada reduksi afterload untuk mengurangi volume regurgitan dan kongesti pulmoner. Diuretik intravena dan topangan vasodilator/ inotropik, dan juga IABP, dapat menstabilkan pasien untuk persiapan dilakukan angiografi dan pembedahan. Pembedahan emergensi adalah pilihan terapi walaupun memiliki mortalitas yang tinggi (20-25%). Penggantian katup biasanya diperlukan, tetapi keberhasilan penjahitan otot papiler semakin sering dilaporkan dan mungkin merupakan pilihan yang lebih baik bila dilakukan oleh ahli bedah yang berpengalaman.

2.1.7. Tatalaksana

Tatalaksana utama pada STEMI adalah reperfusi segera. Terapi reperfusi meliputi terapi fibrinolitik, primary PCI, dan reperfusi secara bedah atau CABG jika diperlukan. Pemilihan strategi reperfusi akan dijelaskan kemudian.

2.1.7.1. Primary PCI.

Farmakoterapi periprocedur yang harus diperhatikan pada pasien yang akan dikerjakan primary PCI yakni meliputi pemberian double anti platelet therapy (DAPT) dan antikoagulan. Yang dimaksud dengan DAPT adalah kombinasi antara aspirin dan P2Y12 inhibitor. Aspirin dapat



diberikan secara oral dengan dikunyah, maupun lewat jalur intravena.

Dosis oral aspirin yakni antara 150 -300 mg.

Berdasarkan studi TRITON-TIMI 38, P2Y12 inhibitor pilihan adalah prasugrel (60 mg dosis loading dilanjutkan 10 mg sekali sehari dosis maintenance) atau ticagrelor (180 mg dosis loading dilanjutkan dengan dosis maintenance 2x90 mg sehari). Kedua obat tersebut memiliki onset of action yang cepat, potensi yang lebih baik, dan memberikan luaran yang superior dibandingkan clopidogrel. (Wiviott SD et al, 2007)

Pilihan antikoagulan untuk primary PCI meliputi Unfractionated Heparin (UFH), enoxaparin, dan bivalirudin. Penggunaan fondaparinux dalam konteks primary PCI terkait dengan potensi bahaya menurut studi *Organization for the Assessment of Strategies for Ischemic Syndromes 6* (OASIS 6) sehingga tidak disarankan. Dalam analisis studi *Acute myocardial infarction Treated with primary angioplasty and intravenous enoxaparin or unfractionated heparin to lower ischaemic and bleeding events at short- and long-term follow-up* (ATOLL) didapatkan bahwa enoxaparin intravena lebih unggul daripada UFH dalam menurunkan kejadian iskemik, mortalitas, dan perdarahan mayor. Metaanalisis dari 23 studi pada subyek-subyek yang menjalani PCI menyatakan hasil yang senada. Oleh karena itu enoxaparin harus dipertimbangkan untuk diberikan pada pasien STEMI. (Silvain J et al, 2012).

Tabel 2.3. Dosis antiplatelet dan antikoagulan pada pasien yang dilakukan primary PCI



Doses of antiplatelet and parenteral anticoagulant co-therapies in primary PCI

Antiplatelet therapies

Aspirin	Loading dose of 150–300 mg orally or of 75–250 mg i.v. if oral ingestion is not possible, followed by a maintenance dose of 75–100 mg/day
Clopidogrel	Loading dose of 600 mg orally, followed by a maintenance dose of 75 mg/day
Prasugrel	Loading dose of 60 mg orally, followed by a maintenance dose of 10 mg/day In patients with body weight ≤ 60 kg, a maintenance dose of 5 mg/day is recommended Prasugrel is contra-indicated in patients with previous stroke. In patients ≥ 75 years, prasugrel is generally not recommended, but a dose of 5 mg/day should be used if treatment is deemed necessary
Ticagrelor	Loading dose of 180 mg orally, followed by a maintenance dose of 90 mg <i>b.i.d.</i>
Abciximab	Bolus of 0.25 mg/kg i.v. and 0.125 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ infusion (maximum 10 $\mu\text{g}/\text{min}$) for 12 hours
Eptifibatide	Double bolus of 180 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i.v. (given at a 10-min interval) followed by an infusion of 2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ for up to 18 hours
Tirofiban	25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ over 3 min i.v., followed by a maintenance infusion of 0.15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ for up to 18 hours

Parenteral anticoagulant therapies

UFH	70–100 IU/kg i.v. bolus when no GP IIb/IIIa inhibitor is planned 50–70 IU/kg i.v. bolus with GP IIb/IIIa inhibitors
Enoxaparin	0.5 mg/kg i.v. bolus
Bivalirudin	0.75 mg/kg i.v. bolus followed by i.v. infusion of 1.75 mg/kg/hour for up to 4 hours after the procedure

Doses of antiplatelet and parenteral anticoagulant therapies in patients not receiving reperfusion therapy

Antiplatelet therapies

Aspirin	Loading dose of 150–300 mg orally followed by a maintenance dose of 75–100 mg/day
Clopidogrel	Loading dose of 300 mg orally, followed by a maintenance dose of 75 mg/day orally

Parenteral anticoagulant therapies

UFH	Same dose as with fibrinolytic therapy (see Table 7)
Enoxaparin	Same dose as with fibrinolytic therapy (see Table 7)
Fondaparinux	Same dose as with fibrinolytic therapy (see Table 7)

2.1.7.2. Fibrinolitik dan Strategi Farmakoinvasif.



Terapi fibrinolitik merupakan suatu strategi reperfusi penting ketika PCI primer tidak dapat dilakukan sesuai waktu yang ditetapkan guideline, dan ia mencegah 30 kematian per 1000 pasien yang diterapi dalam 6 jam setelah onset gejala. Keuntungan terbesar didapatkan pada pasien dengan resiko tinggi, termasuk pasien usia tua, dan ketika terapi diberikan < 2jam setelah onset gejala. Terapi fibrionlitik direkomendasikan dalam 12 jam setelah onset bila PCI primer tidak dapat dilakukan dalam 120 menit setelah diagnosis STEMI dan bila tidak terdapat kontraindikasi. Semakin lama pasien datang (terutama setelah 3 jam) semakin tinggi pertimbangan untuk dirujuk untuk dilakukan primary PCI (dibandingkan pemberian terapi fibrinolitik) karena efikasi dan keuntungan klinis dari fibrinolisis semakin berkurang dengan semakin bertambahnya waktu setelah onset gejala. Apabila didapatkan kontraindikasi terapi fibrinolitik, adalah penting untuk menimbang keuntungan dan resiko dari fibrinolitik, dibandingkan dengan terapi alternatif seperti Primary PCI tertunda. (Fibrinolytic Therapy Trialists, 1994)

Tabel 2.4. Rekomendasi terapi fibrinolitik

Recommendations	Class ^a	Level ^b
When fibrinolysis is the reperfusion strategy, it is recommended to initiate this treatment as soon as possible after STEMI diagnosis, preferably in the pre-hospital setting. ^{96,98,123,222}	I	A
A fibrin-specific agent (i.e. tenecteplase, alteplase, or reteplase) is recommended. ^{223,224}	I	B
A half-dose of tenecteplase should be considered in patients ≥ 75 years of age. ¹²¹	IIa	B
Antiplatelet co-therapy with fibrinolysis		
Oral or i.v. aspirin is indicated. ²¹³	I	B
Clopidogrel is indicated in addition to aspirin. ^{225,226}	I	A
DAPT (in the form of aspirin plus a P2Y ₁₂ inhibitor ^c) is indicated for up to 1 year in patients undergoing fibrinolysis and subsequent PCI.	I	C
Anticoagulation co-therapy with fibrinolysis		
Anticoagulation is recommended in patients treated with lytics until revascularization (if performed) or for the duration of hospital stay up to 8 days. ^{199,224,227-233} The anticoagulant can be:	I	A
• Enoxaparin i.v. followed by s.c. (preferred over UFH). ²²⁷⁻²³²	I	A
• UFH given as a weight-adjusted i.v. bolus followed by infusion. ²²⁴	I	B
• In patients treated with streptokinase: fondaparinux i.v. bolus followed by an s.c. dose 24 h later. ^{199,233}	IIa	B
Transfer after fibrinolysis		
Transfer to a PCI-capable centre following fibrinolysis is indicated in all patients immediately after fibrinolysis. ^{121,124,126-130,234}	I	A
Interventions following fibrinolysis		
Emergency angiography and PCI if indicated is recommended in patients with heart failure/shock. ^{124, 235}	I	A
Rescue PCI is indicated immediately when fibrinolysis has failed (<50% ST-segment resolution at 60-90 min) or at any time in the presence of haemodynamic or electrical instability, or worsening ischaemia. ^{121,124,236}	I	A
Angiography and PCI of the IRA, if indicated, is recommended between 2 and 24 h after successful fibrinolysis. ^{125-128,234}	I	A
Emergency angiography and PCI if needed is indicated in the case of recurrent ischaemia or evidence of reocclusion after initial successful fibrinolysis. ¹²⁴	I	B

2.1.7.3. Bypass Koroner Graft Darurat (CABG)

Harus dipertimbangkan untuk pasien dengan IRA paten tetapi dengan letak anatomis yang tidak sesuai untuk dilakukan PCI, dan area miokard yang luas yang terancam atau pasien dengan shock kardiogenik. (Hochman et al, 1999). Pada pasien dengan komplikasi mekanis karena infark miokard yang memerlukan revaskularisasi koroner, CABG direkomendasikan. Pada pasien STEMI yang gagal PCI dan oklusi tidak dapat diperbaiki dengan PCI, CABG emergensi jarang dilakukan karena keuntungan revaskularisasi bedah pada kasus seperti ini masih belum jelas. Hal ini disebabkan karena penundaan revaskularisasi yang lama,



dan resiko bedah yang meningkat. Tanpa adanya data terandomisasi, waktu yang tepat untuk CABG post infark nonemergensi sangat bergantung terhadap individu masing-masing. Suatu ulasan data discharge pasien di California yang mengalami CABG awal (< 3 hari, n=4676) dibanding CABG lanjut (3 hari, n=4800). Pasien yang menjalani CABG awal memiliki mortalitas yang lebih tinggi (mortalitas 5,6% dibanding 3,8%, odds ratio 1,4, 95%CI 1,12-1,74; P<0,001), dengan mortalitas tertinggi didapatkan pada pasien yang dilakukan tindakan bedah pada hari infark miokard (8,2%). Namun tidak terdapat perbedaan antara NSTEMI dan STEMI, dan pasien resiko tinggi lebih cenderung dilakukan tindakan lebih segera. Pasien dengan perburukan hemodinamik, atau yang pada resiko tinggi terjadinya kejadian iskemik berulang (contoh: pasien dengan area miokard luas yang terkena karena stenosis koroner kritikal atau iskemia rekuren) sebaiknya dioperasi secepat mungkin tanpa menunggu pulihnya fungsi platelet setelah terapi dobel antiplatelet) Untuk semua pasien, waktu tunggu 3-7 hari rupanya merupakan waktu yang terbaik (minimal 3 hari setelah dihentikannya ticagrelor, 5 hari untuk clopidogrel, dan 7 hari untuk prasugrel, untuk aspirin disarankan untuk dilanjutkan. Pemberian aspirin pertama setelah operasi CABG direkomendasikan diberikan 6-24 jam setelah pembedahan tanpa adanya kejadian perdarahan (Weiss et al, 2008)

2.1.8. *Ischemic Time* pada STEMI

Sekitar 35 tahun yang lalu, Eugene Braunwald menyatakan bahwa IMA adalah proses dinamis dan luaran klinisnya sebagian besar ditentukan oleh ukuran infark. Selanjutnya Braunwald dkk menyimpulkan



bahwa tingkat keparahan dan tingkat cedera iskemik miokard yang diakibatkan oleh oklusi koroner dapat diubah secara radikal yaitu dengan melakukan intervensi yang tepat sampai 3 jam setelah oklusi koroner.

Selanjutnya muncullah dua konsep utama, yakni : pemulihan patensi koroner atau reperfusi memperbaiki survival, dan untuk mendapatkan perbaikan yang maksimal, reperfusi harus dilakukan dalam tenggat waktu yang lebih sempit daripada yang awalnya diusulkan oleh dr. Braunwald.

Hubungan antara waktu tunda terapi fibrinolitik terhadap mortalitas telah ditunjukkan pada Studi *Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries (GUSTO I)*. Dimana pada pasien STEMI, trombolitik dini akan menghasilkan luaran yang lebih baik, dalam hal angka mortalitas inhospital, angka mortalitas 30 hari, kejadian gagal jantung, dan kejadian stroke, terlepas dari agen trombolitik yang dipilih. (Kristin Newby et al,1996)

Giuseppe 2004: Hal tersebut tidak hanya berlaku pada pasien yang diterapi dengan trombolitik, tetapi juga pada pasien yang ditatalaksana dengan PCI. Lebih lanjut, angka kematian 1 tahun diketahui meningkat sebesar 7.5% setiap 30 menit penundaan. Oleh karenanya, *time delay* akan sangat berpengaruh terhadap prognosis pasien-pasien dengan STEMI.

Penjelasan utama untuk temuan di atas adalah bahwa seperti yang ditunjukkan pada model hewan, secara signifikan dipengaruhi oleh durasi oklusi koroner. Oleh karena itu, reperfusi yang dikerjakan terlambat



akan berakibat pada lebih sedikitnya miokard yang dapat diselamatkan serta tingkat kematian yang lebih tinggi.

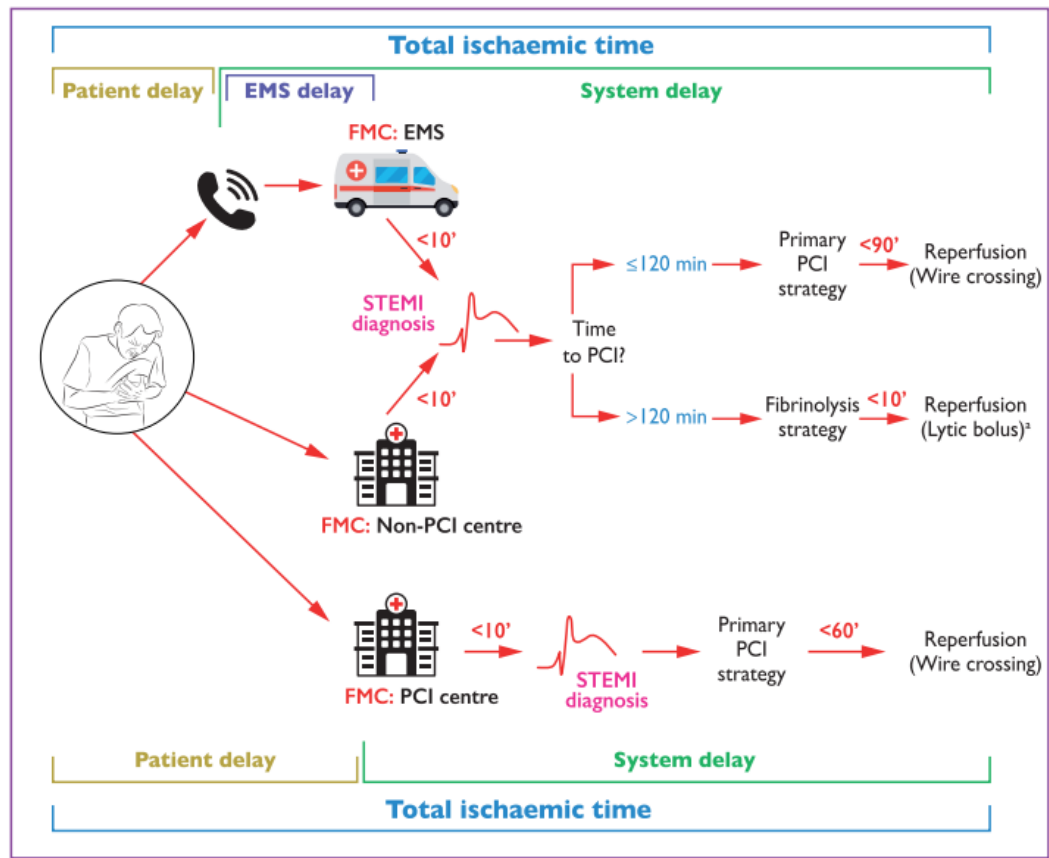
Waktu iskemik yang panjang juga dikaitkan dengan trombus intrakoroner terorganisasi sehingga lebih sulit ditembus dibandingkan dengan yang dilakukan reperfusi awal. Reperfusi yang dilakukan lambat juga dikaitkan dengan TIMI low 3 post prosedur yang lebih rendah dan perfusi miokard yang buruk. Demikian pula sebaliknya, pasien dengan TIMI flow 3 post prosedur (*myocardial blush* 2 dan 3) secara signifikan memiliki waktu iskemik yang lebih pendek. (Stone GW et al, 2001)

Meski PCI dapat menjamin tingkat reperfusi yang lebih tinggi pada pasien dengan presentasi lambat, tetapi tetap tidak dapat mencegah nekrosis miokard yang berhubungan dengan durasi oklusi, terutama pada pasien berisiko tinggi.

Reperfusi awal telah diterima secara luas sebagai tujuan utama dalam tatalaksana pasien dengan STEMI. Oleh sebab itu, untuk mendapatkan luaran yang optimal, perlulah dipikirkan strategi untuk mempersingkat *ischemic time* pada pasien STEMI.

2.1.8.1. *Patient Delay* dan *System Delay*

Gambar dibawah menunjukkan variabel yang membentuk waktu iskemik total, yakni variabel *patient delay*, *Emergency Medical System (EMS) delay*, dan *system delay*.



Gambar 2.4. Variabel yang membentuk *Total Ischaemic Time*

• **Patient Delay**

Pasien dengan STEMI tidak mencari pertolongan medis sampai 1,5 sampai dengan 2 jam setelah onset, dan hal ini dianggap konsisten selama 10 tahun terakhir. Patient delay biasanya lebih panjang pada wanita, orang kulit hitam, dan pasien usia tua. Keterlambatan pasien dalam mencari pertolongan medis mungkin juga karena simptom yang dialami pasien tidak khas dan pasien menganggap bahwa gejala infark miokard harus berupa nyeri dada yang hebat. (Goff DC Jr et al, 1999).



Kurang lebih sepertiga pasien dengan infark miokard mengalami gejala selain nyeri dada. Alasan lain terjadinya keterlambatan menemui layanan kesehatan misalnya

- pemikiran pribadi bahwa gejala akan membaik sendiri,
- gejala dihubungkan dengan penyakit lain,
- ketakutan akan malu jika ternyata gejala yang dialami adalah 'false alarm',
- keengganan merepotkan orang lain kecuali sedang dalam kondisi yang sangat sakit,
- stereotip yang terbentuk tentang siapa yang berisiko terkena serangan jantung, terutama pada kalangan wanita,
- kurangnya pengetahuan tentang pentingnya tindakan cepat, manfaat memanggil EMS dan terapi reperfusi,
- dan usaha dari pasien untuk mengobati diri sendiri.

Untuk menghindari *patient delay*, penyedia layanan kesehatan harus membantu pasien seperti ini dengan membuat rencana antisipasi agar dapat mendiagnosa awal dan segera memberikan respon akan even yang akut. Anggota keluarga, teman dekat juga harus diberikan edukasi agar dapat memberikan respon yang optimal apabila pasien yang bersangkutan menampakkan tanda dan gejala yang mengarah ke suatu STEMI.

- **EMS dan System Delay**

EMS dan rumah sakit juga berpartisipasi dalam perawatan pasien IMA-STE. Tujuan yang hendak dicapai antara lain untuk menurunkan



delay antara *First Medical Contact* (FMC) dan diagnosis STEMI dibawah 10 menit. Diagnosis STEMI merujuk pada waktu pada saat EKG diinterpretasikan, dan sejak saat itu dihitung waktu dari 0 untuk menentukan langkah selanjutnya dalam memilih strategi reperfusi yang tepat.

Tabel 2.5. Definisi berbagai istilah dalam strategi reperfusi

Term	Definition
FMC	The time point when the patient is either initially assessed by a physician, paramedic, nurse or other trained EMS personnel who can obtain and interpret the ECG, and deliver initial interventions (e.g. defibrillation). FMC can be either in the prehospital setting or upon patient arrival at the hospital (e.g. emergency department)
STEMI diagnosis	The time at which the ECG of a patient with ischaemic symptoms is interpreted as presenting ST-segment elevation or equivalent
Primary PCI	Emergent PCI with balloon, stent, or other approved device, performed on the IRA without previous fibrinolytic treatment
Primary PCI strategy	Emergent coronary angiography and PCI of the IRA if indicated
Rescue PCI	Emergent PCI performed as soon as possible in the case of failed fibrinolytic treatment
Routine early PCI strategy after fibrinolysis	Coronary angiography, with PCI of the IRA if indicated, performed between 2 and 24 hours after successful fibrinolysis
Pharmacoinvasive strategy	Fibrinolysis combined with rescue PCI (in case of failed fibrinolysis) or routine early PCI strategy (in case of successful fibrinolysis)

©ESC 2017

ECG = electrocardiogram; EMS = emergency medical system; FMC = first medical contact; IRA = infarct-related artery; PCI = percutaneous coronary intervention; STEMI = ST-segment elevation myocardial infarction.



System delay lebih mudah dimodifikasi dan terukur daripada *patient delay*, dan hal ini merupakan prediktor hasil. Ketika diagnosis STEMI dibuat pada setting pre-hospital, maka aktivasi awal laboratorium kateterisasi tidak hanya akan menekan *treatment delay*, tetapi juga menurunkan angka mortalitas.

Apabila diagnosis STEMI ditegakkan di prehospital dan pasien disiapkan untuk reperfusi dengan PCI, maka seharusnya alur masuk pasien ke unit gawat darurat (UGD) di *bypass* dan pasien langsung diarahkan menuju laboratorium kateterisasi jantung. Dengan mem-*bypass* alur masuk pasien langsung menuju ke laboratorium kateterisasi, akan menghemat waktu 20 menit dalam perhitungan waktu dari *first medical contact* (FMC) ke *wire crossing*.

Pada pasien yang datang ke rumah sakit non PCI, maka *door-in-door-out* (DIDO), yaitu waktu yang dihitung sejak pasien masuk ke rumah sakit sampai dengan pasien masuk ke ambulans untuk transfer ke rumah sakit PCI *centre*, menurut guideline yang baru harus kurang dari 30 menit.

2.1.9. Peran Jejaring Reperfusi pada Tatalaksana STEMI

System delay dihubungkan dengan angka mortalitas dan morbiditas yang lebih tinggi. Walaupun beberapa studi telah menitikberatkan pada penilaian beberapa parameter seperti : *door-to-balloon* (D2B), *door-to-needle*, dan DIDO sehingga memicu usaha-usaha untuk perbaikan, tetapi tetap perlu inisiatif lebih, misalnya dengan menciptakan sistem untuk memangkas *total ischemic time*, penentu utama dari luaran klinis pasien.



Tabel 2.6. Target waktu penting dalam tatalaksana STEMI

Intervals	Time targets
Maximum time from FMC to ECG and diagnosis ^a	≤10 min
Maximum expected delay from STEMI diagnosis to primary PCI (wire crossing) to choose primary PCI strategy over fibrinolysis (if this target time cannot be met, consider fibrinolysis)	≤120 min
Maximum time from STEMI diagnosis to wire crossing in patients presenting at primary PCI hospitals	≤60 min
Maximum time from STEMI diagnosis to wire crossing in transferred patients	≤90 min
Maximum time from STEMI diagnosis to bolus or infusion start of fibrinolysis in patients unable to meet primary PCI target times	≤10 min
Time delay from start of fibrinolysis to evaluation of its efficacy (success or failure)	60–90 min
Time delay from start of fibrinolysis to angiography (if fibrinolysis is successful)	2–24 hours

©ESC 2017

Sebelum tahun 2004, isu berkembang di Amerika Serikat bahwa primary PCI adalah pilihan terbaik untuk reperfusi, dan sebagai konsekuensinya, terapi fibrinolitik mulai ditinggalkan. Selanjutnya, seiring dikeluarkannya Guideline ACC/AHA mengenai tatalaksana STEMI tahun 2004, maka paradigma berubah. Disepakati bahwa reperfusi yang tepat waktu lebih dipilih daripada jenis reperfusi.

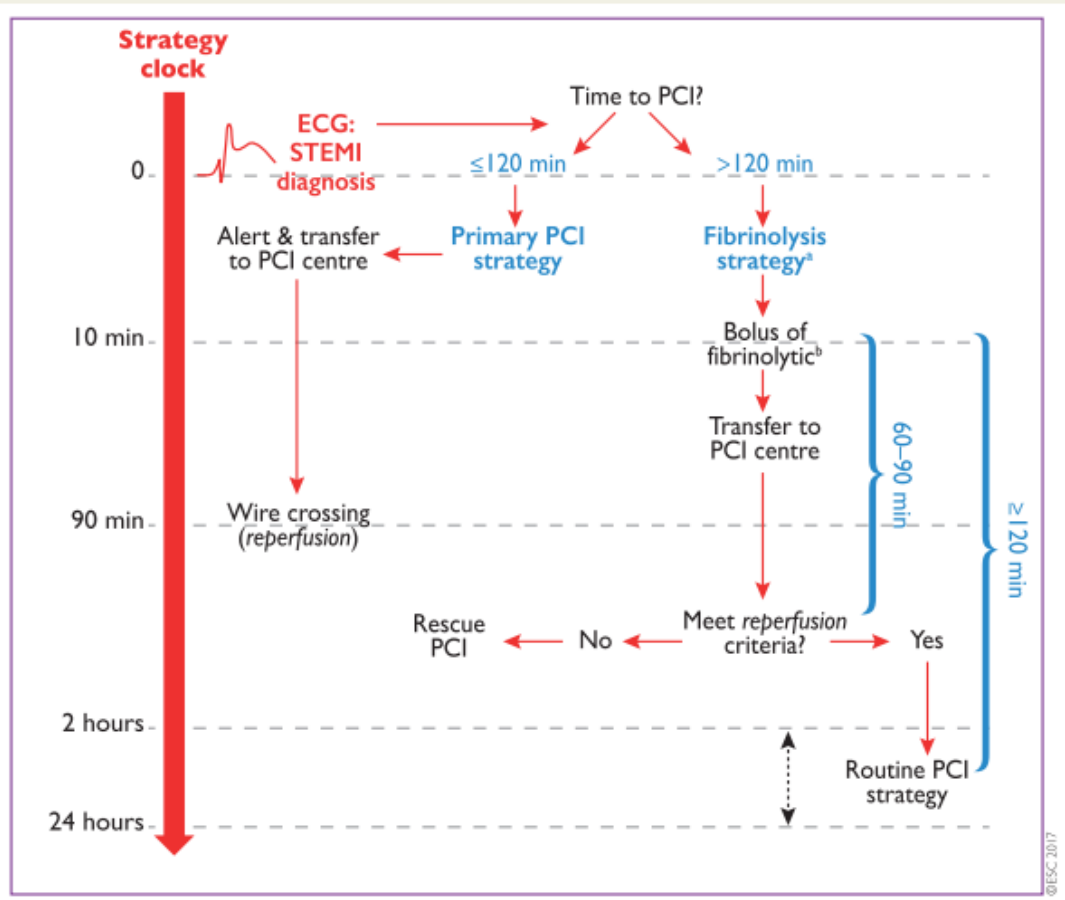
Di Amerika Serikat, dengan latar belakang hanya sebagian kecil rumah sakit yang mampu melakukan primary PCI, maka American College of Cardiology menciptakan D2B Alliance untuk memangkas waktu door-to-device pada tahun 2006. Lebih spesifik, pembentukan D2B



Alliance ini bertujuan untuk mencapai D2B kurang dari 90 menit pada minimal 75% kasus STEMI yang datang langsung ke rumah sakit tersebut. Hasilnya, rumah sakit yang bergabung dengan program D2B Alliance ini secara signifikan memiliki angka keberhasilan mencapai D2B kurang dari 90 menit dibandingkan dengan rumah sakit yang tidak bergabung dengan program. Sejalan dengan tujuan memperbaiki respon layanan kesehatan terhadap kasus-kasus STEMI, pada tahun 2007 AHA menerbitkan *Mission : Lifeline*. Suatu sistem jejaring reperfusi yang berlaku di seluruh Amerika Serikat.

2.1.9.1. Pemilihan Strategi Reperfusi

Adanya EMS juga memudahkan pemilihan strategi reperfusi. Primary PCI adalah strategi reperfusi yang dianggap lebih baik pada pasien STEMI onset kurang dari 12 jam, apabila hal tersebut dapat dikerjakan segera dalam waktu 120 menit oleh tim yang berpengalaman. Data terbaru menyatakan bahwa primary PCI dikerjakan lebih cepat dan menghasilkan mortalitas yang lebih rendah pada centre dengan high volume of PCI procedure. Randomized clinical trial yang dilakukan di centre-centre berpengalaman menyatakan bahawa jika delay nya sama, maka primary PCI lebih superior dibandingkan fibrinolitik dalam hal menurunkan mortalitas, reinfark, dan stroke. Namun demikian, pada beberapa kasus, primary PCI tidak dapat segera dilakukan, sedangkan fibrinolitik tersedia untuk segera diberikan. Dalam hal ini, strategi reperfusi berubah menjadi terapi fibrinolitik lebih dipilih.



Gambar 2.5. Target waktu maksimal menurut pilihan strategi reperfusi yang datang ke EMS atau centre non PCI

Untuk mempersingkat waktu iskemik, fibrinolitik harus dikerjakan pada setting pre-hospital jika memungkinkan. Pasien harus ditransfer menuju fasilitas centre PCI sesegera mungkin setelah terapi fibrinolitik. Apabila terapi fibrinolitik gagal (misalnya resolusi segmen ST kurang dari 50% pada 60-90 menit setelah fibrinolitik), maka seharusnya ditindaklanjuti dengan rescue PCI. Rescue pci juga menjadi indikasi apabila didapatkan hemodinamik tidak stabil atau terdapat gangguan aritmia maligna, gejala iskemia, ataupun nyeri dada menetap. Apabila fibrinolitik sukses, early PCI rutin menjadi indikasi (dalam waktu 2-24 jam setelah fibrinolitik)

Tabel 2.7. Rekomendasi strategi reperfusi

Recommendation	Class ^a	Level ^b		
Reperfusion therapy is indicated in all patients with symptoms of ischaemia of ≤ 12 h duration and persistent ST-segment elevation. ^{119,138}	I	A	Early angiography (within 24 h) is recommended if symptoms are completely relieved and ST-segment elevation is completely normalized spontaneously or after nitroglycerin administration (provided there is no recurrence of symptoms or ST-segment elevation).	I C
A primary PCI strategy is recommended over fibrinolysis within indicated timeframes. ^{114,116,139,140}	I	A	In patients with time from symptom onset >12 h, a primary PCI strategy is indicated in the presence of ongoing symptoms suggestive of ischaemia, haemodynamic instability, or life-threatening arrhythmias. ¹⁴¹	I C
If timely primary PCI cannot be performed after STEMI diagnosis, fibrinolytic therapy is recommended within 12 h of symptom onset in patients without contraindications. ^{107,120,122}	I	A	A routine primary PCI strategy should be considered in patients presenting late (12–48 h) after symptom onset. ^{133,134,142}	IIa B
In the absence of ST-segment elevation, a primary PCI strategy is indicated in patients with suspected ongoing ischaemic symptoms suggestive of MI and at least one of the following criteria present: <ul style="list-style-type: none"> - haemodynamic instability or cardiogenic shock - recurrent or ongoing chest pain refractory to medical treatment - life-threatening arrhythmias or cardiac arrest - mechanical complications of MI - acute heart failure - recurrent dynamic ST-segment or T-wave changes, particularly with intermittent ST-segment elevation. 	I	C	In asymptomatic patients, routine PCI of an occluded IRA >48 h after onset of STEMI is not indicated. ^{135,137}	III A

2.1.9.2. Prinsip Umum Jejaring Reperfusi STEMI

Jejaring reperfusi harus dibangun berdasarkan evidens dan guideline untuk meningkatkan kecepatan transfer pasien-pasien yang memerlukan reperfusi. Suatu jejaring harus memperhatikan juga kondisi lokal, mudah diikuti, mendapatkan persetujuan dari semua pihak dan



termasuk pula data surveilans yang kontinu dan umpan balik terkait dengan perbaikan kualitas.

Komponen penting dari jejaring termasuk

- Adanya nomor telepon darurat tunggal untuk masuk ke dalam sistem gawat darurat,
- Tersedia kendaraan ambulans atau helikopter, tergantung pada situasi geografis masing-masing daerah dan dilengkapi dengan EKG 12 lead dan mesin defibrilator.
- Dilengkapi dengan sistem untuk merekam dan menginterpretasi EKG prehospital agar dapat segera menegakkan diagnosa STEMI,
- Nomor telpon tunggal untuk mengaktifkan laboratorium kateterisasi jantung pada saat diagnosis STEMI telah ditegakkan.
- Ambulans dilengkapi dengan staff dokter dan paramedis yang terlatih untuk Basic Life Support (BLS) atau Advanced Life Support (ALS),
- Inisiasi terapi fibrinolitik pre-hospital pada setting jarak yang jauh atau diperkirakan akan terjadi delay.
- Persyaratan lebih lanjut adalah adanya definisi yang jelas akan kemampuan masing-masing rumah sakit dan protokol perawatan standar untuk keadaan darurat layanan medis, Emergency Medical Service (EMS), untuk rumah sakit tanpa kemampuan PCI termasuk protokol untuk mentransfer pasien, dan untuk pusat PCI.



Jejaring seharusnya dipimpin oleh kardiolog yang berpengalaman dan setiap pusat PCI harusnya mempunyai perawat atau paramedis yang menjadi koordinator sistem. Keterlibatan aktif otoritas kesehatan akan membantu mengatasi hambatan keuangan, memfasilitasi infrastruktur organisasi dan pengumpulan data serta perubahan undang-undang bila diperlukan. Pengumpulan data yang terstandar dan umpan balik juga merupakan elemen yang penting. Selain itu, strategi kampanye informasi publik yang konsisten, pendidikan dokter darurat dan paramedis, dan pertemuan rutin para pihak yang terlibat mendiskusikan kinerja dan untuk memperbaiki hasil adalah kunci agar suatu jejaring berfungsi baik.

Tabel 2.8. Komponen Penting Dalam Jejaring Reperfusi

Table 1 Essential for ST-elevation myocardial infarction systems of care

Single telephone emergency number
Ambulances (vehicles, helicopters, planes), equipped with 12-lead ECGs and defibrillators, and staffed with physicians or well-trained paramedics, capable of basic and advanced life support
Occasionally automatic ECG interpretation or ECG telemetry
Direct telephone access to the cath lab
Protocols for standardized care (diagnosis, therapy, and transfer)
Cardiologist or intensive care specialist as a network leader
Involvement of healthcare authorities
Public information campaigns
Regular meetings of involved parties
Prospective registry

2.1.9.3. Sistem Jejaring Reperfusi di Berbagai Negara

- *Australian acute coronary syndromes capability framework*

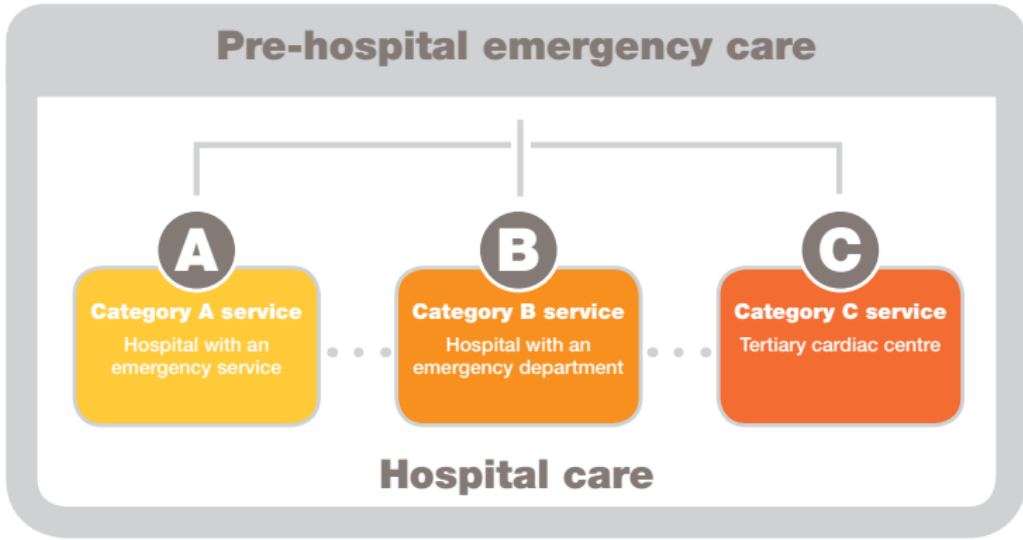


National Heart Foundation of Australia dengan memandang tingginya angka kesakitan dan kematian akibat sindroma koroner akut (SKA) di Australia, membuat suatu *Australian Acute Coronary Syndrome Framework*, yakni suatu sistem, termasuk di dalamnya sistem jejaring yang disetujui bersama di Australia untuk menatalaksana pasien dengan sindroma koroner akut.

Framework ini bertujuan untuk menyediakan suatu rekomendasi layanan klinis bagi pasien dengan sindroma koroner akut, termasuk juga di dalamnya penggunaan ambulans dan layanan penjemputan pasien. Dan dengan demikian pembentukan *framework* ini oleh karena *Natitonal Heart Foundation of Australia* telah mengenali besarnya peran dibentuknya *Framework* ini dalam menyediakan perawatan untuk pasien SKA secara tepat waktu.

Rekomendasi yang dihasilkan oleh *Framework* dihasilkan dari konsultasi ekstensif dengan tenaga kesehatan profesional, pembuat kebijakan, badan profesional, dan konsumen.

Empat tingkat layanan kesehatan diperkenalkan oleh *framework* ini, yakni :



Gambar 2.6. Kategori layanan kesehatan menurut Framework.

Tabel 2.9. Standar Layanan Kesehatan menurut Frameworks

Quality statement (QS)	Pre-hospital emergency care	Category A service	Category B service	Category C service
<p>QS 1 – Immediate management A patient presenting with acute chest pain or other symptoms suggestive of ACS receives care guided by a documented chest pain assessment pathway.</p>	✓	✓	✓	✓
<p>QS 2 – Early assessment A patient with acute chest pain or other symptoms suggestive of ACS receives a 12-lead electrocardiogram (ECG) and the results are analysed by a clinician experienced in interpreting an ECG within 10 minutes of the <i>first emergency clinical contact</i>.</p>	✓	✓	✓	✓
<p>QS 3 – Timely reperfusion A patient with an acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI), for whom emergency reperfusion is clinically appropriate, is offered timely percutaneous coronary intervention (PCI) or fibrinolysis in accordance with the time frames recommended in the current National Heart Foundation of Australia/Cardiac Society of Australia and New Zealand <i>Guidelines for the management of acute coronary syndromes</i>. In general, primary PCI is recommended if the time from first medical contact to balloon inflation is anticipated to be less than 90 minutes, otherwise the patient is offered fibrinolysis.</p>	✓	✓	✓	✓
<p>QS 4 – Risk stratification A patient with a non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (NSTEMACS) is managed based on a documented, evidence-based assessment of their risk of an adverse event.</p>			✓	✓



<p>QS 5 – Coronary angiography The role of coronary angiography, with a view to timely and appropriate coronary revascularisation, is discussed with a patient with a NSTEMACS who is assessed to be at intermediate or high risk of an adverse cardiac event.</p>			✓	✓
<p>QS 6 – Individualised care plan Before a patient with ACS leaves the hospital, they are involved in the development of an individualised care plan. This plan identifies the lifestyle modifications and medicines needed to manage their risk factors, addresses their psychosocial needs and includes a referral to an appropriate cardiac rehabilitation or another secondary prevention program. This plan is provided to the patient and their general practitioner or ongoing clinical provider within 48 hours of discharge.</p>		✓	✓	✓

Deskripsi kapabilitas masing-masing layanan kesehatan :

• Pre-Hospital Emergency Care

Peran kunci Pre-hospital EmergencyCare :

- Identifikasi pasien yang kemungkinan menderita SKA
- Aktivasi pathway reperfusi pada pasien STEMI
- Aktivasi transfer yang aman dan tepat waktu untuk pasien STEMI atau NSTEMACSmenggunakan ambulans

Prehospital Care juga harus mampu menatalaksana hal-hal sebagai berikut :

- Memberikan trombolisis pada pasien STEMI dimana akses untuk reperfusi dengan PCI dalam rentang waktu yang ditentukan oleh *guideline* tidak dapat tercapai. Hal ini mencakup tatalaksana selanjutnya, yakni:
 - Transfer ke Rumah Sakit Kategori C yang mampu mengerjakan angiografi dalam 24 jam.



- Eskalasi transfer ke Rumah Sakit kategori C setelah reperfusi trombolitik dinilai tidak berhasil.

- Transfer pasien STEMI ke Rumah Sakit Tipe C apabila reperfusi menggunakan IKP dapat tercapai dalam rentang waktu yang ditentukan oleh *guideline*.

• Rumah Sakit Kategori A

Peran Kunci Rumah Sakit Kategori A :

- Identifikasi pasien yang kemungkinan mengalami SKA
- Memulai pengelolaan segera dan melakukan diagnosis awal
- Aktivasi pathway reperfusi pada pasien STEMI
- Melakukan transfer yang aman dan tepat waktu untuk pasien dengan IMA-STE atau dugaan NSTEMI/ACS
- Memastikan pasien memiliki rencana perawatan individual saat ditransfer kembali ke layanan ini.

Rumah Sakit Tipe A juga harus mampu menatalaksana hal-hal sebagai berikut :

- Memberikan trombolisis pada pasien STEMI dimana akses untuk reperfusi dengan PCI dalam rentang waktu yang ditentukan oleh *guideline* tidak dapat tercapai. Hal ini mencakup tatalaksana selanjutnya, yakni :
 - Transfer ke Rumah Sakit Kategori C yang mampu mengerjakan angiografi dalam 24 jam
 - Eskalasi transfer ke Rumah Sakit kategori C setelah reperfusi trombolitik dinilai tidak berhasil.



- Transfer pasien STEMI ke Rumah Sakit Tipe C apabila reperfusi menggunakan PCI dapat tercapai dalam rentang waktu yang ditentukan oleh *guideline*.

- Transfer pasien dengan NSTEMACS ke Rumah Sakit Kategori B atau C

- Memastikan pasien yang dirujuk balik dari rumah sakit dengan kategori yang lebih tinggi memiliki rencana tatalaksana individual yang jelas, termasuk dan pasien menjalani rehabilitasi jantung.

Untuk dapat disebut sebagai Rumah Sakit Tipe A, maka RS tersebut harus memiliki:

- Tenaga dokter yang standby dan dapat segera mencapai rumah sakit dalam kurun waktu 20 menit selama 24 jam.
- Tenaga dokter yang tersertifikasi Advanced Life Support (ALS)
- Ners yang tersertifikasi ALS
- Ners yang terlatih untuk memberikan terapi trombolisis pre-hospital termasuk memberikan terapi antiplatelet dan antikoagulan
- Layanan radiologi, farmasi, dan patologi tersedia 24 jam

- Rumah Sakit Kategori B

Peran Kunci Rumah Sakit Kategori B adalah sama dengan RS kategori A, dengan tambahan : mampu mendiskusikan manfaat dan risiko angiografi koroner pada pasien dengan NSTEMACS yang dinilai sebagai risiko sedang atau tinggi akan terjadinya *adverse cardiac event* setelah dilakukan pembahasan dengan seorang kardiolog.



Untuk dapat disebut sebagai Rumah Sakit Kategori B, maka RS tersebut harus memiliki:

- Tenaga dokter yang terlatih menangani kegawatdaruratan dan standby di rumah sakit selama 24 jam.

- Mempunyai akses ke Kardiolog.

- Perawat yang tersertifikasi ALS dan mampu menangani kedaruratan atau *critical care* selama 24 jam.

- Akses ke staf perawat yang telah diakui dalam perawatan jantung akut atau kualifikasi pasca sarjana yang mengkhususkan diri dalam perawatan darurat, misalnya stratifikasi resiko, interpretasi EKG, dan lain-lain.

- Layanan radiologi, farmasi, patologi tersedia 24 jam

- Terdapat laboratorium kateterisasi jantung dan intensive care unit.

- Rumah Sakit Kategori C

Peran Kunci Rumah Sakit Kategori C adalah sama dengan RS kategori B, dengan tambahan : memberikan layanan jantung intervensi dan memastikan akses yang tepat waktu untuk operasi jantung darurat.

Rumah Sakit Kategori C juga harus dapat melakukan hal-hal sebagai berikut:

- Mengerjakan angiografi koroner dalam kurun waktu yang telah ditentukan dalam *guideline*

- Mengerjakan rescue PCI dalam kurun waktu yang telah ditentukan *guideline*



- Menyediakan operasi jantung segera dan ruang perawatan post operatif.

Syarat Rumah Sakit Kategori C, diantaranya :

- Memiliki laboratorium kateterisasi jantung
- Dilengkapi dengan kardiolog interventionist yang on call 24 jam sehari
- Cardiology trainee
- Radiografer standby 24 jam
- Teknisi kardiak
- Perawat konsultan kardiologi yang memiliki kualifikasi *post graduate* critical care yang mendalami coronary care atau kardiologi intervensi.

- Amerika Utara

Luas dan keberagaman geografis Amerika Serikat dan Kanada yang besar membuat sistem jejaring di negara tersebut sama dalam hal tujuan terapi, tetapi berbeda cara dalam mencapainya. Di kota besar dengan laboratorium kateterisasi yang melimpah, maka sistem yang optimal adalah mentransfer pasien ke centre PCI terdekat. Pada setting ini, kemungkinan *barrier* tercipta dari persaingan antar rumah sakit.

Allamothu dkk telah menunjukkan bahwa meskipun ada kendala logistik berkaitan dengan jarak, 79% individu di AS berada dalam jarak 60 menit waktu mengemudi ke rumah sakit yang mampu PCI dan di antara pasien yang dirawat di fasilitas non PCI, 34% nya berada dalam jarak 30 menit waktu mengemudi ke fasilitas yang PCI capable . Hal ini berarti bahwa meskipun ada kendala geografis yang hebat, mayoritas pasien di AS seharusnya dapat diterapi dengan primary PCI dan di



dalam batas waktu yang ditentukan *guideline*. Oleh karena itu, fokusnya adalah pada logistik transportasi cepat dan pengambilan keputusan dan fokus terbaru adalah pada waktu *door in to door out* (DIDO).

Hal lain yang berkontribusi pada penundaan transfer pasien yakni transportasi dari rumah sakit pertama ke rumah sakit dengan fasilitas laboratorium kateter (transfer antara rumah sakit). Fokus pada DIDO juga menempatkan beban tanggung jawab baik pada pusat kesehatan yang merujuk, demikian pula pada pusat rujukan. Meskipun banyak usaha telah dikeluarkan, data dari registri terbaru menunjukkan kegagalan untuk dilakukan PCI tepat waktu pada mayoritas pasien yang tidak langsung datang ke pusat rujukan.

Di wilayah tertentu di Amerika Utara, mis. bagian dari Mid-West, Rocky Mountain States, North Carolina, dan sebagian besar Kanada, jarangya laboratorium kateterisasi, dan jarak yang jauh mencakup daerah pedesaan di samping urgensi cuaca buruk telah mengarahkan berbagai protokol untuk mengikuti strategi *pharmaco-invasive* dengan beberapa subset pasien yang menerima terapi fibrinolitik sebelum di transfer untuk *rescue PCI* atau angiografi rutin. Pendekatan ini didorong oleh kesadaran bahwa di pada pasien yang datang awal dan menghadapi kemungkinan penundaan transpor, maka waktu inisiasi terapi reperfusi sangat penting dan penundaan untuk PPCI dapat berdampak pada luaran yang lebih buruk.

- Amerika Serikat



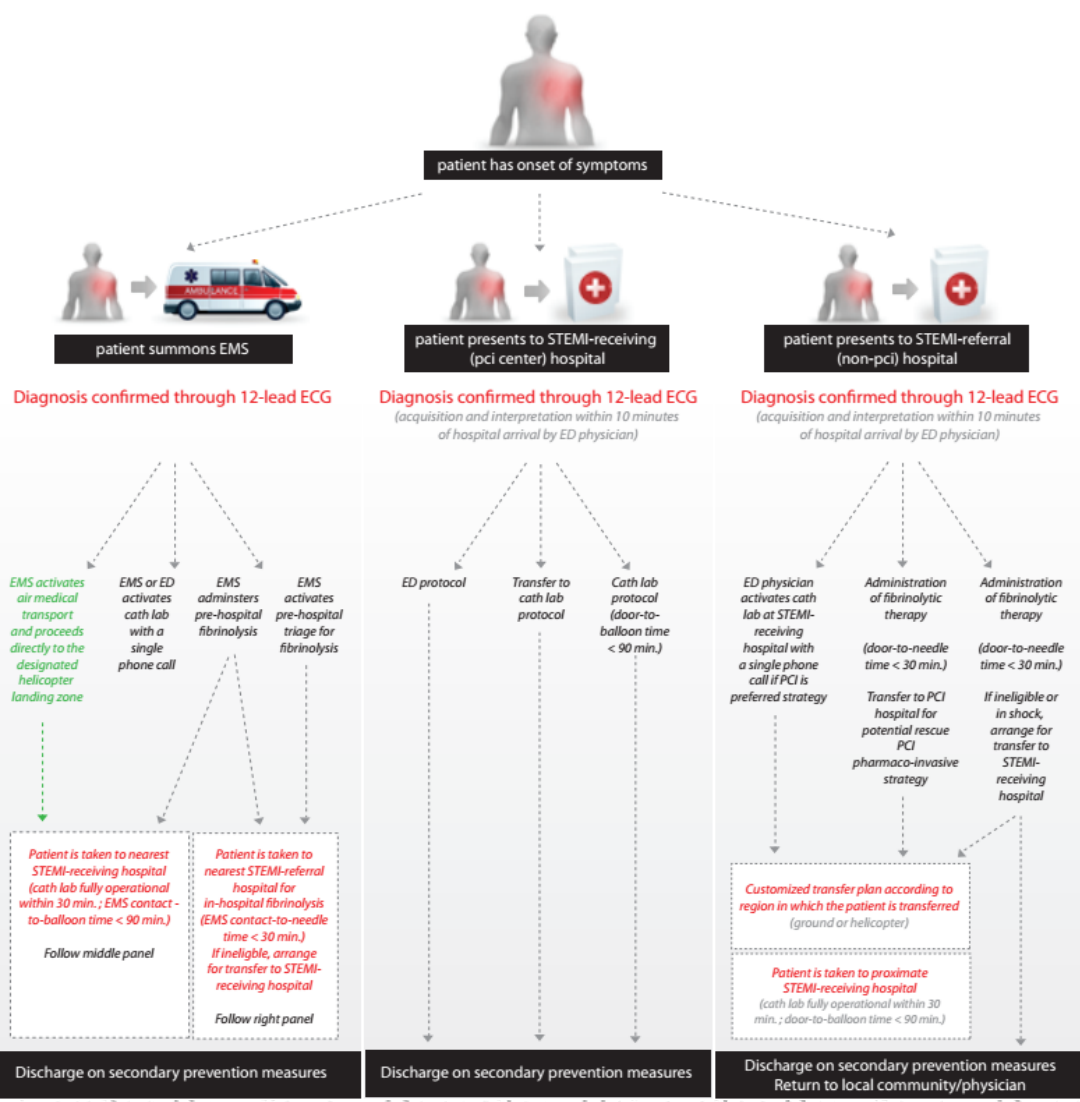
American Heart Association (AHA) memulai ide akan pembentukan Mission : Lifeline pada tahun 2007. Hal ini dilatarbelakangi akan adanya kesenjangan dan masalah-masalah dalam tatalaksana pasien dengan STEMI. Mission : Lifeline akhirnya diluncurkan sebagai sistem pengembangan akan diagnosis dan tatalaksana STEMI. Mission : Lifeline adalah sistem perawatan terpadu dan terkoordinasi yang menjadikan responden pertama, rumah sakit dan penyedia layanan kesehatan lainnya ke dalam tim dengan menggunakan guideline dan praktik terbaik untuk menatalaksana pasien yang menderita sindrom koroner akut.

Dalam Mission : Lifeline, layanan kesehatan dibagi menjadi 3, yakni : EMS, referring hospital (non-PCI), dan receiving hospital (centre PCI) yang tergabung dalam sistem layanan yang terkoordinasi. Mission : Lifeline membantu dengan memberikan *feedback* supaya layanan kesehatan yang tergabung di dalamnya memahami sistem penanganan pasien. Mission : Lifeline juga mengukur performa masing-masing layanan kesehatan yang tergabung di dalamnya.

Suatu studi yang menganalisis performa layanan kesehatan yang tergabung dalam program Mission : Lifeline mendapatkan bahwa parameter-parameter yuntuk mengukur performa telah tercapai dengan baik. Termasuk di dalamnya aktivasi laboratorium kateterisasi jantung dengan sambungan telepon: aktivasi laboratorium kateterisasi dari UGD tanpa melalui konsultasi kepada kardiolog, partisipasi dalam mengisi data registri, dan penerimaan pasien di rumah sakit centre PCI tanpa melihat ketersediaan bed rumah sakit. (Jollis et al, 2012)

MISSION: Lifeline

Mission: Lifeline STEMI Protocol (Accounts for Urban and Rural Communities)



Gambar 2.7. Protokol Mission Lifeline

• Kanada

Kanada juga menghadapi tantangan yang mirip dengan Amerika Serikat dalam hal luas negara dan distribusi penduduk di daerah perkotaan dan di desa, serta cuaca buruk. Sampai saat ini belum ada



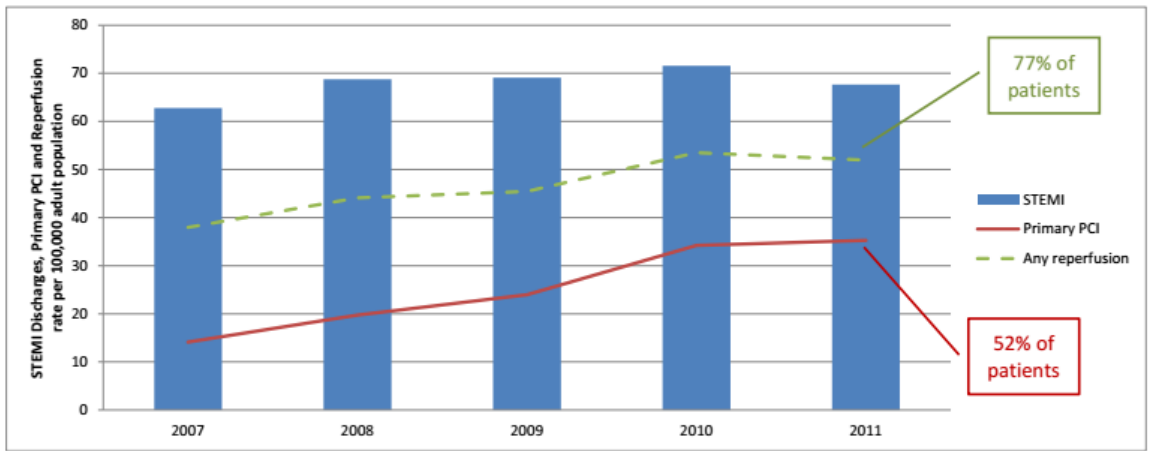
sistem jejaring yang bersifat nasional. Jejaring reperfusi pasien STEMI di Kanada bersifat regional.

Di Kanada dibentuk CCN (Cardiac Care Network) yang dimulai di Toronto sejak tahun 2004. Dalam tahun-tahun berikutnya CCN mengeluarkan laporan-laporan terkait kendala tatalaksana pasien STEMI, membentuk kelompok kerja untuk menciptakan registri pasien STEMI di seluruh provinsi, mengeluarkan dokumen berisi pedoman tatalaksana dan langkah yang harus dikerjakan untuk menciptakan program primary PCI regional, dan membentuk kelompok kerja multidisiplin. Toronto memiliki 16 rumah sakit yang mampu melakukan pelayanan PCI, 11 di antaranya diperlengkapi dengan on-site surgery, sedangkan 5 lainnya adalah *stand-alone centre*.

Dalam *Recommendation for Best Practice STEMI 2012*, CCN mengatur layanan kesehatan layaknya *Mission : Lifeline* yakni prehospital, referring hospital, dan receiving hospital. Kriteria yang membagi layanan kesehatan tersebut juga hampir sama dengan yang dikeluarkan oleh *Mission : Lifeline*. Sejalan dengan pedoman tatalaksana dan kelompok kerja yang telah dibentuk CCN, jumlah pasien STEMI yang dilakukan reperfusi dari tahun ke tahun pun semakin meningkat. Pada tahun 2011, jumlah pasien IMA-STE yang dilakukan reperfusi sebesar 77%, dengan 52% di antaranya dilakukan Primary PCI



Figure 5: Number of STEMI and Number Reperused per 100,000 adult population, Ontario, 2007-2011



Source: STEMI rates: Canadian Institute for Health Information (CIHI) Discharge Abstract Database (DAD)
Procedure rates: Wait Time Information System (WTIS) off-listing

Gambar 2.8 Jumlah pasien STEMI yang direperusi dari tahun ke tahun di Ontario, Kanada

- Eropa

Walaupun hampir semua jejaring reperusi STEMI mengikuti kerangka dari *guideline* ESC, yang menganjurkan kerja sama yang erat antara prehospital dan pusat rujukan tersier dengan fasilitas laboratorium kateterisasi jantung, tetapi tetap didapatkan ketidakseragaman antara jejaring yang diterapkan nasional dan regional. Sebagai contoh, jejaring VIENNA STEMI bekerja berdasarkan sistem rotasi antar beberapa pusat rujukan tersier. Sehingga pada saat jam kerja, semua pusat rujukan tersier aktif melayani. Sedangkan, pada saat jam jaga, hanya dua pusat rujukan tersier yang aktif melayani pasien. Keuntungan dengan sistem ini yakni dapat dipastikan hanya kardiolog intervensi yang berjaga pada saat jam jaga (pukul 15.00 sampai dengan pukul 07.00). Di Wina, fibrinolitik pre-hospital rutin dilakukan sebagai bagian dari strategi reperusi pada kasus pasien yang memerlukan waktu transfer menuju pusat rujukan tersier memerlukan waktu lebih dari 90 menit.



Di daerah lain, dimana waktu yang diperlukan untuk transfer pasien dari area rural menuju pusat rujukan hanya memerlukan waktu yang singkat (misalnya di Munich), atau di daerah dimana laboratorium kateterisasi jantung telah tersebar di seluruh negeri (misalnya di Denmark, Belanda, Jerman, Polandia, dan Republik Ceko) penggunaan terapi fibrinolitik sebagai terapi reperfusi secara tidak langsung menjadi semakin jarang dilakukan.

Sebaliknya, di Prancis, fibrinolitik pre-hospital masih sering dikerjakan melalui sistem SAMU (*Services d'Aide Médicale Urgente*) dan menjadi strategi penting reperfusi di tengah sudah banyaknya pusat rujukan tersier di seluruh negeri. Sejak 1995, studi kohort mengenai pasien yang dirawat di rumah sakit untuk STEMI telah diikuti melalui Program FAST-MI untuk mengetahui apakah pengelolaan pasien yang menderita STEMI berbeda pada setiap daerah. Registri ini meliputi sekitar 60 institusi yang ada di Prancis dan termasuk di dalamnya program SAMU (sebagai pusat pengiriman medis dan unit perawatan intensif yang dilengkapi dengan staff dokter). Tujuan khusus dari FAST 2010 adalah untuk menilai korelasi antara strategi manajemen jejaring dan luaran inhospital dan untuk mendokumentasikan luaran klinis jangka panjang (sampai 10 tahun) pasien-pasien IMA-STE.

Pada akhir tahun 2010, waktu rata-rata dari onset sampai dengan panggilan telpon pertama adalah 74 menit. Tujuh puluh tiga persen pasien ditranspor melalui SAMU. Waktu rata-rata yang diperlukan terhitung sejak perekaman EKG sampai dilakukannya primary PCI yakni 100 menit. Sedangkan waktu rata-rata dari perekaman EKG sampai



pemberian fibrinolisis adalah 22 menit. Selama 15 tahun periode program FAST-MI, mortalitas 30 hari turun dari 13,7 menjadi 4,4%. Pada periode yang sama terapi reperfusi meningkat dari 49,4 menjadi 74,7%. Proporsi pasien yang lebih muda meningkat terutama pada wanita di bawah usia 60 tahun. (Cottin et al, 2012)

Di Norwegia dimana jarak transfer antar rumah sakit pada umumnya jauh, atau di negara Eropa lainnya dimana kemungkinan menyediakan primary PCI untuk pasien di daerah rural tidak dapat optimal (misalnya di Austria, Hungaria, Slovakia, Spanyol, Swedia, dan Inggris), terapi fibrinolisis pre-hospital masih dipakai sebagai strategi reperfusi pilihan. Di negara-negara tersebut di atas, mortalitas jangka pendek dan jangka panjang dari pasien STEMI telah turun drastis dengan implementasi strategi primary PCI rutin sebagai bagian dari jaringan regional walaupun masih banyak pasien yang memiliki waktu reperfusi jauh melampaui waktu ideal. Implementasi primary PCI rutin ini menjadi sangat penting bagi pasien yang datang dengan resiko tinggi karena pada kelompok ini, pengurangan *total ischemic time* sangat bermakna.

2.1.10. Major Adverse Cardiac Event

Definisi mengenai *cardiac event* seringkali bervariasi dan tergantung dari masing-masing studi. Beberapa peneliti menyamakannya dengan *coronary event* yang mengacu pada kejadian yang tidak diinginkan yang disebabkan oleh perjalanan penyakit yang mengenai arteri koroner. Hal ini dapat mencakup *event* serius seperti kematian yang berkaitan dengan penyakit arteri koroner dan infark miokard non fatal,



menurunkan mortalitas dibandingkan dengan terapi medikamentosa (Hochman et al, 1999). Maka, semua pasien infark miokard dengan syok harus dilakukan revaskularisasi sesegera mungkin. Studi lain menyatakan bahwa primary PCI menurunkan angka mortalitas inhospital dari 46,7% menjadi 17,2% jika dibandingkan dengan terapi medikamentosa yang mengindikasikan revaskularisasi awal secara signifikan memperbaiki angka survival jangka pendek (Lim et al, 2004).

Peneliti yang lain melaporkan bahwa peningkatan kadar C-reactive protein (CRP) berkorelasi dengan prognosis yang buruk pada pasien dengan infark miokard bahkan setelah pasien tersebut menjalani terapi revaskularisasi dengan primary maupun rescue PCI (Ridker et al, 2003).

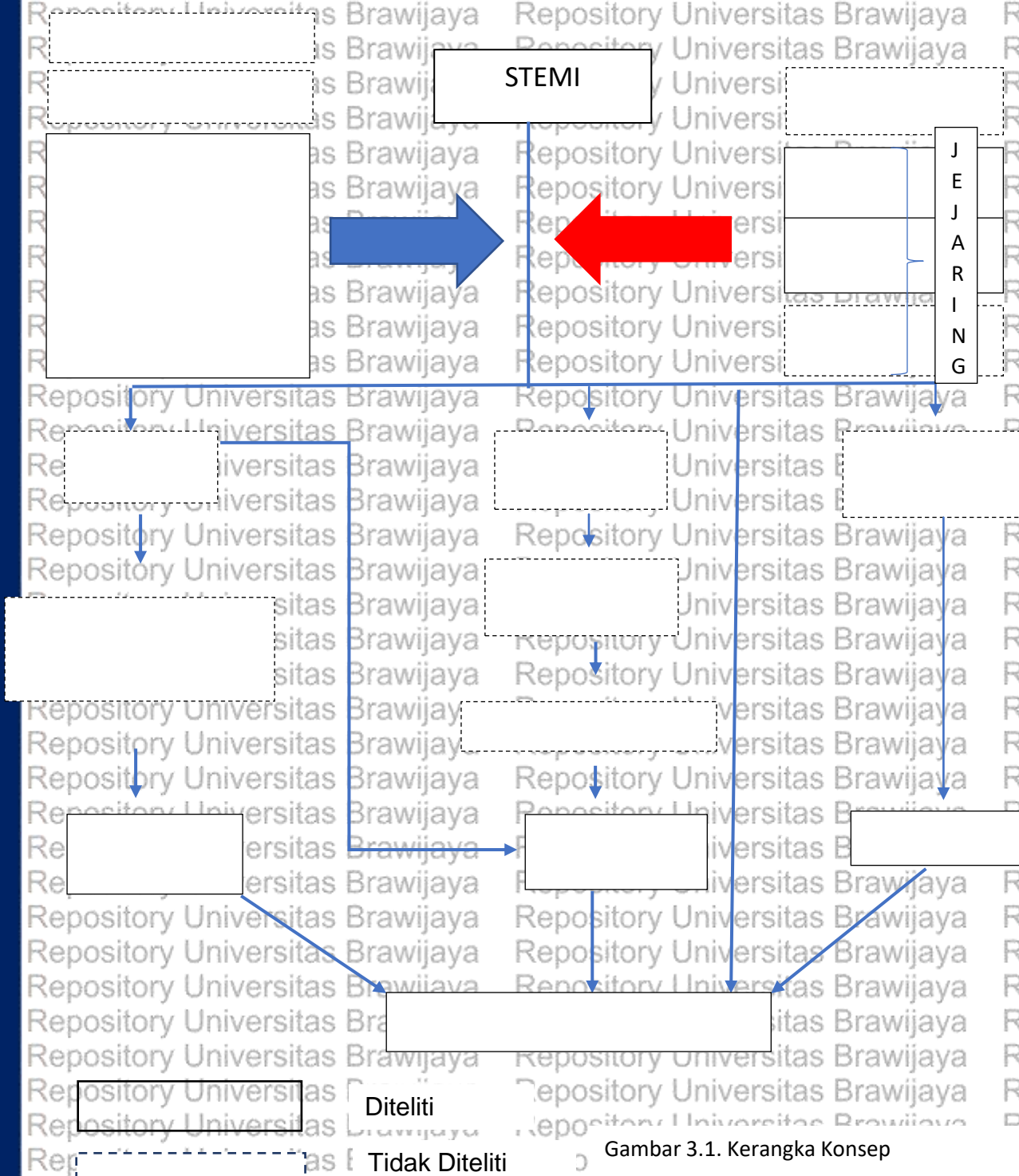
Selanjutnya, angka kematian pada pasien yang menjalani revaskularisasi setidaknya bergantung kepada *door-to-needle* dan *door-to-balloon time*, derajat TIMI flow setelah prosedur, dan apakah lesi melibatkan 2 vessel atau lebih, atau melibatkan left main coronary artery (LMCA) (Edep et al, 2000).



BAB III

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1. Kerangka Teori



Gambar 3.1. Kerangka Konsep

Berbagai faktor mempengaruhi derajat keparahan dari STEMI. Hal yang memperberat derajat keparahan STEMI diantaranya; adanya Diabetes Mellitus, lokasi infark di anterior, perokok, hipertensi, jenis kelamin perempuan, dislipidemia,



dan obesitas. Sedangkan lamanya waktu iskemik diketahui sebagai hal yang jika dapat ditekan sependek mungkin, merupakan prediktor outcome yang baik.

Diabetes Mellitus telah diketahui meningkatkan angka kematian intrahospital, begitu pula angka kematian 1 tahun setelah infark miokard pada infark serangan pertama (MONICA Study, 2000). Hal ini dikarenakan pasien dengan Diabetes Mellitus lebih sering datang dengan lesi yang multivesel, lesi yang melibatkan Left Main, ukuran pembuluh darah koroner lebih kecil, lesi difus, dan pembuluh darah kolateral tidak terbentuk.

Demikian pula subanalisa ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) study menyatakan bahwa perokok dikenali sebagai prediktor peningkatan mortalitas baik inhospital maupun 1 tahun pasca infark pada pasien dengan NSTEMACS. Evaluasi koroangiografi pada pasien-pasien yang merokok menunjukkan bahwa lesi koroner pada subyek penelitian tersebut menunjukkan kompleksitas yang secara bermakna lebih berat bila dibandingkan dengan pasien yang tidak merokok (Robertson et al, 2014).

Disfungsi endotel dipercaya sebagai mekanisme utama yang berperan dalam menyebabkan kompleksitas lesi koroner pasien yang merokok.

STEMI anterior juga telah secara umum diterima sebagai prediktor kematian 30 hari yang buruk dibandingkan dengan non anterior. Total oklusi di proksimal LAD memprediksi angka kematian 30 hari dan angka kematian 1 tahun 3-4x lebih sering daripada oklusi di lokasi yang lain. Hal ini berhubungan dengan infarct size yang relatif lebih luas apabila STEMI yang terjadi adalah anterior.

Demikian pula, waktu iskemik adalah variabel yang berperan dalam menentukan luaran klinis pasien. Semakin pendek waktu iskemik, semakin baik luaran klinis pasien.

Patient delay adalah salah satu variabel yang membentuk waktu iskemik. Kelemahannya, variabel patient delay sangat tergantung pada awareness pasien dan keluarga akan terjadinya gejala infark miokard. Sebaliknya, variabel system delay, terdiri atas variabel prehospital dan variabel hospital, lebih memungkinkan untuk dimodifikasi. Data dari studi



D2B Alliance, suatu program percepatan reperfusi in-hospital dengan tujuan mencapai door-to-balloon dibawah 90 menit yang digagas oleh AHA, menunjukkan bahwa setelah target

D2B tersebut tercapai, didapatkan angka mortalitas in-hospital juga turun.

3.2. Hipotesis Penelitian

Jejaring komunikasi STEMI menurunkan angka kejadian Major Adverse Cardiac Event (MACE) pada pasien STEMI yang dirawat di RS Dr. Saiful Anwar Malang.



BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1. Desain Penelitian

Desain penelitian adalah Retrospective study. Penelitian ini untuk mengetahui apakah jejaring komunikasi STEMI dapat menurunkan angka kejadian MACE pada pasien STEMI yang dirawat di RS Dr. Saiful Anwar.

4.2. Subyek Penelitian dan Besar Sampel

Populasi sampel adalah pasien yang datang ke IGD RSUD Dr. Saiful Anwar, Malang dengan diagnosa STEMI pada kurun waktu April 2015 sampai dengan Agustus 2017.

Teknik sampling yang digunakan adalah purposive sampling dimana semua subyek secara berurutan dan data rekam medis dapat ditemukan, serta memenuhi kriteria pemilihan dimasukkan dalam penelitian sampai jumlah subyek yang diperlukan terpenuhi.

Kriteria Inklusi

1. Pasien dengan STEMI yang datang ke IGD RSUD Dr. Saiful Anwar baik dirujuk oleh Pusat Pelayanan Kesehatan Tingkat Pertama (PPK 1) melalui sistem Jejaring Komunikasi STEMI atau datang sendiri
2. Usia lebih dari 18 tahun

Kriteria Eksklusi

1. Pasien yang dirujuk ke RSUD Dr. Saiful Anwar Malang melalui Jejaring Komunikasi STEMI dan selanjutnya dibuktikan bahwa bukan STEMI



Penghitungan besar sampel dalam penelitian ini menggunakan rumus

Rumus besar sampel tunggal dengan proporsi :

$$n = \frac{\left\{ z_{1-\alpha/2} \sqrt{P_o (1 - P_o)} + z_{1-\beta} \sqrt{P_a (1 - P_a)} \right\}^2}{(P_a - P_o)^2}$$

di mana n = besar sampel minimum

Z_{α} = nilai distribusi normal baku (tabel Z) pada α tertentu

Z_{β} = nilai distribusi normal baku (tabel Z) pada β tertentu

P_o = proporsi di populasi

P_a = perkiraan proporsi di populasi

$P_a - P_o$ = perkiraan selisih proporsi yang diteliti dengan proporsi di populasi

Dengan $Z_a = 1.645$, $Z_b = 1.282$, $P_o = 0.144\%$, $P_a = 1.3\%$ (menggunakan 0.5 jika tidak diketahui). Maka ketika dimasukkan ke dalam rumus diatas dapat diperoleh besarnya sampel (n) minimal sebesar 113.27 atau dibulatkan menjadi 114 orang.

4.3. Variabel Penelitian

- Variabel Bebas:
 - Pasien datang melalui Jejaring komunikasi STEMI
- Variabel Tergantung:
 - *Door-to-reperfusion time*
 - *Major Adverse Cardiac Event*

4.4. Definisi Operasional dan Parameter



1. STEMI

adalah sindrom klinis yang didefinisikan oleh adanya gejala iskemia miokard yang berhubungan dengan elevasi segmen ST pada elektrokardiografi (EKG) yang persisten dan selanjutnya diikuti dengan pelepasan biomarker nekrosis miokard. Elevasi segmen ST yang dianggap memenuhi kriteria yakni elevasi pada J point pada minimal 2 lead yang bersesuaian sebesar 2 mm (0.2 mV) pada laki-laki atau 1.5 mm (0.15 mV) pada perempuan di lead V2-V3 dan/atau elevasi 1 mm (0.1 mV) pada lead ekstremitas yang bersesuaian.

2. Patient Delay

Adalah waktu yang diperlukan sejak pasien merasakan nyeri dada khas STEMI sampai dengan saat pertama kali datang ke petugas kesehatan di layanan kesehatan

3. Onset

Adalah saat pertama kali merasakan nyeri dada khas STEMI

4. Door to Needle

Adalah waktu yang diperlukan sejak pasien datang ke IGD RSUD Dr. Saiful Anwar sampai dengan terapi fibrinolitik diberikan, dinyatakan dalam menit.

5. Door to Balloon

Adalah waktu yang diperlukan sejak pasien datang ke IGD RSUD Dr. Saiful Anwar sampai dengan baloon dikembangkan pada saat dilakukan Primary PCI di laboratorium kateterisasi jantung, dinyatakan dalam menit.

6. Time to Initial Treatment



Adalah waktu yang diperlukan sejak onset sampai dengan tiba di fasilitas kesehatan, dinyatakan dalam menit. Untuk pasien kelompok jejaring, dihitung sampai dengan saat pasien dikonsulkan via whatsapp jejaring.

Untuk pasien kelompok non jejaring dihitung sampai dengan pasien di disposed ke bagian kardiologi, atau dihitung sampai dengan RS perujuk menghubungi IGD RS Saiful Anwar.

7. Fibrinolitik

Adalah terapi reperfusi menggunakan medikamentosa berupa streptokinase atau alteplase.

8. Primary PCI

Adalah tindakan membuka arteri koroner yang tersumbat pada pasien STEMI dengan menggunakan *baloon*, dan atau stent tanpa pemberian terapi fibrinolitik sebelumnya

9. Jejaring komunikasi STEMI

Adalah sistem komunikasi antara puskesmas Malang Raya dengan RSUD dr. Saiful Anwar menggunakan sistem komunikasi berbasis aplikasi Whatsapp.

10. Major Adverse Cardiac Outcome *in-hospital*

Meliputi Acute Lung Oedema, Syok Kardiogenik, Ventricular Tachycardia, didapat dari diagnosa yang tercatat selama pasien dirawat di ruang intensif CVCU.

11. Diabetes Mellitus

Didapatkan data HbA1C > 6,5%, atau Gula darah puasa > 110 mg/dl dan Gula darah 2 jam setelah makan > 180 mg/dl, atau pasien dalam terapi Oral Anti Diabetes atau insulin.



12. Smoker

Didapatkan riwayat merokok secara teratur yang dilakukan subjek sebelum nyeri dada atau perokok aktif sampai dengan saat pasien tiba di RS Saiful Anwar yang tercatat dalam anamnesa dokter yang tercatat pada rekam medik pasien.

13. Hipertensi

Didapatkan riwayat hipertensi dalam anamnesa dokter yang tercatat pada rekam medis pasien, atau pasien dengan hasil pengukuran tekanan darah dua kali di atas 140/90 mmHg, atau rutin mengonsumsi obat antihipertensi.

4.5 Lokasi dan Waktu Penelitian

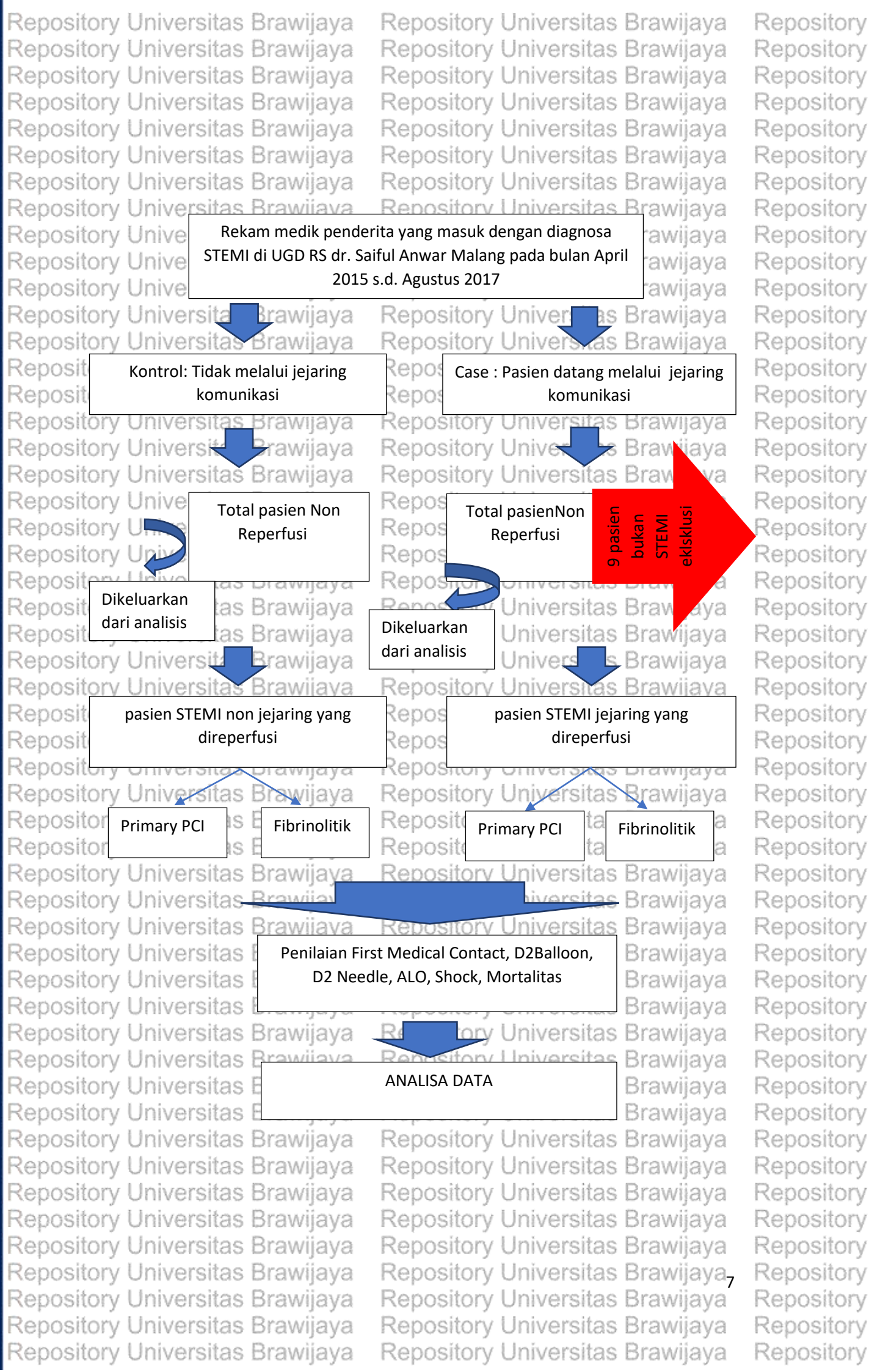
Penelitian ini dilakukan di RS Saiful Anwar Malang, data diambil berdasarkan rekam medis mulai dari April 2015 sampai dengan Agustus 2017.

4.6 Teknik Pengumpulan Data

Cara pengambilan sampel: sampel diperoleh dari data rekam medis penderita yang memenuhi kriteria inklusi-eksklusi di bagian rawat inap dan UGD RS Saiful Anwar Malang.

4.7. Teknik Pengolahan dan Analisis Data

Pengolahan dan Analisis Data menggunakan software IBM SPSS versi 20.0. Uji normalitas data menggunakan uji Kolmogorov-Smirnov. Uji beda variable kategorik dilakukan dengan menggunakan uji Chi-square. Sedangkan uji beda variabel kontinu dilakukan dengan uji t-test atau Mann-Whitney dengan





BAB V

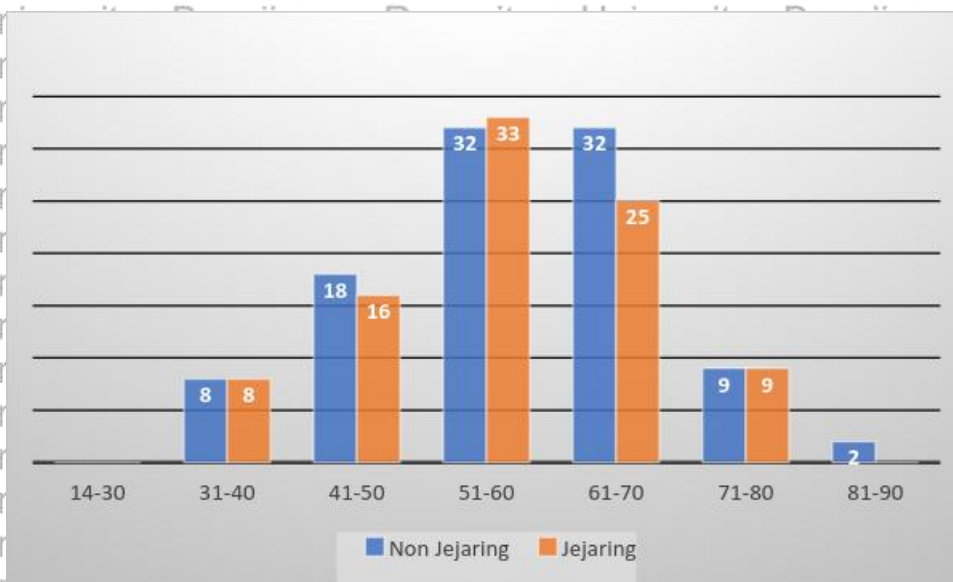
HASIL DAN ANALISIS DATA

Didapatkan 196 data rekam medis. Di antaranya didapatkan 12 pasien kelompok jejaring yang terbukti bukan STEMI. Sisa 184 pasien terbagi menjadi 96 pasien yang merupakan kelompok non jejaring dan 88 pasien jejaring. Berdasarkan analisis data hasil penelitian dapat dijelaskan sebagai berikut.

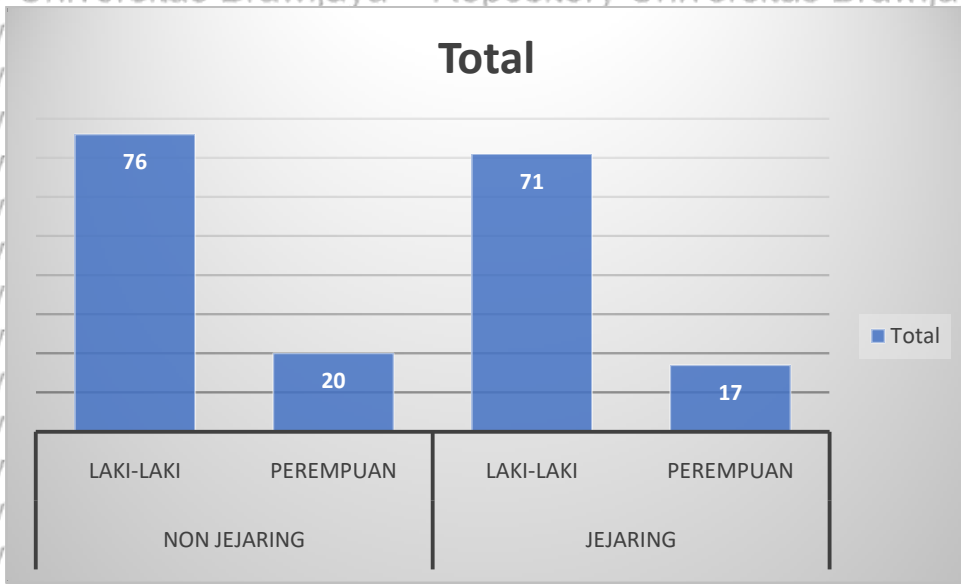
5.1. Karakteristik Subjek Penelitian

5.1.1. Karakteristik Sociodemografik Subjek Penelitian

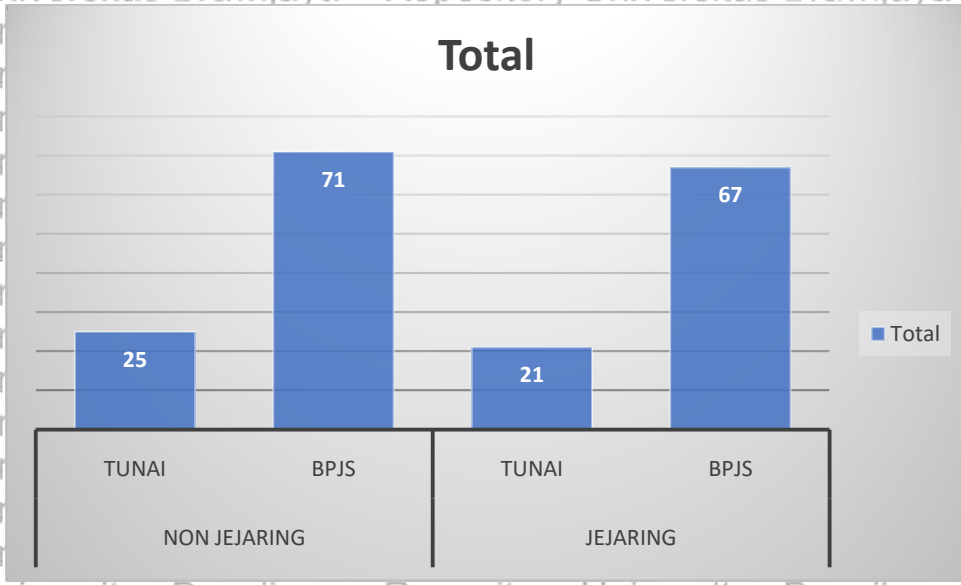
Analisa statistik untuk variabel usia dilakukan pemeriksaan normalitas sebaran data dengan uji Kosmolgorov-Smirnov, dan didapatkan hasil sebaran data yang normal.



Gambar 5.1. Sebaran Usia Subyek Penelitian



Gambar 5.2. Sebaran Jenis Kelamin Subyek Penelitian

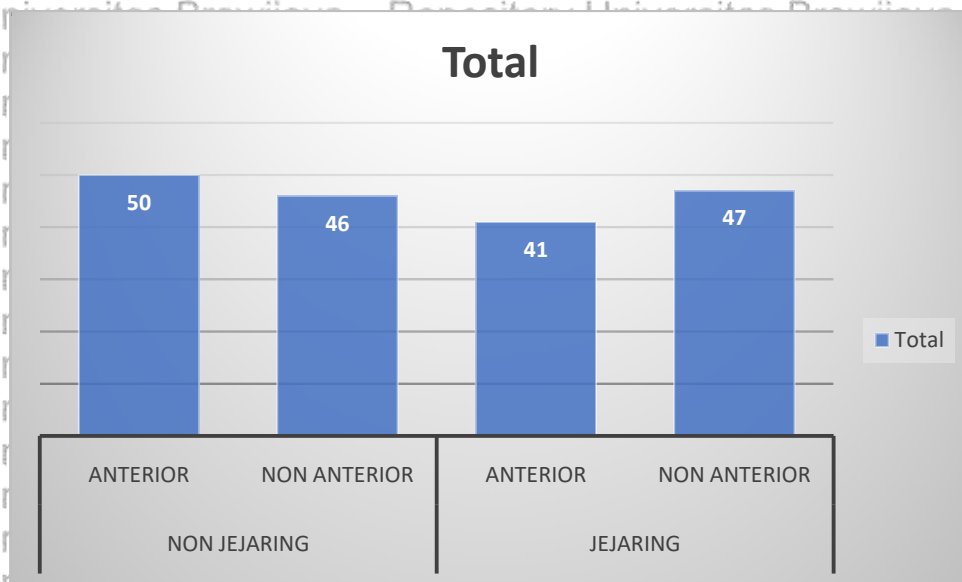


Gambar 5.3. Sebaran Status Pembiayaan Subyek Penelitian

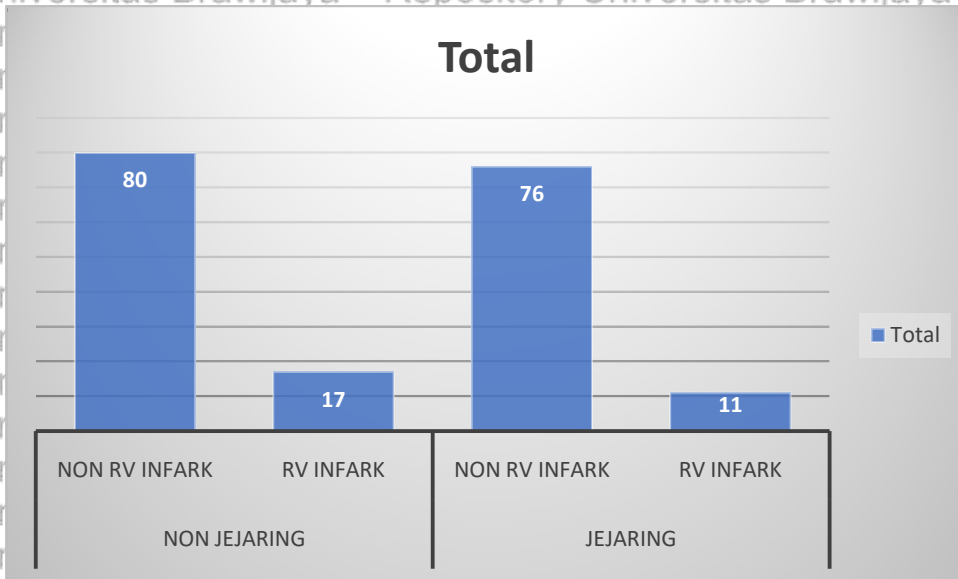


Berdasarkan hasil rekapitulasi data didapatkan bahwa pada kelompok jejaring didapatkan usia rata-rata 56,97 tahun sedangkan pada kelompok kontrol 58,06 ($p=0,512$). Data jenis kelamin menunjukkan bahwa 79,17 persen pasien adalah laki-laki pada kelompok jejaring, sedangkan pada kelompok non jejaring, jenis kelamin laki-laki terdapat pada 80,68% pasien ($p=0,789$). Sebanyak 73,98% pasien dari kelompok jejaring memiliki asuransi kesehatan saat datang, dan pada kelompok non jejaring jumlah pasien yang tidak mempunyai asuransi kesehatan sebanyak 23,86% ($p=0,988$).

5.1.2. Karakteristik Klinis Subyek Penelitian

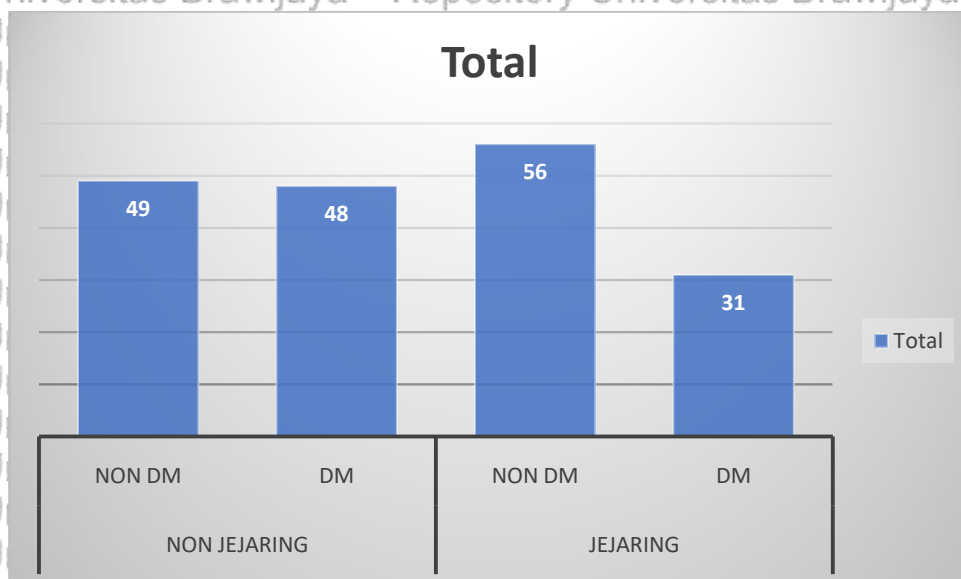


Gambar 5.4. Jenis STEMI Subyek Penelitian

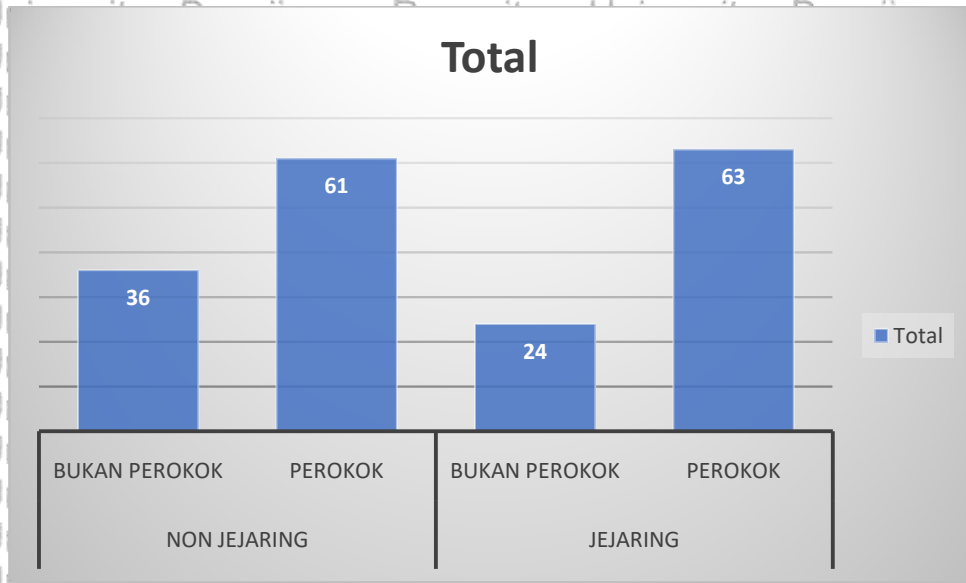


Gambar 5.5. Sebaran Kejadian Infark Ventrikel Kanan pada Subyek Penelitian.

Data menunjukkan bahwa 50% pasien dari kelompok jejarings mengalami STEMI anterior, dan pada kelompok non jejarings STEMI anterior didapatkan pada (41/88) pasien ($p=0,457$). Kejadian infark ventrikel kanan mengenai (17/97) pasien kelompok jejarings, sedangkan pada kelompok non jejarings (11/87) pasien yang mengalami infark ventrikel kanan. ($p=0,245$)

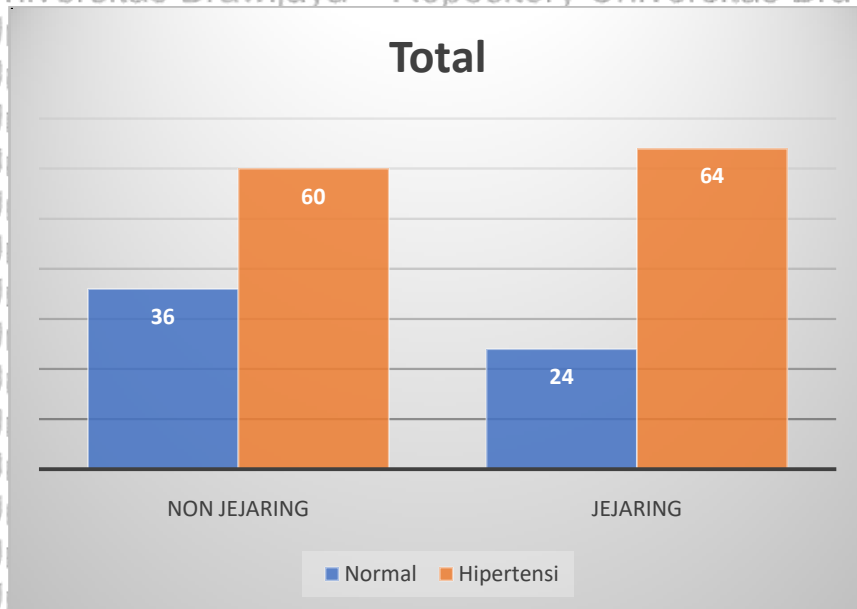


Gambar 5.6. Sebaran Kejadian Diabetes Mellitus Subyek Penelitian



Gambar 5.7. Sebaran Perokok Subyek Penelitian

Penderita DM didapatkan pada 35,6% pasien kelompok jejar, dan 49,5% pada kelompok non jejar ($p=0,085$). Sebanyak 72,4% pasien kelompok jejar adalah perokok. Demikian juga didapatkan 62,8% perokok pada kelompok non jejar ($p=0,207$).

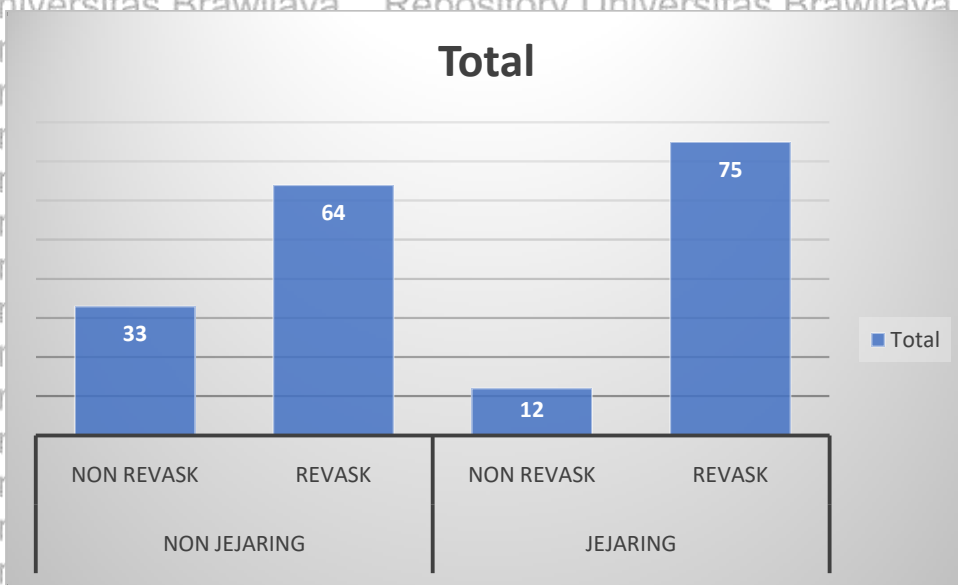


Gambar 5.8. Sebaran Hipertensi Subyek Penelitian

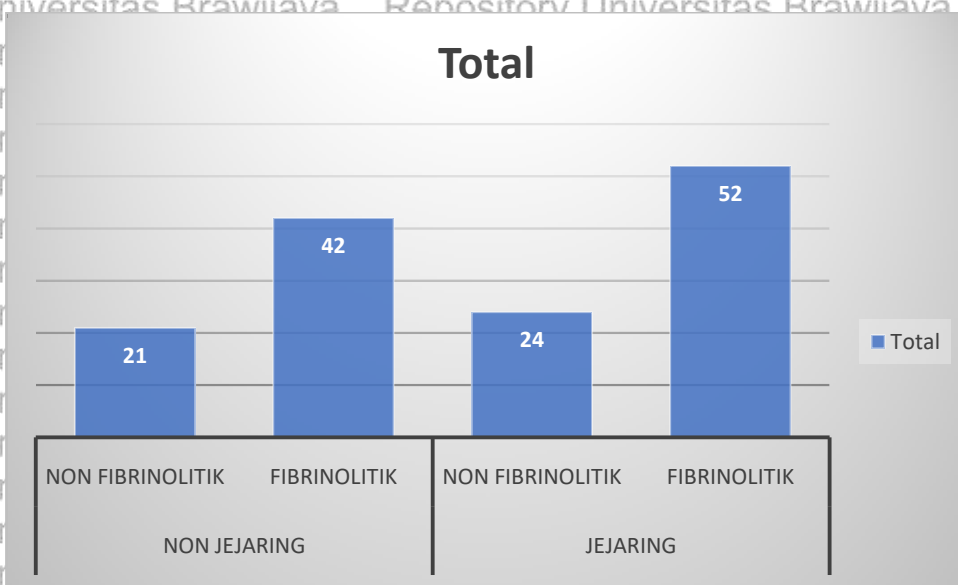


Penderita Hipertensi didapatkan pada 64 pasien kelompok jejaring dan 60 pasien kelompok non jejaring. Namun tidak didapatkan perbedaan yang bermakna secara statistik ($p=0,139$)

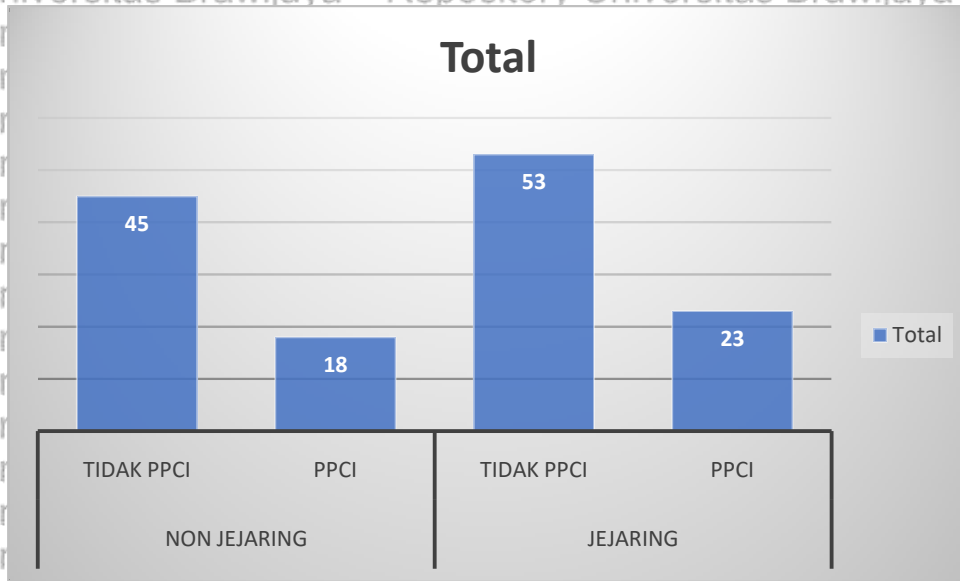
5.2. Sebaran Tatalaksana pada Pasien STEMI



Gambar 5.9. Sebaran Terapi Revaskularisasi Subyek Penelitian



Gambar 5.10. Sebaran Terapi Fibrinolitik pada Subyek Penelitian



Gambar 5.11. Sebaran PPCI pada Subyek Penelitian

Dari 95 pasien pada kelompok non jejaring, 63 pasien menjalani terapi reperfusi baik dengan fibrinolitik maupun dengan Primary PCI. Sedangkan pada kelompok jejaring, ada 76 pasien dari total 88 pasien yang menjalani terapi reperfusi ($p=0,001$).

Sebanyak 42 dari total 63 pasien kelompok non jejaring menjalani terapi reperfusi dengan fibrinolitik. Sedangkan, dari 76 pasien kelompok jejaring yang mendapatkan terapi reperfusi, 52 di antaranya direperfusi menggunakan fibrinolitik ($p=0,826$). 18 pasien dari kelompok jejaring menjalani terapi PPCI, sedangkan dari kelompok non jejaring ada 23 pasien yang menjalani PPCI. ($p=0,828$)

Data jumlah pasien yang dilakukan reperfusi sebanyak 139 responden yang akan diuji secara bivariat maupun multivariat.

5.3. UJI BIVARIAT

5.3.1. Uji hubungan Kelompok Jejaring dengan MACE

Analisis hubungan kelompok jejaring dengan MACE menggunakan analisis komparatif kategorik tidak berpasangan tabel 2x2 yaitu chi square. Perbandingan proporsi pada kelompok jejaring yang tidak mengalami MACE lebih besar (84,2%) dibandingkan kelompok non jejaring (63,3%).

Kelompok * MACE Crosstabulation

			MACE		Total
			No	Yes	
Kelompok	Jejaring	Count	64	12	76
		Expected Count	57,0	19,0	76,0
		% within Kelompok	84,2%	15,8%	100,0%
	Non jejaring	Count	40	23	63
		Expected Count	45,0	15,0	63,0
		% within Kelompok	63,3%	36,7%	100,0%
Total		Count	104	35	139
		Expected Count	104,0	35,0	139,0
		% within Kelompok	75,0%	25,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	Df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	7,794 ^a	1	,005		
Continuity Correction ^b	6,720	1	,010		
Likelihood Ratio	7,800	1	,005		
Fisher's Exact Test				,009	,005
Linear-by-Linear Association	7,737	1	,005		
N of Valid Cases	139				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 15,00.

b. Computed only for a 2x2 table

Hasil dari uji chi square pada kolom continuity correction (analisis untuk tabel 2x2) menunjukkan nilai sig = 0,010. Karena nilai sig < 0,05 maka disimpulkan bahwa terdapat hubungan antara kelompok jejaring dengan kejadian MACE.



5.3.2. Uji Perbedaan *door-to-balloon* dan *door-to-needle* Berdasarkan

Kelompok Jejaring

Tabel 5.1. Analisa D2B dibanding Jejaring

Group Statistics

	Jejaring	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
D2B	Ya	23	193,00	85,665	17,862
	Tidak	18	270,50	128,381	30,260

Tabel 5.2. Analisa D2N dibandingkan Jejaring

Group Statistics

	Jejaring	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
D2N	Ya	52	167,96	78,377	10,869
	Tidak	43	204,33	102,426	15,620

Analisis data yang membandingkan antara kelompok pasien jejaring dengan *door-to-balloon* menunjukkan bahwa pasien dari kelompok jejaring yang dilakukan *primary PCI* secara bermakna memiliki waktu D2B yang lebih rendah dengan nilai rata-rata D2B sebesar $193 \pm 85,655$ menit dibandingkan dengan nilai rata-rata D2B kelompok pasien non jejaring sebesar $270,50 \pm 128,381$ menit ($p=0,026$).

Berbeda dengan data D2B, kelompok pasien jejaring yang menjalani reperfusi dengan fibrinolitik, walaupun memiliki nilai rata-rata D2N yang lebih kecil ($167,96 \pm 78,377$ menit) dibandingkan dengan D2N kelompok pasien non jejaring ($204,33 \pm 102,426$) tetapi hal ini tidak mencapai nilai signifikansi ($p = 0,053$).

5.3.3. Uji Perbedaan *door-to-reperfusion* Berdasarkan Kelompok Jejaring

Pada analisis perbedaan waktu *door-to-reperfusion* antara kelompok jejaring dengan non jejaring diuji menggunakan komparatif numerik tidak berpasangan 2 kelompok dengan asumsi normalitas terpenuhi yaitu menggunakan uji t tidak berpasangan.

Tabel 5.3. Analisa D2BN dibandingkan Jejaring

Group Statistics					
	Kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
DTBN	Jejaring	76	177,6316	83,46350	9,57392
	Non jejaring	63	214,6000	111,86496	14,44170

Rata-rata waktu pada kelompok jejaring lebih sedikit (177,63 menit) dibandingkan kelompok non jejaring (214,60 menit). Selisih rata-rata waktu *door-to-reperfusion* kedua kelompok adalah 36,97 menit.

Hasil sig uji t yang diperoleh adalah 0,049 yang menunjukkan bahwa perbedaan rata-rata waktu tersebut dianggap bermakna/nyata secara statistik.

5.4. UJI MULTIVARIAT TANPA PERANCU

Variabel utama yang akan dibuktikan hubungannya dengan MACE adalah kelompok jejaring dengan waktu (Initial Treatment/door-to-reperfusion)

5.4.1. Uji Multivariat Pengaruh Kelompok dan DTBN dengan Kejadian MACE

Pada variabel terikat (MACE) yang menjadi pembanding adalah yang tidak mengalami (No). Pada variabel kelompok, yang menjadi pembanding adalah non jejaring.

Untuk menilai kualitas persamaan regresi yang akan terbentuk maka dapat dilihat dari output Hosmer and Lemeshow, jika nilai sig > 0,05 maka tidak ada perbedaan antara nilai observasi dan nilai yang diharapkan. Berdasarkan output diperoleh nilai sig = 0,707 sehingga disimpulkan bahwa persamaan terkalibrasi dengan baik.



Tabel 5.4. Analisa Kualitas Persamaan Regresi MACE terhadap Jejaring dan D2BN

Hosmer and Lemeshow

Step	Chi-square	Df	Sig.
1	5,462	8	,707

Tabel 5.5. Analisa Kontribusi Variabel Bebas

Model Summary

Step	-2 likelihood	Log	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	140,949		,084	,125

Besarnya kontribusi variabel bebas yang dimasukkan dalam penelitian dapat dilihat dari Nagelkerke R square. Dari output didapatkan besarnya kontribusi adalah 12,5%

Tabel 5.6. Uji Wald Variabel Bebas terhadap Variabel Tergantung

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a Kelompok(1)	-,908	,431	4,435	1	,035	,403	,173	,939
DTBN	,004	,002	4,115	1	,043	1,004	1,000	1,008
Constant	-1,545	,572	7,301		,007	,213		

a. Variable(s) entered on step 1: Kelompok, DTBN.

Uji wald memberikan hasil seperti di atas. Pada variabel kelompok dan DTBN didapatkan nilai sig < 0,05 sehingga disimpulkan bahwa kedua variabel berpengaruh dalam memprediksi resiko kejadian MACE. Besarnya OR variabel kelompok adalah 0,403, karena nilai OR < 1 maka dapat diinterpretasikan bahwa kelompok yang tergabung dalam jejaring STEMI akan menghambat kejadian MACE sebesar 0,403 kali dibandingkan yang non jejaring. Sedangkan OR variabel DBTN = 1,004, karena OR > 1 maka dapat diinterpretasikan bahwa kemungkinan subyek yang memiliki waktu DBTN 1 menit dibawahnya akan meningkatkan kejadian MACE sebesar 1,004 kali.



5.5. UJI MULTIVARIATE DENGAN PERANCU

Langkah awal yang dilakukan pada penelitian yang melibatkan variabel perancu adalah menyusun model dengan prinsip HWF (*Hierarchy well formulated*) dengan memeriksa apakah variabel interaksi antara variabel utama dengan variabel konfounder signifikan secara statistik. Variabel utama dalam penelitian ini adalah kelompok jejaring, sedangkan variabel yang dianggap sebagai perancu adalah DTBN, PCI, DM dan Smoker. Hasil analisis terhadap variabel interaksi adalah sebagai berikut:

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step								
Kelompok(1)	-,090	1,307	,005	1	,945	,914	,071	11,852
1 ^a								
DTBN	,002	,003	,576	1	,448	1,002	,997	1,007
PCI(1)	1,038	,653	2,528	1	,112	2,824	,785	10,154
DM(1)	1,278	,615	4,317	1	,038	3,590	1,075	11,986
Smoker(1)	,073	,662	,012	1	,913	1,075	,294	3,933
DTBNby								
Kelompok(1)	,004	,005	,808	1	,369	1,004	,995	1,013
Kelompok(1)								
by PCI(1)	-,233	,991	,055	1	,814	,792	,114	5,529
DM(1) by								
Kelompok(1)	-1,077	,975	1,220	1	,269	,341	,050	2,303
Kelompok(1)								
by								
Smoker(1)	-1,871	1,014	3,405	1	,065	,154	,021	1,123
Constant	-1,937	,906	4,564	1	,033	,144		

Tabel 5.7. Hasil Analisis Variabel Konfounder dengan Interaksi

Tabel 5.8. Analisis Variabel Konfounder dengan Mereduksi Interaksi PCI by Kelompok

Jejaring

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a Kelompok(1)	-,102	,306	,006	1	,938	,903	,070	11,686
DTBN	,002	003	,680	1	,410	1,002	,997	1,007
PCI(1)	,938	491	3,640	1	,056	2,554	,975	6,692
DM(1)	1,271	611	4,322	1	,038	3,565	1,076	11,818
Smoker(1)	,085	658	,017	1	,897	1,089	,300	3,952
DTBN by Kelompok(1)	,004	005	,761	1	,383	1,004	,995	1,013
DM(1) by Kelompok(1)	-1,076	974	1,220	1	,269	,341	,051	2,300
Kelompok(1) by Smoker(1)	-1,935	980	3,900	1	,048	,144	,021	,986
Constant	-1,939	905	4,593	1	,032	,144		

a. Variable(s) entered on step 1: Kelompok, DTBN, PCI, DM, Smoker, DTBN * Kelompok, DM * Kelompok, Kelompok * Smoker.

Hasil output menunjukkan bahwa masih ada variabel interaksi yang memiliki nilai sig > 0,05 yaitu pada variabel *DTBN by kelompok* (sig = 0,383) sehingga variabel ini harus dikeluarkan dari model regresi. Hasil analisis regresi yang baru setelah membuang variabel tersebut adalah sebagai berikut:

Tabel 5.9 Analisis Variabel Konfounder dengan Mereduksi Interaksi DTBN by Kelompok

Jejaring

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for	
							EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a Kelompok(1)	,721	,911	,627	1	,429	2,057	,345	12,267
DTBN	,003	,002	2,526	1	,112	1,003	,999	1,008
PCI(1)	,898	,487	3,404	1	,065	2,456	,946	6,379
DM(1)	1,284	,619	4,306	1	,038	3,611	1,074	12,143
Smoker(1)	,085	,668	,016	1	,899	1,089	,294	4,033
DM(1) by Kelompok(1)	-1,121	,965	1,350	1	,245	,326	,049	2,161
Kelompok(1) by smoker(1)	-1,842	,969	3,617	1	,057	,158	,02	1,058
Constant	-2,255	,855	6,948	1	,008	,105		

a. Variable(s) entered on step 1: Kelompok, DTBN, PCI, DM, Smoker, DM * Kelompok, Kelompok *

Smoker .

Hasil output menunjukkan bahwa masih ada variabel interaksi yang memiliki nilai sig > 0,05 yaitu pada variabel *DM by kelompok* (sig = 0,245) sehingga variabel ini harus dikeluarkan dari model regresi. Hasil analisis regresi yang baru setelah membuang variabel tersebut adalah sebagai berikut:

Tabel 5.10. Analisis Variabel Konfounder dengan Mereduksi Interaksi DM by Kelompok Jejaring

		Variables in the Equation						95% C.I. for EXP(B)	
		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	Lower	Upper
tep 1 ^a	Kelompok(1)	,124	,746	,028	1	,868	1,132	,262	4,885
	DTBN	,004	,002	2,666	1	,103	1,004	,999	1,008
	PCI(1)	,880	,484	3,313	1	,069	2,411	,935	6,220
	DM(1)	,817	,460	3,160	1	,075	2,264	,920	5,572
	Smoker(1)	-,052	,640	,006	1	,936	,950	,271	3,328
	Kelompok(1) by Smoker(1)	-1,561	,929	2,822	1	,093	,210	,034	1,297
	Constant	-1,971	,789	6,243	1	,012	,139		

a. Variable(s) entered on step 1: Kelompok, DTBN, PCI, DM, Smoker, Kelompok * Smoker .

Hasil output menunjukkan bahwa variabel interaksi terakhir yang masih tersisa yaitu kelompok by smoker memiliki nilai sig > 0,05 (sig = 0,093) sehingga dalam model regresi ini tidak ada satupun variabel interaksi yang memiliki pengaruh bermakna terhadap kejadian MACE. Berdasarkan prinsip hirarkis apabila variabel interaksi tidak bermakna maka variabel penyusunnya dieliminasi model regresi.

Analisis terhadap variabel konfounder.

Setelah menyelesaikan analisis terhadap variabel interaksi maka akan diperoleh model baku emas yaitu kelompok (jejaring), DTBN, PCI, DM dan Smoker. Hasil yang diperoleh adalah sebagai berikut:

Tabel 5.11. Pembentukan Model Baku Emas
Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for	
							Lower	Upper
Step 1 ^a Kelompok(1)	-,883	,455	,760	1	,052	,414	,169	1,010
DTBN	,004	,002	,699	1	,100	1,004	,999	1,008
PCI(1)	,805	,474	,884	1	,089	2,237	,883	5,665
DM(1)	,803	,456	,097	1	,078	2,232	,913	5,457
Smoker(1)	-,737	,489	,273	1	,132	,478	,183	1,248
Constant	-1,478	,704	,410	1	,036	,228		

a. Variable(s) entered on step 1: Kelompok, DTBN, PCI, DM, Smoker.

Model regresi dengan mengeluarkan variabel interaksi menghasilkan model baku emas. Dapat dilihat, OR variabel kelompok jejaring yang diperoleh adalah 0,414 (IK95% 0,169-1,010).

Variabel konfunder dalam analisis ini adalah DTBN, PCI, DM dan Smoker dimana ke empat variabel tersebut berpeluang untuk dieliminasi jika dengan penambahan variabel perancu tidak memberikan hasil peningkatan signifikansi pengaruh variabel dalam model regresi. Untuk mengetahui status variabel perancu apakah merupakan konfunder maka akan dibandingkan OR kelompok jejaring baku emas dengan OR kelompok jejaring setelah DTBN, PCI, DM dan Smoker dikeluarkan dari model regresi. Beberapa kemungkinan model regresi yang dapat dibuat adalah:



Tabel 5.12. Analisis Regresi Kelompok jejaring, DTBN, PCI, DM

		Variables in the Equation					95% C.I.for EXP(B)		
		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	Lower	Upper
Step 1 ^a	Kelompok(1)	-,884	,454	3,797	1	,051	,413	,170	1,005
	DTBN	,004	,002	2,670	1	,102	1,004	,999	1,008
	PCI(1)	,658	,458	2,061	1	,151	1,930	,786	4,739
	DM(1)	,964	,441	4,784	1	,029	2,623	1,105	6,226
	Constant	-1,991	,631	9,957	1	,002	,137		

a. Variable(s) entered on step 1: Kelompok, DTBN, PCI, DM.

Tabel 5.13. Analisis Regresi Kelompok jejaring, DTBN, PCI, Smoker

		Variables in the Equation					95% C.I.for EXP(B)		
		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	Lower	Upper
Step 1 ^a	Kelompok(1)	-1.175	,467	6.327	1	,012	,309	,124	,771
	DTBN	,000	,002	,005	1	,943	1.000	,997	1.003
	PCI(1)	,998	,449	4.935	1	,026	2.714	1.125	6.548
	Smoker(1)	-,913	,464	3.870	1	,049	,401	,162	,997
	Constant	-,210	,671	,098	1	,755	,811		

a. Variable(s) entered on step 1: Kelompok, DTBN, PCI, Smoker.

Tabel 5.14. Analisis Regresi Kelompok jejaring, PCI, DM, Smoker Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a Kelompok (1)	-1,104	,434	6,476	1	,011	,332	,142	,776
PCI(1)	,991	,455	4,741	1	,029	2,694	1,104	6,573
DM(1)	,781	,449	3,032	1	,082	2,184	,907	5,263
Smoker(1)	-,719	,480	2,242	1	,134	,487	,190	1,249
Constant	-,683	,493	1,920	1	,166	,505		

a. Variable(s) entered on step 1: Kelompok, PCI, DM, Smoker.

Tabel 5.15. Analisis Regresi Kelompok jejaring, DM, Smoker Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a Kelompok(1)	-1,045	,423	6,108	1	,013	,352	,153	,805
DM(1)	,795	,440	3,260	1	,071	2,214	,934	5,245
Smoker(1)	-,509	,458	1,233	1	,267	,601	,245	1,476
Constant	-,510	,479	1,134	1	,287	,601		

a. Variable(s) entered on step 1: Kelompok, DM, Smoker.

Tabel 5.16. Analisis Regresi Kelompok jejaring, PCI, Smoker

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a Kelompok(1)	-1.162	.428	7.364	1	.007	.313	.135	.724
PCI	-1.000	.449	4.955	1	.026	.368	.153	.887
Smoker(1)	-.911	.463	3.873	1	.049	.402	.162	.996
Constant	1.752	.918	3.641	1	.056	5.766		

a. Variable(s) entered on step 1: Kelompok, PCI, Smoker.

Tabel 5.17. Analisis Regresi Kelompok jejaring, PCI, DM

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a Kelompok(1)	-1.112	.430	6.673	1	.010	.329	.142	.765
PCI	-.854	.438	3.795	1	.051	.426	.180	1.005
DM(1)	.937	.434	4.661	1	.031	2.552	1.090	5.974
Constant	.521	.791	.434	1	.510	1.684		

a. Variable(s) entered on step 1: Kelompok, PCI, DM.

Tabel 5.18. Analisis Regresi Kelompok jejaring, DTBN, Smoker

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a Kelompok(1)	-.869	.436	3,968	1	,046	,419	,178	,986
DTBN	,004	,002	4,425	1	,035	1,004	1,000	1,008
Smoker(1)	-,771	,450	2,938	1	,087	,463	,192	1,117
Constant	-1,070	,631	2,881	1	,090	,343		

a. Variable(s) entered on step 1: Kelompok, DTBN, Smoker.

Tabel 5.19. Analisis Regresi Kelompok jejaring, DTBN, DM

		Variables in the Equation					95% C.I.for EXP(B)		
		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	Lower	Upper
Step 1 ^a	Kelompok(1)	-,802	,443	3,276	1	,070	,448	,188	1,069
	DTBN	,004	,002	4,364	1	,037	1,004	1,000	1,008
	DM(1)	,962	,437	4,846	1	,028	2,617	1,111	6,164
	Constant	-1,976	,628	9,891	1	,002	,139		

a. Variable(s) entered on step 1: Kelompok, DTBN, DM.

Tabel 5.20. Analisis Regresi Kelompok jejaring, DTBN, PCI

		Variables in the Equation					95% C.I.for EXP(B)		
		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	Lower	Upper
Step 1 ^a	Kelompok(1)	-,990	,441	5,041	1	,025	,372	,157	,882
	DTBN	,003	,002	2,546	1	,111	1,003	,999	1,008
	PCI(1)	,651	,447	2,123	1	,145	1,918	,799	4,604
	Constant	-1,568	,576	7,416	1	,006	,209		

a. Variable(s) entered on step 1: Kelompok, DTBN, PCI.

Tabel 5.21. Analisis Regresi Kelompok jejaring, Smoker

		Variables in the Equation					95% C.I.for EXP(B)		
		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	Lower	Upper
Step 1 ^a	Kelompok(1)	-1,103	,417	6,981	1	,008	,332	,147	,752
	Smoker(1)	-,709	,439	2,614	1	,106	,492	,208	1,162
	Constant	-,062	,400	,024	1	,876	,940		

a. Variable(s) entered on step 1: Kelompok, Smoker.



Tabel 5.22. Analisis Regresi Kelompok jejaring, DM

		Variables in the Equation						95% C.I.for EXP(B)	
		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	Lower	Upper
Step 1 ^a	Kelompok(1)	-1.053	.421	6.260	1	.012	.349	.153	.796
	DM(1)	.914	.426	4.614	1	.032	2.494	1.083	5.743
	Constant	-.905	.326	7.704	1	.006	.405		

a. Variable(s) entered on step 1: Kelompok, DM.

Tabel 5.23. Analisis Regresi Kelompok jejaring, PCI

		Variables in the Equation						95% C.I.for EXP(B)	
		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	Lower	Upper
Step 1 ^a	Kelompok(1)	-1.188	.422	7.915	1	.005	.305	.133	.697
	PCI	-.829	.429	3.744	1	.050	.436	.188	1.011
	Constant	.847	.764	1.230	1	.267	2.333		

a. Variable(s) entered on step 1: Kelompok, PCI.

Tabel 5.24. Analisis Regresi Kelompok jejaring, DTBN

		Variables in the Equation						95% C.I.for EXP(B)	
		B	S.E.	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	Lower	Upper
Step 1 ^a	Kelompok(1)	-.908	.431	4,435	1	.035	.403	.173	.939
	DTBN	.004	.002	4,115	1	.043	1,004	1,000	1,008
	Constant	-1,545	.572	7,301		.007	.213		

a. Variable(s) entered on step 1: Kelompok, DTBN.

Tabel 5.25 Analisis Regresi Kelompok jejaring

		Variables in the Equation						95% C.I.for EXP(B)	
		B	S.E.	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	Lower	Upper
Step 1 ^a	Kelompok(1)	-1.127	.413	7.445	1	.006	.324	.144	.728
	Constant	-.547	.268	4.162	1	.041	.579		

a. Variable(s) entered on step 1: Kelompok.



Dari hasil analisis output maka dapat dilakukan perbandingan OR untuk menentukan model yang paling baik dibandingkan model emas.

Tabel 5.26. Ringkasan analisis terhadap variabel konfunder adalah sebagai berikut:

Model	OR	Min	Maks	Perubahan OR dari Baku Emas (%)	Presisi (maks-min)
Kelompok jejaring + DTBN + PCI + DM + Smoker (Baku emas)	0,414	0,169	1,01		0,841
Kelompok jejaring + DTBN + PCI + DM (model 1)	0,413	0,17	1,005	0,24%	0,835
Kelompok jejaring + DTBN + PCI + Smoker (model 2)	0,309	0,124	0,771	25,36%	0,647
Kelompok jejaring + PCI + DM + Smoker (model 3)	0,332	0,142	0,776	19,81%	0,634
Kelompok jejaring + DM + Smoker (model 4)	0,352	0,153	0,805	14,98%	0,652
Kelompok jejaring + PCI + Smoker (model 5)	0,313	0,135	0,724	24,40%	0,589
Kelompok jejaring + PCI + DM (model 6)	0,329	0,142	0,765	20,53%	0,623
Kelompok jejaring + DTBN + Smoker (model 7)	0,419	0,178	0,986	1,21%	0,808
Kelompok jejaring + DTBN + DM (model 8)	0,448	0,188	1,069	8,21%	0,881
Kelompok jejaring + DTBN + PCI (model 9)	0,372	0,157	0,882	10,14%	0,725
Kelompok jejaring + Smoker (model 10)	0,332	0,147	0,752	19,81%	0,605
Kelompok jejaring + DM (model 11)	0,349	0,153	0,796	15,70%	0,643
Kelompok jejaring + PCI (model 12)	0,305	0,133	0,697	26,33%	0,564



Kelompok jejaring + DTBN (model 13)	0,403	0,173	0,939	2,66%	0,766
Kelompok jejaring (model 14)	0,324	0,144	0,728	21,74%	0,584

Berdasarkan 14 kemungkinan model regresi yang dapat dibandingkan ORnya dengan baku emas. Jika perubahan $> 10\%$ maka variabel konfounder dapat dimasukkan dalam model, namun jika tidak maka variabel konfounder dikeluarkan dari model. Hasil perhitungan % perubahan OR diketahui bahwa terdapat 4 model yang memiliki prosentase perubahan $< 10\%$ yaitu model 1, 7, 8 dan 13 sehingga variabel konfounder dalam model tersebut dapat dikeluarkan dalam model. Sementara itu, model lainnya memiliki prosentase perubahan $> 10\%$ dan model tersebut valid. Untuk mendapatkan model alternatif terbaik maka digunakan kriteria pemilihan berdasarkan presisi yang paling kecil. Model yang memiliki presisi paling adalah model 12 (kelompok jejaring + PCI) dengan presisi 0,564 dibandingkan baku emas. Sehingga berdasarkan pertimbangan tersebut peneliti memutuskan bahwa model akhir yang dipilih adalah model regresi kelompok jejaring + PCI. Untuk menilai kualitas persamaan regresi yang akan terbentuk maka dapat dilihat dari output *Hosmer and Lemeshow*, jika nilai sig $> 0,05$ maka tidak ada perbedaan antara nilai observasi dan nilai yang diharapkan. Berdasarkan output diperoleh nilai sig = 0,731 sehingga disimpulkan bahwa persamaan terkalibrasi dengan baik.

Besarnya kontribusi variabel yang dimasukkan dalam penelitian dapat dilihat dari *Nagelkerke R square*. Dari output didapatkan besarnya kontribusi adalah 12%.

Untuk mengidentifikasi variabel mana yang berpengaruh secara parsial terhadap kejadian MACE digunakan uji wald. Pada variabel



kelompok didapatkan nilai sig < 0,05 sehingga disimpulkan bahwa kelompok (1) berpengaruh dalam memprediksi resiko kejadian MACE..

Besarnya OR variabel kelompok adalah 0,305, karena nilai OR <1 maka dapat diinterpretasikan bahwa kelompok yang tergabung dalam jejaring STEMI akan menghambat kejadian MACE sebesar 0,305 kali dibandingkan yang non jejaring. Demikian pula dengan PCI. Pasien yang dikerjakan primary PCI akan menghambat kejadian MACE sebesar 0,436 kali dibandingkan pasien yang dilakukan fibrinolitik.

Tabel 5.27. Uji Wald variabel kelompok dan PCI terhadap MACE

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Kelompok(1)	-1.188	.422	7.915	1	.005	.305	.133	.697
Step 1 ^a PCI	-.829	.429	3.744	1	.050	.436	.188	1.011
Constant	.847	.764	1.230	1	.267	2.333		

a. Variable(s) entered on step 1: Kelompok, PCI.



BAB VI

DISKUSI

6.1. Karakteristik Subjek Penelitian

6.1.1. Karakteristik Sosiodemografik Subjek Penelitian

Secara sosiodemografik, didapatkan sebaran data usia pasien yang normal pada dua kelompok dan tidak didapatkan perbedaan bermakna pada keduanya. Akan tetapi, berbeda dengan hasil penelitian di Amerika Serikat, dimana angka kejadian STEMI lebih tinggi pada kelompok usia di atas 65 tahun sampai dengan 94 tahun, rekapitulasi data usia pada penelitian ini menunjukkan bahwa sebagian besar pasien yang mengalami STEMI ada pada kelompok usia 51-70 tahun. (Gomar et al, 2016). Data usia pada studi ini mendekati hasil yang ditunjukkan oleh suatu studi yang dilaksanakan di Iran yang menyatakan bahwa pada laki-laki, kejadian STEMI paling banyak pada kisaran usia 35-64 tahun, sedangkan pada kisaran 65-85 tahun, angkanya turun menjadi setengahnya, dan setelah usia 85 tahun, kejadian STEMI adalah sangat rendah. (Deopujari, 2010). Hal ini mungkin disebabkan oleh pengetahuan masyarakat usia tua di Malang yang kurang memahami gejala terjadinya infark miokard sehingga pasien usia tua yang mengalami infark miokard cenderung tidak datang ke layanan kesehatan sehingga tidak tercatat sebagai penderita. Selain rerata usia pasien STEMI yang relatif muda, didapatkan pula 16 pasien (8,9%) dengan usia dibawah 40 tahun. Tingginya angka perokok pada subyek penelitian ini baik pada kelompok jejaring maupun kelompok non jejaring (Gambar 5.7) juga mungkin turut andil dalam menyebabkan pergeseran angka rerata usia penderita STEMI dalam studi ini.



Berdasarkan jenis kelamin, penelitian di Amerika Serikat dan Eropa menyebutkan bahwa jenis kelamin laki-laki (60-79%) jumlahnya lebih banyak sampai dengan 2-3 kali lipat dibandingkan jenis kelamin perempuan. (Kyto, et al, 2014) (Gomar, et al, 2016). Penelitian yang sama di Amerika Serikat juga menyebutkan bahwa pada perempuan, serangan infark miokard pertama kali umumnya terjadi pada usia 10 tahun lebih tua dibandingkan pada laki-laki. Hal ini mungkin dikarenakan oleh efek protektif hormon estrogen yang masih ada pada perempuan usia produktif. Selain itu kebiasaan merokok dapat mempengaruhi kecenderungan terjadinya infark miokard. Pada subyek penelitian kami dan pada populasi penduduk Indonesia pada umumnya, laki-laki lebih banyak yang merokok dibandingkan perempuan. Dalam penelitian kami tidak didapatkan perbedaan dalam hal jenis kelamin pada kedua kelompok ($p=0,789$).

6.1.2. Karakteristik Klinis Subjek Penelitian

Pada kelompok non jejaring, jenis STEMI yang terbanyak adalah anterior, yakni sebesar 52%. Sedangkan pada kelompok jejaring, STEMI anterior didapatkan pada 47% pasien. ARIC Study (*Atherosclerotic Risk in Community*) yang dilakukan sejak tahun 1007 sampai dengan 2008 di Amerika mengungkapkan bahwa persentase kejadian STEMI anterior dari semua kasus STEMI berkisar pada angka 43%, sedangkan STEMI inferior dan lateral berkisar pada 17,5-24% dan 16,3-21,8%. Mirip dengan penelitian tersebut, subyek penelitian kami juga sebagian besar menunjukkan lokasi STEMI anterior. Diketahui bahwa luaran klinis pasien yang menderita STEMI anterior memiliki angka mortalitas inhospital, mortalitas total, gagal jantung, dan kejadian extrasistole ventrikel yang lebih tinggi dibandingkan dengan STEMI inferior (Topol et al, 2007). Pada evaluasi, walaupun pada kelompok non jejaring



didapatkan jumlah pasien STEMI anterior yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok jejaring, tetapi hal ini tidak membuat perbedaan yang signifikan. ($p=0,457$)

Demikian juga keterlibatan infark ventrikel kanan. Keterlibatan infark ventrikel kanan pada pasien dengan STEMI inferior telah diketahui meningkatkan angka mortalitas *in-hospital*. Pada penelitian ini didapatkan angka kejadian infark ventrikel kanan pada kelompok non jejaring adalah 17,7% dan pada kelompok jejaring sebanyak 12,5%. Hal ini senada dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa infark ventrikel kanan mengenai sepertiga sampai dengan setengah pasien dengan STEMI inferior (Azhar et al, 1993). Perbandingan kejadian infark ventrikel kanan pada kelompok jejaring dibandingkan dengan non jejaring tidak berbeda secara signifikan. ($p= 0,465$)

Komorbid diabetes mellitus didapatkan pada 49,5% pasien kelompok non jejaring, dan 36% pada pasien kelompok jejaring. Menurut Studi MONICA (The World Health Organization Multinational Monitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Disease) registries, diabetes mellitus terbukti meningkatkan angka mortalitas pada pasien-pasien yang mengalami infark miokard. Hal ini karena pasien-pasien dengan diabetes mellitus cenderung memiliki lesi koroner yang multivesel, lesi yang difus, ukuran arteri koroner yang lebih kecil, kolateral tidak terbentuk, dan sering didapatkan lesi pada *Left Main*. Meskipun pada kelompok non jejaring didapatkan persentase pasien diabetes mellitus yang lebih besar, tetapi hal ini tidak mencapai nilai signifikan. ($p=0,101$)

Pasien merokok didapatkan pada 72,7% kelompok pasien jejaring, dan 62,5% kelompok non jejaring. Tidak didapatkan perbedaan bermakna pada sebaran perokok di kedua kelompok. ($p = 0,158$). Sebaran perokok pada



subyek penelitian ini lebih besar daripada penelitian-penelitian terdahulu yang menyebutkan populasi perokok pada pasien STEMI berkisar antara 36-50% pada pasien berusia < 65 tahun. (Rakowski et al, 2012) (Bjork et al, 2015).

Angka perokok yang tinggi pada subyek penelitian ini mungkin disebabkan karena Indonesia sendiri merupakan negara dengan jumlah perokok ketiga terbanyak di dunia dengan prevalensi perokok mencapai 36,3% penduduk (Riskesdas 2013). Hal ini mungkin turut andil menjelaskan mengapa pada subyek penelitian didapatkan usia rerata penderita lebih muda dibandingkan dengan penelitian yang dilakukan di luar negeri. Merokok menyebabkan PJK melalui mekanisme disfungsi endotel oleh karena pelepasan endothelin, produksi superoksid, dan penurunan produksi dan pelepasan *Nitric Oxide*. Paparan kronis terhadap asap rokok akan menyebabkan kekakuan pembuluh darah, penebalan dinding pembuluh darah, hiperplasi tunika intima yang pada akhirnya mendukung proses atherosklerosis yang difuse dan masif. (Rahman et al, 2007)

Hipertensi juga merupakan faktor resiko dan prediktor keparahan infark miokard. Studi sebelumnya menunjukkan bahwa tekanan darah diastolik yang tinggi berkorelasi positif terhadap terbentuknya kolateral pada pembuluh darah koroner (Shu et al, 2012). Demikian pula, Kyriakides dkk tahun 1999 menyatakan hal yang serupa bahwa hipertensi berkaitan dengan terbentuknya kolateral pada pembuluh darah koroner. Dalam penelitian kami tidak didapatkan perbedaan bermakna antara jejaring dan non jejaring ($p=0,139$).

6.2. Sebaran Tatalaksana pada Pasien STEMI

Pada kelompok non jejaring, didapatkan 65,62% pasien menjalani terapi revaskularisasi. Sedangkan, persentase pasien yang menjalani revaskularisasi pada kelompok jejaring secara bermakna lebih tinggi, yakni 86,36% ($p=0,001$).



Pasien yang menjalani terapi fibrinolitik pada kelompok non jejaring sebanyak 66,67% sedangkan pada kelompok jejaring sebanyak 68,43%. ($p=0,826$). Terapi PPCI diberikan kepada 18 pasien kelompok non jejaring (29,69%) dan 23 pasien kelompok jejaring (30%) ($p=0,828$).

Tidak semua pasien STEMI yang datang ke RS Saiful Anwar mendapat terapi reperfusi. Secara bermakna, persentase pasien yang direperfusi lebih tinggi pada kelompok pasien yang datang melalui jejaring komunikasi STEMI. Hal ini menyerupai apa yang telah dicapai oleh jejaring reperfusi STEMI yang diterapkan di Kanada (Cardiac Care Network) yang menunjukkan tingkat reperfusi yang makin baik dari tahun ke tahun sejak diberlakukannya Cardiac Care Network tahun 2007.

Tidak didapatkan perbedaan status pembiayaan kelompok pasien jejaring dibandingkan dengan non jejaring. Dengan kondisi pasien yang harus mengeluarkan biaya sendiri untuk dilakukan reperfusi adalah sebanding antara kedua kelompok ($p=0,988$), maka tingginya angka reperfusi pada kelompok jejaring kemungkinan dipengaruhi oleh edukasi yang lebih baik di prehospital atau puskesmas yang pertama kali menerima pasien tersebut.

Didapatkan juga FMC pada kelompok jejaring secara bermakna lebih pendek. Hal ini mungkin dikarenakan pada kelompok jejaring, tenaga medis sudah cukup paham bahwa pasien dengan gejala khas sindroma koroner akut harus segera dilakukan perekaman EKG dan ditindaklanjuti dengan dikonsultasikan melalui whatsapp jejaring untuk penegakan diagnosis.

Sedangkan pada pasien non jejaring, FMC dihitung dari nyeri dada sampai dengan pasien di disposed ke bagian kardiologi. Ada beberapa faktor selain dari faktor patient delay yang mempengaruhi FMC kelompok pasien ini. Bisa jadi



pasien diterima oleh bagian Emergency Medicine RS Saiful Anwar dan segera dikonsultasikan ke bagian jantung, tetapi pada beberapa kasus dapat pula konsultasi ini berlangsung lambat, misalnya karena pasien dirujuk oleh sejawat bagian lain dan dianggap bukan kasus kegawatan jantung. Atau dapat pula pasien sebelumnya telah dirawat di RS lain yang sangat bervariasi bagaimana tenaga kesehatan di RS tersebut mengeksplor keluhan yang dirasakan oleh pasien.

6.3. Uji Statistik Kelompok Jejaring Terhadap MACE

Prediktor terjadinya MACE bersifat multifaktorial. Beberapa faktor yang sudah terbukti mempunyai pengaruh terhadap terjadinya MACE pada pasien yang menderita sindroma koroner akut, di antaranya : Diabetes Mellitus, CKD, Hipertensi, multivessel disease, (Lim et al, 2005), LM disease, lokasi infark di anterior (Hochman et al, 2000), dan peningkatan CRP (Ridker et al, 2003).

Sedangkan, berkebalikan dengan hal-hal di atas, waktu door-to-balloon dan door-to-needle yang pendek, TIMI flow yang baik post prosedur merupakan faktor penghambat berkembangnya MACE pada pasien. (Edep et al, 2005)

Suatu studi di Inggris tahun 2010 menyatakan bahwa setelah era jejaring reperfusi, pasien STEMI yang datang ke prehospital secara bermakna menerima diagnosis dan terapi lebih awal (Daudelin et al, 2010). Nallamotheu dkk tahun 2013 melakukan studi retrospektif yang mengevaluasi hubungan antara waktu door-to-balloon dengan angka mortalitas pada pasien STEMI yang menjalani primary PCI. Hasil studi tersebut menunjukkan bahwa pada pasien dengan door-to-balloon yang lebih rendah secara signifikan angka mortalitas 1 tahunnya yang juga lebih rendah.



Sejalan dengan kedua studi di atas, pada penelitian kami, pasien yang datang melalui jejaring secara signifikan memiliki angka kejadian MACE yang lebih rendah.

Analisis multivariate tanpa perancu yang dilakukan menunjukkan bahwa pasien kelompok jejaring secara signifikan memiliki waktu door-to-reperfusion yang lebih singkat dan angka kejadian MACE yang lebih rendah dibandingkan pasien kelompok non jejaring. Lebih pendeknya waktu door-to-reperfusion ini dapat disebabkan di antaranya pada kelompok pasien jejaring, tim layanan kesehatan di RS tersier, dalam hal ini RS Dr. Saiful Anwar Malang mengetahui lebih awal akan adanya calon pasien STEMI yang menuju IGD. Dengan demikian tim dapat mempersiapkan lebih awal terutama dalam hal terapi primary PCI, dimana pihak operator akan dihubungi segera setelah tim IGD menerima kepastian keberangkatan pasien dari puskesmas menuju RS Saiful Anwar. Sehingga pada seting pasien datang melalui jejaring, operator akan siap lebih cepat dibandingkan dengan pasien kelompok non jejaring. Pada kelompok non jejaring, kontak kepada operator baru dilakukan setelah pasien tiba di IGD RS Saiful anwar sehingga besar kemungkinan akan didapatkan jeda waktu tunggu dari sejak operator dihubungi sampai dengan kedatangan operator ke RS.

Akan tetapi, pada analisis selanjutnya yakni multivariate dengan perancu, variabel waktu yakni door-to-balloon dan door-to-needle gagal menunjukkan nilai signifikansi. Perancu yang diperhitungkan dalam hal ini yakni kelompok jejaring/non jejaring itu sendiri, diabetes mellitus, *smoker*, modalitas reperfusi apakah dengan *primary PCI* atau fibrinolitik, lokasi infark di anterior atau non anterior, dan variabel waktu D2N dan D2B.



Analisis menunjukkan bahwa variabel waktu D2B dan D2N tidak terpilih sebagai model analisis. Variabel yang paling berperan pada penurunan angka kejadian MACE adalah kelompok jejaring itu sendiri dan dilakukannya primary PCI dibandingkan fibrinolitik. Dengan nilai OR sebesar 0,305, maka kemungkinan pasien yang datang melalui jejaring untuk menjadi MACE adalah sebesar 30% dari pasien non jejaring. Demikian pula dengan PCI. Pasien yang dikerjakan primary PCI akan menghambat kejadian MACE sebesar 0,436 kali dibandingkan pasien yang dilakukan fibrinolitik.

Walaupun pasien kelompok jejaring memiliki waktu D2B dan D2N yang secara signifikan lebih pendek daripada kelompok non jejaring, hal ini terbukti tidak signifikan dalam hal menurunkan angka kejadian MACE. Seperti disebutkan di atas, karena bermacam-macamnya faktor yang mempengaruhi terjadinya MACE, variabel waktu D2B dan D2N saja tidak cukup menjelaskan bagaimana angka kejadian MACE dapat ditekan pada pasien STEMI. Setelah memperhitungkan variabel perancu yang datanya tersedia pada penelitian ini, didapat bahwa faktor yang paling berperan pada angka kejadian MACE yang lebih rendah pada penelitian ini adalah faktor klasik yaitu kelompok jejaring itu sendiri dan pemilihan metode reperfusi dengan primary PCI.

Pasien yang dilakukan reperfusi dengan fibrinolitik berbeda dalam hal kejadian MACE dengan pasien yang dilakukan *primary PCI* pada studi ini. Hasil ini kontradiktif dengan studi CAPTIM maupun studi WEST yang menyatakan bahwa outcome 30 hari pasien STEMI yang diberikan terapi fibrinolitik tidak lebih jelek dibandingkan dengan pasien yang dilakukan primary PCI. Hal ini dikarenakan pada studi ini, rata-rata waktu *door-to-needle* pasien yang datang lewat jejaring dan terlebih non jejaring belum mencapai waktu *door-to-needle*



yang ditargetkan oleh *guideline* yakni dibawah 10 menit, atau minimal setara dengan D2N yang menjadi acuan kedua studi tadi yakni 2 jam.

Beberapa kelemahan studi ini di antaranya; tidak dilakukan evaluasi patensi koroner. Misalnya apakah pasien yang diberikan terapi trombolitik berhasil atau gagal, dan pada pasien yang dilakukan primary PCI tidak dilakukan evaluasi TIMI Flow pasca prosedur. Apabila prosedur reperfusi dikerjakan tetapi TIMI Flow yang baik tidak tercapai, maka proses iskemik tetap berlanjut yang menyebabkan pasien tetap memiliki resiko untuk berkembang menjadi MACE.

Walaupun memperhitungkan variabel diabetes mellitus, tetapi studi ini tidak melihat nilai gula darah pasien saat admisi. Beberapa studi sepakat bahwa gula darah saat admisi, daripada nilai HbA1C, lebih berpengaruh signifikan terhadap terjadinya MACE.

Berat badan pasien juga tidak diperhatikan pada studi ini. Tahun 2014, Sohn dkk menemukan bahwa studi pencitraan dengan *cardiac magnetic resonance* (CMR) menemukan hubungan yang terbalik antara berat badan dengan infarct size pada pasien STEMI yang dilakukan primary PCI.

Studi ini menggunakan data sekunder, dengan sampel yang kecil, beberapa faktor perancu tidak didapatkan datanya, misalnya berat badan, TIMI flow pasca prosedur, nilai eGFR, anatomi koroner, dan merupakan studi retrospektif.



BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1. Kesimpulan

Jejaring komunikasi STEMI Malang dan reperfusi menggunakan *primary PC* menurunkan kejadian ALO, syok kardiogenik, dan mortalitas inhospital pada pasien STEMI yang dirawat di RS Saiful Anwar Malang. Pasien STEMI yang datang melalui jejaring komunikasi lebih sering menerima reperfusi dibandingkan dengan pasien yang datang tanpa melalui jejaring dan pasien yang datang melalui jejaring secara signifikan lebih pendek dalam hal waktu D2B dan D2N. Namun demikian, waktu yang lebih singkat pada kelompok jejaring ini gagal menjelaskan penurunan angka kejadian MACE pada pasien STEMI yang dirawat di RS Dr. Saiful Anwar Malang.

7.2. Saran

Penelitian lanjutan dengan menggunakan metode penelitian prospektif dapat memberikan gambaran yang lebih jelas mengenai peran jejaring komunikasi pada perbaikan luaran pasien STEMI. Diperlukan koordinasi dari tingkat puskesmas untuk mendapatkan data yang akurat mengenai lama waktu yang diperlukan pasien untuk mencapai Puskesmas dan lama waktu yang diperlukan dari Puskesmas sampai mencapai pintu UGD RS Rujukan Tersier. Pencatatan lebih mendalam mengenai langkah-langkah yang dilalui sebelum dilakukan reperfusi di RS Rujukan Tersier (seperti waktu aktivasi Cath Lab, waktu persiapan obat trombolisis, waktu yang diperlukan untuk proses pendaftaran dan administrasi pasien) perlu diperbaiki dalam studi di kemudian hari.