

Tinjauan Pustaka

**Tinjauan Mendalam Pengaruh Insufisiensi Renal terhadap Major Adverse Cardiovascular Event (MACE) dan Mortalitas pada Pasien Infark Miokard Akut Elevasi Segmen St (IMA-EST)**

***In-Depth Review of the Influence of Renal Insufficiency on Major Adverse Cardiovascular Event (MACE) and Mortality in Patients with Acute St-Segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI)***

Akhmad Isna Nurudinulloh<sup>1</sup>, Setyasih Anjarwani<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departemen Jantung dan Pembuluh Darah, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Indonesia – RSUD Dr. Saiful Anwar Provinsi Jawa Timur, Indonesia

Diterima 30 Maret 2024; direvisi 10 April 2024; publikasi 25 Oktober 2024

INFORMASI ARTIKEL

Penulis Koresponding:

Akhmad Isna Nurudinulloh. Departemen Jantung dan Pembuluh Darah, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Indonesia – RSUD Dr. Saiful Anwar Provinsi Jawa Timur, Indonesia. Jl Jaksa Agung Suprpto No. 2 Malang 65111.  
Email: [akhmadisna@gmail.com](mailto:akhmadisna@gmail.com)

ABSTRAK

Penerapan prosedur invasif yang luas seperti angiografi koroner dan intervensi koroner perkutan (IKP) primer ke dalam manajemen rutin pasien dengan infark miokard akut elevasi segmen ST (IMA-EST) dalam 10 tahun terakhir telah menyebabkan peningkatan yang signifikan dalam prognosis pasien. Pada saat yang sama, hal ini juga menimbulkan masalah dan pertanyaan baru, sebagian besar terkait dengan fakta bahwa terdapat banyak pasien usia lanjut dan/atau pasien dengan komorbid yang perlu menjalani prosedur invasif ini. Salah satu komorbid yang paling penting adalah insufisiensi renal. Pasien IMA-EST dengan insufisiensi renal biasanya datang dengan lesi aterosklerosis yang lebih luas, termasuk kalsifikasi koroner yang difus, yang merupakan tantangan bagi ahli jantung intervensi terhadap risiko komplikasi periprocedural yang lebih tinggi, risiko restenosis lebih tinggi, kejadian *major adverse cardiovascular event* (MACE), dan mortalitas pasien. Tinjauan ini membahas secara mendalam pengaruh insufisiensi renal terhadap MACE dan mortalitas pada pasien IMA-EST.

*Kata Kunci: insufisiensi renal, IMA-EST, MACE, mortalitas.*

ABSTRACT

*The widespread implementation of invasive procedures such as coronary angiography and primary percutaneous coronary intervention (PCI) into the routine management of patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) in the last 10 years has led to a significant improvement in patient prognosis. At the same time, this also raises new problems and questions, mostly related to the fact that there are many elderly patients and/or patients with comorbidities who need to undergo this invasive procedure. One of the most important comorbidities is renal insufficiency. STEMI patients with renal insufficiency typically present with more extensive atherosclerotic lesions, including diffuse coronary calcification, which poses a challenge to the interventional cardiologist due to a higher risk of periprocedural complications, higher risk of restenosis, major adverse cardiovascular event (MACE), and patient mortality. This review discusses in depth the influence of renal insufficiency on MACE and mortality in STEMI patients.*

*Keywords: renal insufficiency, STEMI, MACE, mortality.*



## PENDAHULUAN

Infark miokard akut elevasi segmen ST (IMA-EST) adalah keadaan dimana terjadi iskemik miokard transmural yang menyebabkan cedera miokard atau nekrosis.<sup>1</sup> IMA-EST terjadi akibat oklusi satu atau lebih arteri koroner yang memasok darah ke jantung yang terjadi menjadi mendadak ini biasanya disebabkan oleh ruptur plak aterosklerosis, erosi, fisura atau diseksi yang menyebabkan obstruksi trombus. Faktor risiko utama terjadinya IMA-EST adalah dislipidemia, diabetes melitus, hipertensi, merokok dan riwayat keluarga dengan penyakit jantung koroner.<sup>2</sup>

Berdasarkan *European STEMI registry*, angka kejadian STEMI sebesar 58 per 100.000 per tahun pada tahun 2015. Mortalitas selama perawatan pada pasien STEMI sebesar 4-12% dan mortalitas dalam 1 tahun sebesar 10%.<sup>3</sup> Di Indonesia, prevalensi penyakit jantung sebesar 7,2 % dari seluruh populasi, tahun 2018 menunjukkan prevalensi adalah sebesar 1,5%.<sup>4</sup>

Insufisiensi renal telah terbukti cukup banyak terjadi pada populasi umum, dengan prevalensi sekitar 12% pada orang dewasa. Semakin diketahui bahwa insufisiensi renal merupakan faktor risiko independen dalam perkembangan penyakit jantung koroner (PJK).<sup>5</sup> Selain itu, insufisiensi renal dikaitkan dengan risiko kardiovaskular dan semua penyebab kematian yang lebih tinggi, termasuk peningkatan angka kematian setelah IMA-EST dan setelah PCI dengan atau tanpa pemasangan stent.<sup>67</sup> Semua kondisi ini meningkat secara eksponensial seiring dengan penurunan progresif laju filtrasi glomerulus (GFR) (gambar 2). Dari beberapa studi dikatakan bahwa titik potong kritis adalah ketika perkiraan GFR (eGFR) turun di bawah 60 ml/menit/1,73 m<sup>2</sup>.

Pasien dengan insufisiensi renal beresiko lebih tinggi untuk menderita aterosklerosis dan gagal jantung, yang mengakibatkan kematian kardiovaskular dibandingkan pasien dengan kondisi ginjal baik.<sup>8</sup> Hal ini kemungkinan besar disebabkan

oleh percepatan perkembangan penyakit kardiovaskular pada individu dengan insufisiensi renal. Selain itu, pasien dengan insufisiensi renal lebih cenderung mengalami gejala angina yang atipikal, yang dapat menunda diagnosis dan berdampak buruk pada *outcome* pasien.<sup>9</sup> Efek buruk insufisiensi ginjal sedang hingga berat terhadap prognosis kardiovaskular telah dilaporkan pada pasien yang juga menderita IMA-EST. Dalam studi terhadap lebih dari 130.000 pasien lanjut usia yang dirawat di rumah sakit karena infark miokard akut (MI), angka kematian dalam 1 tahun adalah 24%, 46%, dan 66% pada pasien dengan serum kreatinin masing-masing 1,5 mg/dl, 1,5-2,4 mg/dl, dan 2,5-3,9 mg/dl.<sup>10</sup> Peningkatan risiko serupa juga dicatat dalam analisis terhadap >18.000 pasien dengan IMA-EST dalam dua uji coba besar (GUSTO IIB dan III).<sup>6</sup> Kehadiran insufisiensi renal yang ringan pun tampaknya meningkatkan *outcome* yang buruk pada pasien yang dilakukan PCI dengan atau tanpa pemasangan stent, namun tidak meningkatkan risiko restenosis setelah *coronary angiography* atau dengan pemasangan stent dalam beberapa penelitian. Hubungan antara kematian dan level fungsi ginjal telah diilustrasikan dalam beberapa penelitian yang juga melibatkan pasien yang menjalani operasi *coronary artery bypass graft surgery* (CABG).

## PATOFISIOLOGI

Sindroma koroner akut merupakan hasil dari disrupsi plak aterosklerosis yang diikuti agregasi platelet dan pembentukan thrombus intrakoroner. Oklusi thrombus total berhubungan dengan iskemik yang berat dan terjadinya nekrosis luas yang bermanifestasi sebagai ST-elevasi miokard infark. Proses pembentukan aterosklerosis diawali dengan akumulasi dari kolesterol LDL dan lemak jenuh di tunika intima endotel yang diikuti dengan adhesi leukosit ke endotel kemudian terjadi diapedesis dan

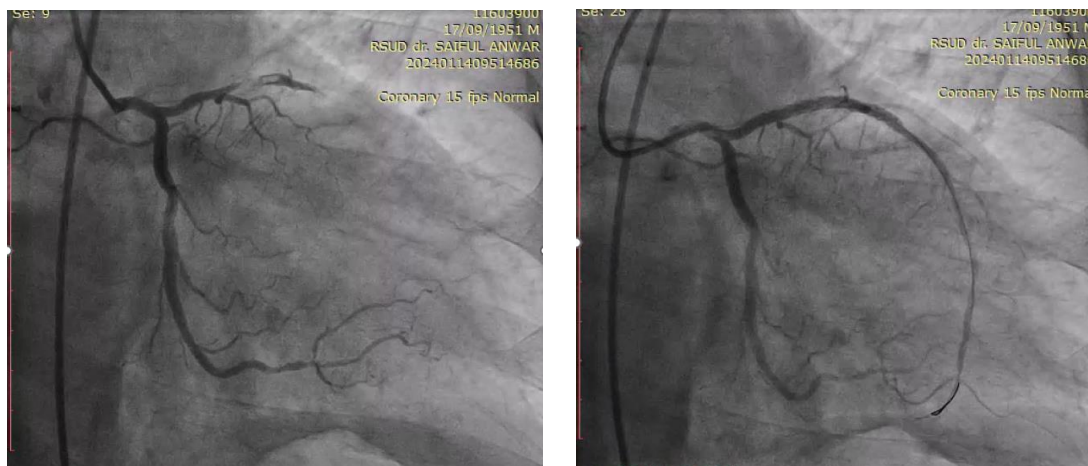
masuk ke tunika intima. Lipid akan berakumulasi membentuk foam cell. Foam cell kaya akan mediator inflamasi akan mengaktivasi berbagai tipe sel dan agen chemoattractant seperti sitokin proinflamasi, makrofag, limfosit T, sel mast, neutrophil dan sel dendritik. Hal yang akan terjadi kemudian terjadinya migrasi dari sel otot-otot polos dari tunika media, proliferasi dan deposisi matrik ekstraseluler termasuk proteoglikan, kolagen interstitial, dan serat elastin membentuk plak. Plak kemudian mengalami kalsifikasi, *remodeling* endotel ke bagian lumen, kemudian terjadi sumbatan di bagian arteri. Terjadinya ruptur plak, fisura atau ulserasi memicu pembentukan trombus sehingga menyebabkan oklusi arteri baik total ataupun subtotal. Trombosit memegang peranan penting dalam pembentukan trombus melalui proses adhesi, aktivasi, dan agregasi. Disrupsi plak mengekspresikan substansi trombogenik. Fibrinogen dan trombospondin yang disekresikan dari granul menyebabkan agregasi trombosit melalui ikatan kompleks glikoprotein (GP) IIb/IIIa. Glikoprotein tersebut menyebabkan trombosit tetap menempel pada subendotel. Setelah terjadi adhesi, trombosit akan diaktivasi untuk menghasilkan molekul agonis proagregasi seperti thrombin, serotonin, adenosin difosfat (ADP) dan tromboksan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>). Agonis-agonis ini akan memperkuat aktivasi trombosit, menempel pada reseptor spesifik pada trombosit untuk mengaktivasi kompleks GPIIb/IIIa. Setelah teraktivasi, reseptor GP IIb/IIIa akan mengalami perubahan konformasi yang memungkinkan untuk berikatan dengan fibrinogen. Sistem kaskade koagulasi juga memiliki peranan penting pembentukan thrombin. Trombin akan mengubah fibrinogen menjadi fibrin yang merupakan komponen penting dari trombus arteri dan salah satu aktivator trombosit paling poten dengan berikatan pada reseptor di membran trombosit.<sup>11</sup>

Kalsifikasi vaskular, yang mungkin bersifat intimal atau medial, merupakan

manifestasi yang sering terjadi pada pasien dengan komorbid insufisiensi renal. Kalsifikasi intimal dikaitkan dengan usia yang lebih tua, dan memiliki riwayat atau risiko aterosklerosis yang tinggi. Sedangkan kalsifikasi medial dikaitkan dengan usia yang lebih muda, risiko aterosklerosis yang lebih rendah, durasi hemodialisis yang lebih lama, dan kelainan serum kalsium fosfat.<sup>12</sup> Kalsifikasi arteri koroner yang diukur dengan *electron beam computerized tomography* (CT) dikaitkan dengan beban plak koroner pada populasi umum dan meningkat secara signifikan pada pasien dengan insufisiensi renal.

Uremia dan RRT mengakibatkan peningkatan stres oksidatif, produksi fragmen komplemen dan sitokin, peningkatan molekul adhesi dalam sel endotel, dan faktor proinflamasi lainnya. Faktor-faktor ini mungkin memberikan lingkungan yang tepat untuk perkembangan percepatan aterosklerosis. Penghambatan sintesis oksida nitrat (NO), yang merupakan temuan umum pada pasien dialisis, dapat menyebabkan vasokonstriksi dan hipertensi, sehingga mengakibatkan dampak buruk pada kardiovaskular.

*Asymmetrical dimethylarginine* (ADMA) adalah senyawa endogen paling spesifik dengan efek penghambatan pada sintesis NO. Di antara pasien dialisis, ADMA mungkin merupakan prediktor signifikan terhadap *outcome* kardiovaskular dan mortalitas. Beberapa penelitian telah meneliti hubungan antara nilai homosistein plasma dan risiko kejadian *major adverse cardiovascular event* (MACE) pada pasien dengan penyakit renal insufisiensi; nilai yang tinggi dikaitkan dengan prevalensi kejadian aterosklerotik atau trombotik vaskular yang lebih tinggi dan konsentrasi serum folat, vitamin B<sub>12</sub>, dan vitamin B<sub>6</sub> yang lebih rendah (kofaktor dalam metabolisme homosistein).



**Gambar 1.** Intervensi koroner perkutan (IKP) primer pada pasien dengan insufisiensi renal dan infark miokard akut elevasi segmen ST (IMA-EST). (A) *Acute total occlusion* 100% di proximal arteri *Left Anterior Descending* (LAD). Tampak juga di pembuluh darah *Left Circumflex* (LCx) terdapat *non-significant stenosis* di distal LCx. (B) Pasca implantasi stent di proximal-mid LAD dengan residual stenosis 0%.

### **PENDEKATAN DIAGNOSTIK PADA PASIEN INSUFISIENSI RENAL DAN IMA-EST**

Diagnosis IMA-EST pada pasien dengan insufisiensi renal didasarkan pada gambaran klinis, EKG, dan pemeriksaan laboratorium Troponin atau Hs Troponin. Ada spekulasi bahwa prognosis yang sangat buruk pada pasien dialisis dengan infark miokard akut (IMA) mungkin disebabkan oleh meningkatnya jumlah "presentasi klinis atipikal", yang mengakibatkan kegagalan diagnosis dan kecepatan dalam revaskularisasi yang kurang.<sup>13</sup> Sebagai contoh, adanya dyspnoea saja akibat IMA-EST pada individu yang menjalani perawatan dialisis mungkin secara keliru dikaitkan dengan kelebihan volume. Selain itu, kelainan awal pada EKG, seperti hipertrofi ventrikel kiri, dapat menutupi perubahan karakteristik iskemia. Gambaran kejadian IMA yang tidak khas pada pasien dialisis dibandingkan dengan pasien non-dialisis ditunjukkan dalam kohort retrospektif.<sup>14</sup> ketika pasien dialisis secara signifikan lebih kecil kemungkinannya untuk terdiagnosis IMA-EST saat masuk rumah sakit (55% vs

79%), disertai nyeri dada (44% vs 68%), atau memiliki elevasi ST (19% vs 36%).

Perkiraan *glomerular filtration rate* (eGFR) harus dihitung untuk setiap pasien yang dirawat karena IMA-EST, terutama sebelum pemberian media kontras. Atensi lebih diberikan pada pasien usia lanjut, penderita diabetes, dan pasien dengan berat badan rendah, di mana ketiga karakteristik ini meningkatkan risiko *outcome* yang jelek pada pasien-pasien dengan IMA-EST.

Hanya ada dua perbedaan pendekatan diagnostik pada pasien IMA-EST dan renal insufisiensi dibandingkan pasien dengan fungsi ginjal normal: (1) Interpretasi nilai troponin harus selalu dilakukan hati-hati untuk menghindari diagnosis positif palsu dari IMA (pengukuran serial disarankan); dan (2) prosedur diagnostik apa pun yang memerlukan penggunaan zat kontras (yaitu, angiografi koroner, *coronary computed tomography angiography* (CCTA), dll), termasuk waktunya, harus dipertimbangkan dengan cermat sebelum dilakukan.

**Tabel 1.** Rekomendasi penggunaan obat tertentu pada pasien IMA-EST dan insufisiensi renal

Obat	Rekomendasi
LMWH	Pada pasien dengan CrCl <30 ml/menit obat ini dikontraindikasikan atau diperlukan penyesuaian dosis
Heparin	Hanya perpanjangan waktu paruh yang minimal pada insufisiensi renal, tidak ada rekomendasi spesifik
Fondaparinux Bivalirudin	Pada pasien dengan CrCl <30 ml/menit, obat ini dikontraindikasikan Kecepatan infus harus dikurangi menjadi 1 mg/kg/jam pada pasien dengan CrCl <30 ml/menit, menjadi 0,25 mg/kg/jam pada pasien yang menjalani hemodialisis
Aspirin	Sebagian besar dimetabolisme di liver, tidak ada <i>precaution</i> khusus pada pasien insufisiensi renal
Clopidogrel Eptifibatide	Tidak cukup informasi, mungkin aman pada pasien insufisiensi renal Pada pasien dengan CrCl <30 ml/menit merupakan kontraindikasi. Pada pasien dengan CrCl 30–50 ml/menit dosis infus harus dikurangi menjadi 1 mg/kg/menit
Beta Blocker	Pengurangan dosis dianjurkan untuk beberapa $\beta$ -blocker (misalnya, atenolol) pada pasien dengan CrCl <35 ml/menit
Antagonis Kalsium	Variabilitas bioavailabilitas antar individu yang tinggi (terutama berlaku untuk verapamil), eliminasi urin hanya 25%, sebagian besar eliminasi melalui liver. Verapamil memiliki interaksi risiko obat yang tinggi
Statin	Statin dosis tinggi tidak boleh digunakan pada pasien gagal ginjal (CrCl <30 ml/menit)
ACE-inhibitor	Pengurangan dosis pada pasien dengan CrCl <30 ml/menit. Pemantauan elektrolit plasma (risiko tinggi hiperkalemia) dan kreatinin sangat penting
Angiotensin receptor blocker Digitalis	Pemantauan keseimbangan elektrolit dan kreatinin Eliminasi melalui ginjal, waktu paruh pada CKD dapat diperpanjang hingga 4-5 kali lipat

\*. IMA-EST: infark miokard akut elevasi segmen ST, LMWH: *low molecular weight heparin*, CrCl: *creatinine Clearance*, ACE: *angiotensin converting enzyme*

## PEMILIHAN OBAT DAN DOSIS

Adanya gangguan insufisiensi renal membuat penatalaksanaan pasien yang menderita IMA-EST menjadi lebih kompleks. Dalam kasus insufisiensi ginjal berat (klirens kreatinin (CrCl) <30 ml/menit), sejumlah obat perlu diturunkan dosis titrasinya atau bahkan mungkin dikontraindikasikan.<sup>3</sup> Secara umum, obat apa pun harus digunakan dengan sangat hati-hati pada pasien dengan insufisiensi renal. Banyak obat yang dieliminasi oleh ginjal dan gangguan fungsi ginjal dapat memperberat proses eliminasi obat tersebut dan berdampak buruk pada *outcome* pasien.

Jelasnya, risiko efek samping obat meningkat secara signifikan pada pasien dengan insufisiensi renal. Selain itu, risiko interaksi obat pada pasien yang menggunakan beberapa obat secara kombinasi sangat tinggi. Dokter ahli jantung

yang merawat pasien IMA-EST harus menyadari dampak penurunan eGFR pada konsentrasi plasma obat yang mereka berikan kepada pasiennya. Dalam praktiknya, *low molecular weight heparins* (LMWH) perlu diperhatikan karena risiko komplikasi pendarahan parah jika dosis LMWH tidak disesuaikan dengan eGFR sebenarnya. Rekomendasi praktis untuk obat yang paling sering digunakan pada pasien IMA-EST dan insufisiensi renal tercantum pada tabel 1.

## STRATEGI REPERFUSI

Penelitian Keeley dkk. dari 23 studi sistematis yang mencakup terapi reperfusi pada STEMI. Dari 7.739 pasien yang datang dengan STEMI, 3.872 mendapatkan perawatan dengan IKPP dan 3.867 sisanya mendapatkan perawatan dengan terapi trombolitik. Luaran utama dari penelitian

ini adalah berupa kejadian syok kardiogenik. Dari hasil penelitian tersebut didapatkan penurunan kematian secara keseluruhan (7% vs 9%;  $P = .0002$ ), infark berulang nonfatal (3% vs 7%;  $P < .0001$ ), stroke (1% vs 2%;  $P = .0003$ ), dan kejadian MACE secara keseluruhan (8% vs 14%;  $P < .0001$ ) yang menjalani IKPP. Data ini mengarah pada perubahan pedoman yang merekomendasikan IKPP sebagai terapi reperfusi pilihan untuk STEMI bila waktu <120 menit ke pusat intervensi koroner; mereka juga memacu perkembangan pesat terapi intervensi untuk mengobati lesi infark miokard akut.<sup>15</sup>

Revaskularisasi telah terbukti memperbaiki *outcome* pasien yang menderita IMA-EST dan insufisiensi renal. Hal ini berlaku untuk semua derajat insufisiensi renal.<sup>3</sup> Sebuah penelitian terbaru<sup>16</sup> bahkan menunjukkan bahwa angiografi koroner dan/atau PCI (dibandingkan dengan strategi konservatif) tidak menimbulkan efek jangka panjang perubahan eGFR pada pasien dengan IMA-EST. Keadaan insufisiensi renal seharusnya tidak menghalangi potensi manfaat intervensi PCI yang dapat menyelamatkan nyawa pasien. Keputusan mengenai apakah dan kapan harus dilakukan angiografi koroner dan/atau PCI pada pasien dengan IMA-EST dan insufisiensi renal harus selalu didasari evaluasi individu terhadap risiko kardiak versus risiko renal. Dalam keadaan mendesak dengan kondisi jantung yang mengancam (misalnya, terjadinya IMA-EST, baik dengan atau tanpa komplikasi gagal jantung akut atau syok), prosedur IKP primer harus dilakukan tanpa ditunda-tunda tanpa melihat kondisi atau derajat insufisiensi renal. Operasi bypass menunjukkan setidaknya hal yang sama (atau bahkan lebih merugikan) yang berdampak pada fungsi ginjal dalam prosedur IKP pada pasien dengan insufisiensi renal, dan dengan demikian keputusan apakah akan dilakukan IKP atau CABG harus dilakukan dengan prosedur standard seperti untuk pasien dengan

fungsi ginjal normal.

### **CONTRAST INDUCED NEPHROPATHY**

Pemberian media kontras dapat menyebabkan bentuk cedera ginjal akut yang biasanya reversibel dan dapat dimulai segera setelah kontras diberikan. Hal ini dikenal dengan istilah *contrast induced nephropathy* (CIN).<sup>17</sup> CIN biasanya didefinisikan sebagai peningkatan kreatinin serum (SCr) baik secara absolut (0,5 hingga 1,0 mg/dl) atau sebagai peningkatan proporsional SCr sebesar 25–50% di atas nilai *baseline*, yang terjadi dalam 24 jam pertama setelah paparan kontras dan mencapai puncaknya hingga 5 hari setelahnya.<sup>18</sup> Dalam kebanyakan kasus, gejala sequele yang permanen pada pasien dengan CIN berat secara klinis yang kemudian memerlukan hemodialisis menetap setelah dilakukan IKP sangat jarang terjadi: pada pasien non-selektif yang menjalani angiografi koroner elektif, jumlahnya di bawah 1%<sup>19</sup>; dan pada pasien dengan IMA-EST kejadiannya dapat meningkat hingga 12%.<sup>20</sup> Pasien yang berisiko lebih tinggi terkena CIN adalah mereka yang memiliki *baseline* SCr  $\geq 1,5$  mg/dl atau eGFR  $< 60$  ml/mnt/1,73 m<sup>2</sup>, terutama pada pasien dengan komorbid diabetes dan diobati dengan obat golongan biguanid.

Pengobatan optimal untuk mencegah CIN masih belum pasti. Pasien dengan fungsi ginjal mendekati normal memiliki risiko kecil dan umumnya pasien harus menghindari kondisi kekurangan cairan tubuh. Dengan mengikuti langkah-langkah pencegahan, pasien dengan peningkatan risiko serta pasien yang diindikasikan untuk dilakukan angiografi koroner dan/atau PCI harus menerima perawatan khusus untuk menghindari CIN:

- Gunakan, jika memungkinkan, pencitraan *cardiovascular magnetic resonance* (CMR) atau CT Scan Cardiac tanpa agen radiokontras
- Jangan gunakan agen dengan osmolaritas tinggi dan gunakan agen isoosmolar (lihat di bawah)

- Gunakan zat kontras dosis rendah dan hindari pemeriksaan yang berulang dan waktu dekat (<48 jam)
- Hindari kekurangan intake cairan dan obat antiinflamasi nonsteroid
- Jika tidak ada kontraindikasi terhadap peningkatan volume cairan tubuh, protokol saat ini merekomendasikan hidrasi dengan cairan intravena isotonik sebelum prosedur dan dilanjutkan selama beberapa jam setelahnya. Jenis cairan dan waktu yang optimal belum diketahui pasti. Saat ini ada dua regimen yang disarankan, antara lain:<sup>20,21</sup>
  - Saline isotonik dengan kecepatan 1,0 ml/kgBB/jam, dimulai 6–12 jam sebelum prosedur dan dilanjutkan setidaknya selama 6–12 jam setelah pemberian kontras
  - Bolus 3,0 ml/kgBB bikarbonat isotonik (yaitu 150 mEq natrium bikarbonat diencerkan dengan 850 ml dekstrosa 5%) selama 1 jam sebelum prosedur, dan dilanjutkan dengan kecepatan 1,0 ml/kgBB/jam selama 6 jam setelah prosedur
- Meskipun terdapat data yang berten-tangan, pemberian asetilsistein dis-arankan dengan dosis 600-1200 mg per oral dua kali sehari, sehari sebelum dan pada hari prosedur. Pemberian secara intravena tidak disarankan rutin karena potensi risiko reaksi anafilaksis.
- Penggunaan profilaksis manitol atau diuretik lainnya tidak dianjurkan
- Metformin harus ditunda pemberiannya selama 48 jam sebelumnya prosedur tindakan
- Melakukan profilaksis dengan *hemodiafiltrasi* (HDF) atau hemodialisis pada pasien dengan insufisiensi renal stadium 3 dan 4 tidak dianjurkan, sedangkan pada penderita insufisiensi renal stadium 5, profilaksis HDF dianjurkan setelah paparan kontras jika sudah ada akses pembuluh darah yang berfungsi untuk HDF.

**Tabel 2.** Agen kontras yang digunakan untuk angiografi koroner dan/atau intervensi koroner perkutan

Nama generik	Osmolaritas	Ionisitas	Viskositas (mPa x s)	Kekurangan
Diatrizoate	Tinggi (1,94 Osm/kg)	Ionik	10	Terlalu banyak efek merugikan, yang belum terlihat secara klinis
Ioxaglate	Rendah (0,60 Osm/kg)	Ionik	15,7	Muntah 2–3%, ruam kulit 1–2%; Namun, tidak berpengaruh pada trombosit
Iohexol	Rendah (0,84 Osm/kg)	Non-ionik	20,4	Aktivasi trombosit ringan, risiko kecil penutupan pembuluh darah tiba-tiba
Iopamidol	Rendah (0,80 Osm/kg)	Non-ionik	20,7	Aktivasi trombosit ringan, risiko kecil penutupan pembuluh darah tiba-tiba
Iopromide	Rendah (0,77 Osm/kg)	Non-ionik	10	Aktivasi trombosit ringan, risiko kecil penutupan pembuluh darah tiba-tiba
Ioversol	Rendah (0,70 Osm/kg)	Non-ionik	9,9	Aktivasi trombosit ringan, risiko kecil penutupan pembuluh darah tiba-tiba
Iodixanol	Iso- (0,29 Osm/kg)	Non-ionik	26	Aktivasi trombosit ringan, risiko kecil penutupan pembuluh darah tiba-tiba, dan insidensi <i>Contrast Induced Nephropathy</i> (CIN) sangat rendah

## AGEN KONTRAS

Agen kontras diklasifikasikan menurut osmolaritasnya (tergantung pada rasio atom yodium terhadap partikel yang aktif secara osmotik). Agen kontras osmolal tinggi (2 Osm/kg) jauh lebih hiperosmolal dibandingkan dengan plasma. Agen kontras osmolal tinggi juga disebut "agen dengan rasio 1,5" karena terdapat fakta bahwa agen kontras tersebut berdisosiasi menjadi dua partikel yang aktif secara osmotik untuk setiap tiga atom yodium. Agen dengan osmolal rendah (0,6-0,9 Osm/kg) masih bersifat hiperosmolal terhadap plasma. Agen dengan osmolal rendah juga disebut "agen rasio 3" (tiga atom yodium per setiap partikel yang aktif secara osmotik). Mereka dibagi lagi menjadi monomer non-ionik (rasio 3:1) dan dimer ionik (rasio 6:2). Agen iso-osmolal adalah dimer non-ionik dengan rasio 6:1 (agen rasio 6) dan iso-osmolal terhadap plasma. Bandingkan berbagai zat kontras yang disajikan pada tabel 3. Secara umum, zat ionik tidak mengaktifkan agregasi trombosit, sedangkan zat non-ionik memiliki beberapa sifat pengaktif agregasi trombosit, sehingga menimbulkan risiko penutupan pembuluh darah secara tiba-tiba yang sedikit lebih tinggi.<sup>22</sup> Di sisi lain, agen non-ionik memiliki efek samping non-jantung yang jauh lebih sedikit, termasuk risiko CIN yang lebih rendah.

Reaksi kontras yang merugikan secara klinis sangat jarang terjadi. Reaksi kontras yang merugikan sebagian besar terbatas pada ruam kulit dan/atau mual (muntah). Sebuah penelitian kecil<sup>23</sup> menggambarkan enam pasien dengan reaksi kontras yang merugikan sebelumnya (ruam, bronkospasme akut atau anafilaksis), yang menjalani IKP primer untuk IMA-EST setelah premedikasi dengan steroid intravena dan H1/ H2 blockers, dan tidak ada efek samping yang merugikan. Laporan kasus di studi lain memiliki hasil yang serupa, di mana angiografi koroner/IKP dilakukan pada pasien yang pernah mengalami reaksi kontras yang merugikan sebelumnya dengan menggunakan premedikasi serupa secara rutin, dan tidak

pernah ditemukan reaksi merugikan media kontras kedua pada pasien yang menjalani angiografi koroner/IKP.

Pemilihan zat kontras bukan merupakan masalah penting bagi pasien elektif dengan fungsi ginjal normal (yang memiliki risiko reaksi merugikan sangat rendah termasuk CIN pada semua zat kontras yang tersedia zaman ini). Perilaku selektif dalam pemilihan zat kontras lebih diperhatikan pada pasien IMA-EST dengan gangguan insufisiensi renal, terutama bagi mereka yang menderita komorbid diabetes mellitus. Dalam kelompok risiko tinggi ini, agen kontras non-ionik osmolal rendah atau iso-osmolal harus digunakan untuk menghindari *outcome* yang buruk.

Freeman dkk merekomendasikan formula sederhana untuk menghitung dosis kontras maksimum (*maximum contrast dose/ MCD*) = 5 x berat badan (kg)/ creatinine (mg/dL). Dosis kontras mewakili prediktor independen yang kuat mengenai perlunya tatalaksana dialisis pasca IKP. (kg)/kreatinin (mg/dL). Kontras dosis mewakili prediktor independen terkuat mengenai perlunya pengobatan dialisis pasca PCI. Kematian selama perawatan di rumah sakit ditemukan secara signifikan lebih tinggi pada pasien yang mendapatkan kontras melebihi MCD dibandingkan dengan pasien yang tidak.

Jumlah media kontras idealnya harus dibatasi maksimal 50 ml untuk *diagnostic coronary angiography* (DCA). Dalam beberapa studi di luar ini masih sulit untuk dicapai pada prosedur angiografi rutin sebagai dosis kontras rata-rata (SD) dalam sebuah studi acak pada 1308 pasien elektif (pasien dengan insufisiensi renal terdapat 2% di antaranya) adalah 106 ml.<sup>22</sup> Di pusat pendidikan kami sendiri hal ini mampu dicapai di mana dalam prosedur DCA, penggunaan kontras umumnya <50 ml. Pemeriksaan ulang serum creatinine dilakukan hingga hari ke-3 pasca dilakukannya prosedur tindakan yang menggunakan kontras untuk mendeteksi adanya CIN.



## **KOMPLIKASI PERDARAHAN**

Komplikasi pendarahan lebih sering terjadi pada pasien dengan insufisiensi renal dibandingkan pada pasien dengan fungsi ginjal normal. Komplikasi ini sebagian besar terjadi terkait dengan risiko overdosis obat pada pasien dengan penurunan eGFR; Komplikasi di lokasi *puncture* terjadi disebabkan oleh kondisi vaskular perifer yang memiliki kalsifikasi dan aterosklerosis. Pencegahan komplikasi pendarahan lokal dapat dicapai dengan menggunakan pendekatan *puncture* akses radial dibandingkan pendekatan akses femoral. Hematuria merupakan komplikasi perdarahan yang jarang terjadi dan jarang mengakibatkan keparahan secara klinis. Hal ini terkait dengan penempatan kateter kandung kemih atau penyakit saluran kemih yang mendasarinya.

## **MAJOR ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENT (MACE)**

*Major adverse cardiovascular event* (MACE) merupakan bagian terbesar dari hasil luaran klinis yang digunakan untuk mengevaluasi luaran klinis pada penelitian uji klinis di bidang kardiovaskular. Kejadian luaran klinis kardiovaskular digunakan sebagai ukuran pengganti dalam menilai keamanan dan efektivitas dari intervensi tertentu. Dalam hal intervensi koroner perkutan primer, kejadian luaran kardiovaskular utama meliputi kejadian aritmia maligna, syok kardiogenik, gagal jantung, dan stroke.

## **ARITMIA MALIGNA**

Aritmia merupakan gangguan irama jantung yang dapat terjadi pada atrial, nodus atrioventrikular atau ventrikular. Beberapa pasien dengan SKA yang telah mengalami infark miokard atau yang telah menjalani operasi jantung mempunyai risiko untuk terjadinya aritmia ventrikular. Aritmia salah satu komplikasi tersering dan penyebab kematian pada pasien dengan infark miokard. Frekuensi aritmia terbesar

terjadi sebelum atau selama IKPP yang menunjukkan bahwa iskemia miokard dan cedera reperfusi yang sedang berlangsung merupakan penentu utama aritmia dan gangguan konduksi. Kejadian fibrilasi ventrikel (VF) sering terjadi dalam 48 jam pertama yang berkaitan dengan instabilitas konduksi listrik akibat adanya disfungsi ventrikel kiri yang berat dan hal ini berhubungan dengan tingkat mortalitas yang tinggi (Tabel 2.2).<sup>24</sup>

## **SYOK KARDIOGENIK**

Sindrom koroner akut dengan disfungsi ventrikel kiri merupakan penyebab paling umum syok kardiogenik. Waktu rata-rata setelah STEMI untuk terjadinya syok ada dalam kisaran 5-6 jam. Syok kardiogenik adalah keadaan yang menyebabkan terjadinya gangguan perfusi pada organ target, yang disebabkan oleh berkurangnya curah jantung. Syok kardiogenik ditandai dengan hipotensi, bendungan paru dan gangguan jaringan serta perfusi jaringan utama. Mekanisme terjadinya syok kardiogenik sebagian besar terjadi setelah infark miokard masif dan ekstensif atau iskemia miokardial yang menyebabkan gangguan fungsi ventrikel kiri, berkurangnya kontraktilitas sistolik dan menurunnya curah jantung serta tekanan darah arteri. Selain itu akan terjadi kompensasi neurohormonal yang akan mengaktifasi sistem simpatik dan renin angiotensin yang menyebabkan vasokonstriksi sistemik, takikardia dan retensi cairan. Di tingkat seluler akan terjadi gangguan pengiriman oksigen ke sel miosit yang mengganggu produksi adenosin trifosfat. Terjadi pergeseran metabolisme dari aerob ke glikolisis anaerob dengan memproduksi asam laktat yang menyebabkan terjadi peningkatan ion kalsium. Akibat iskemia tersebut akan mengganggu metabolik dan biokimia, yang menyebabkan disfungsi dari diastolik ventrikel kiri sehingga terjadi peningkatan tekanan isian ventrikel kiri. Hal tersebut menyebabkan kongesti pulmonal dan

edema, selain itu juga meningkatkan stres pada dinding jantung dan menyebabkan gangguan perfusi koroner.<sup>25</sup>

## GAGAL JANTUNG

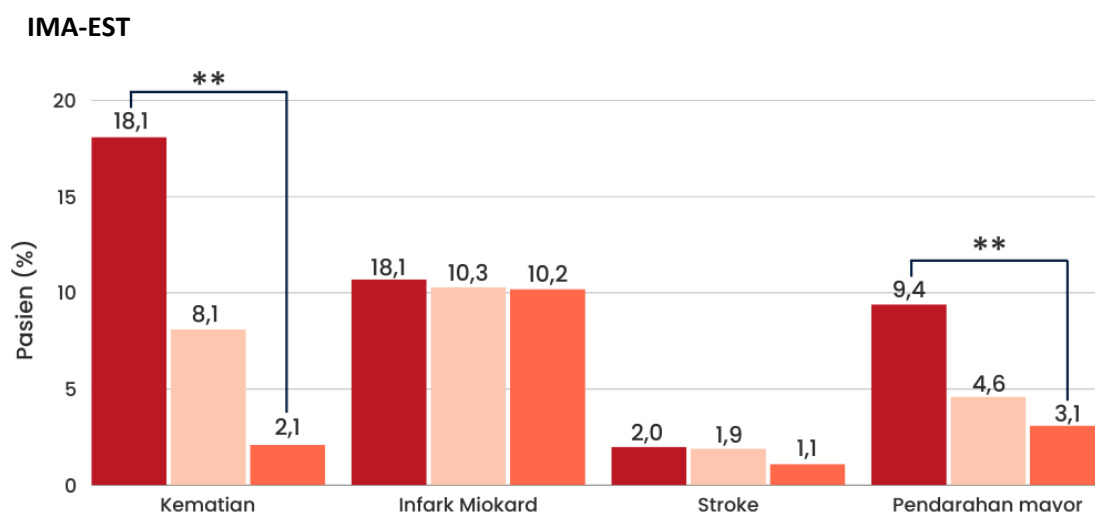
Gagal jantung merupakan penyebab utama morbiditas, mortalitas dan beban biaya kesehatan pada pasien setelah miokard infark. Berdasarkan data dari GRACE, Killip merupakan prediktor untuk kejadian gagal jantung. Angka mortalitas pasien yang dirawat dengan Killip kelas I sebesar 3%, meningkat menjadi 20% pada Killip kelas III.<sup>6</sup> Studi DeGearce dkk menjelaskan klasifikasi Killip merupakan prediktor independen yang dapat digunakan untuk memprediksi mortalitas selama perawatan dan 6 bulan pada pasien SKA yang menjalani IKPP.<sup>26</sup>

Beberapa studi terbaru menunjukkan hasil menurunnya kejadian gagal jantung dengan menggunakan IKPP. Studi di GRACE, pada 13.707 pasien SKA yang dirawat pada tahun 1991-2001, 13% dengan gagal jantung dan 5,6% menderita gagal jantung saat perawatan. Studi Sulo dkk. berdasarkan data dari *Cardiovascular Disease* di Norway, pada 86.771 pasien dengan SKA tahun 2001- 2009 menunjukkan 18,7% pasien

menderita gagal jantung pada saat perawatan dan bervariasi sesuai dengan usia.<sup>27</sup>

## STROKE

Stroke didefinisikan sebagai defisit neurologis fokal baru dengan gejala sisa setelah >24 jam. Stroke menjadi salah satu komplikasi vaskular pertama yang sering ditemui. Kerusakan otak akibat stroke menyebabkan gangguan autonomik dan inflamasi, dan juga biasanya mengakibatkan komplikasi kardiovaskular. Klasifikasi stroke terdiri dari stroke iskemik yang didefinisikan sebagai episode akut dari serebral fokal, spinal atau disfungsi retinal yang disebabkan adanya infark jaringan sistem saraf pusat. Stroke hemoragik didefinisikan sebagai episode akut serebral fokal atau global atau disfungsi spinal yang disebabkan adanya perdarahan intraventrikular subaraknoid. Stroke undertermined didefinisikan sebagai stroke dengan informasi yang tidak mendukung sebagai stroke iskemik maupun hemoragik.<sup>28</sup> Pada Penelitian Guptill dkk. dari 5372 pasien STEMI yang menjalani IKPP, angka kejadian stroke sebesar 1,3% dengan hampir 43% stroke terjadi dalam 48 jam setelah IKP.<sup>29</sup>



**Gambar 2 .** Outcome perawatan di RS pasien dengan diagnosis infark miokard akut elevasi segmen ST (IMA-EST) dengan kondisi ginjal yang normal, sedang, dan berat berdasarkan data the *Global Registry of Acute Coronary Events* (GRACE).<sup>30</sup>

## REKOMENDASI UNTUK PRAKTIK KLINIS

Pasien dengan insufisiensi renal (eGFR < 60 ml/ menit/1,73 m<sup>2</sup>) mempunyai risiko tinggi mengalami MACE dan mortalitas pada pasien-pasien IMA-EST dan diindikasikan untuk dilakukan revaskularisasi IKP Primer bila memungkinkan. Hidrasi yang adekuat dan dosis kontras yang minimal adalah cara paling efektif untuk mencegah CIN. CrCl dan/atau eGFR harus dihitung untuk setiap pasien yang dirawat di rumah sakit karena IMA-EST. Pasien dengan lanjut usia, wanita, dan pasien dengan berat badan rendah memerlukan perhatian khusus karena terdapat bukti bahwa serum kreatinin yang mendekati normal mungkin berhubungan dengan CrCl/eGFR yang lebih rendah dari yang diharapkan. Pasien dengan insufisiensi renal harus menerima jenis pengobatan yang sama pada kasus IMA-EST (termasuk IKP primer) seperti pasien lainnya, mengingat IMA-EST membutuhkan revaskularisasi segera dan IMA-EST adalah kondisi yang mengancam nyawa. Heparin yang dosisnya disesuaikan dengan *activated partial thromboplastin time* (aPTT) sebaiknya lebih digunakan dibandingkan antikoagulan lain (peran fondaparinux yang menjanjikan dalam keadaan ini memerlukan evaluasi lebih lanjut).

## RINGKASAN

Infark miokard akut elevasi segmen ST (IMA-EST) adalah keadaan dimana terjadi iskemik miokard transmural yang menyebabkan cedera miokard atau nekrosis. Faktor risiko utama terjadinya IMA-EST adalah dislipidemia, diabetes melitus, hipertensi, merokok dan riwayat keluarga dengan penyakit jantung koroner. Penerapan prosedur intervensi koroner perkutan (IKP) primer ke dalam manajemen rutin pasien dengan IMA-EST telah menyebabkan peningkatan yang signifikan dalam prognosis pasien. Tetapi, terdapat banyak pasien

usia lanjut dan/atau pasien dengan komorbid yang perlu menjalani prosedur invasif ini. Salah satu komorbid yang paling penting adalah insufisiensi renal. Pasien IMA-EST dengan insufisiensi renal biasanya datang dengan lesi aterosklerosis yang lebih luas, termasuk kalsifikasi koroner yang difus, yang merupakan tantangan bagi ahli jantung intervensi terhadap risiko komplikasi periprocedural yang lebih tinggi, risiko restenosis lebih tinggi, kejadian major adverse cardiovascular event (MACE), dan mortalitas pasien. Strategi reperfusi, pemilihan obat-obatan, dan pemilihan agen kontras berkontribusi pada *outcome* MACE dan mortalitas pasien-pasien IMA-EST yang ditatalaksana dengan IKP primer.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Antman E, Bassand JP, Klein W, Ohman M, Lopez Sendon JL, Rydén L, et al. Myocardial infarction redefined - A consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(3):959-69.
2. Canto JG, Kiefe CI, Rogers WJ, Peterson ED, Frederick PD, French WJ, et al. Number of Coronary Heart Disease Risk Factors and Mortality in Patients With First Myocardial Infarction [Internet]. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/>
3. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). Vol. 13, *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. Oxford University Press; 2024. p. 55-161.
4. Indrawati L, Tjandrarini DH. Peran Indikator Pelayanan Kesehatan untuk Meningkatkan Nilai Sub Indeks Kesehatan Reproduksi dalam Indeks Pembangunan Kesehatan Masyarakat (IPKM). *Media Penelitian dan Pengembangan Kesehatan*. 2018 Oct 17;28(2):95-102.
5. Ix JH, Shlipak MG, Liu HH, Schiller NB, Whooley MA. Association between Renal Insufficiency and Inducible Ischemia in Patients with Coronary Artery Disease: The Heart and Soul Study. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2003 Dec;14(12):3233-8.

6. Al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K, Pieper KS, Harrington RA, Califf RM, et al. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2002 Aug 20;106(8):974–80.
7. Best PJM, Lennon R, Ting HH, Bell MR, Rihal CS, Holmes DR, et al. The impact of renal insufficiency on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Apr 3;39(7):1113–9.
8. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Betz Brown J, Smith DH. Longitudinal Follow-up and Outcomes Among a Population With Chronic Kidney Disease in a Large Managed Care Organization [Internet]. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/>
9. Sosnov J, Lessard D, Goldberg RJ, Yarzebski J, Gore JM. Differential symptoms of acute myocardial infarction in patients with kidney disease: A community-wide perspective. *American Journal of Kidney Diseases*. 2006 Mar;47(3):378–84.
10. Shlipak MG, Heidenreich PA, Noguchi H, Chertow GM, Browner WS, McClellan MB. Association of Renal Insufficiency with Treatment and Outcomes after Myocardial Infarction in Elderly Patients Background: Patients with end-stage renal disease are known [Internet]. 2002. Available from: [www.annals.org](http://www.annals.org)
11. Tousoulis D, Kampoli AM, Papageorgiou N, Androulakis E, Antoniadis C, Toutouzas K, et al. Pathophysiology of Atherosclerosis: The Role of Inflammation. Vol. 17, *Current Pharmaceutical Design*. 2011.
12. London GM, Guérin AP, Marchais SJ, Métivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: Impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2003 Sep 1;18(9):1731–40.
13. Herzog CA. How to manage the renal patient with coronary heart disease: The agony and the ecstasy of opinion-based medicine. Vol. 14, *Journal of the American Society of Nephrology*. 2003. p. 2556–72.
14. Herzog CA, Littrell K, Arko C, Frederick PD, Blaney M. Clinical characteristics of dialysis patients with acute myocardial infarction in the United States: A collaborative project of the United States renal data system and the national registry of myocardial infarction. *Circulation*. 2007 Oct;116(13):1465–72.
15. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *The Lancet*. 2003 Jan 4;361(9351):13–20.
16. Inrig JK, Patel UD, Briley LP, She L, Gillespie BS, Easton JD, et al. Mortality, kidney disease and cardiac procedures following acute coronary syndrome. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2008 Mar;23(3):934–40.
17. Asif A, Epstein M. Prevention of radiocontrast-induced nephropathy. Vol. 44, *American Journal of Kidney Diseases*. 2004. p. 12–24.
18. McCullough PA. Contrast-Induced Acute Kidney Injury. Vol. 51, *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier USA; 2008. p. 1419–28.
19. Weisbord SD, Hartwig KC, Sonel AF, Fine MJ, Palevsky P. The incidence of clinically significant contrast-induced nephropathy following non-emergent coronary angiography. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2008 Jun 1;71(7):879–85.
20. Recio-Mayoral A, Chaparro M, Prado B, Cózar R, Méndez I, Banerjee D, et al. The Renoprotective Effect of Hydration With Sodium Bicarbonate Plus N-Acetylcysteine in Patients Undergoing Emergency Percutaneous Coronary Intervention. The RENO Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Mar 27;49(12):1283–8.
21. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, Petersen J, Perruchoud AP, Eriksson U, et al. Prevention of Contrast Media-Associated Nephropathy Randomized Comparison of 2 Hydration Regimens in 1620 Patients Undergoing Coronary Angioplasty [Internet]. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/>
22. Scheller B, Hennen B, Pohl A, Schieffer H, Markwirth T. Acute and subacute stent occlusion: Risk-reduction by ionic contrast media. *Eur Heart J*. 2001;22(5):385–91.
23. Hubbard CR, Blankenship JC, Scott TD, Skelding KA, Berger PB. Emergency Pretreatment for Contrast Allergy Before Direct Percutaneous Coronary Intervention for ST-Elevation Myocardial Infarction. *American Journal of Cardiology*. 2008 Dec 1;102(11):1469–72.
24. Gorenek B, Lundqvist CB, Terradellas JB, Camm AJ, Hindricks G, Huber K, et al. Cardiac arrhythmias in acute coronary syndromes: Position paper from the joint EHRA, ACCA, and EAPCI task force. *Europace*. 2014 Oct 1;16(11):1655–73.
25. Ginsberg F, Parrillo JE. Cardiogenic Shock: A Historical Perspective. Vol. 25, *Critical Care Clinics*. 2009. p. 103–14.
26. Degeare VS, Boura JA, Grines LL, O'Neill WW, Grines CL. Predictive Value of the Killip Classification in Patients Undergoing Primary

- Percutaneous Coronary Intervention for Acute Myocardial Infarction.
27. Sulo G, Igland J, Vollset SE, Nygård O, Ebbing M, Sulo E, et al. Heart failure complicating acute myocardial infarction; burden and timing of occurrence: A nation-wide analysis including 86 771 patients from the cardiovascular disease in norway (CVDNOR) project. *J Am Heart Assoc.* 2016 Jan 1;5(1):1–8.
  28. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: A statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke.* 2013;44(7):2064–89.
  29. Guptill JT, Mehta RH, Armstrong PW, Horton J, Laskowitz D, James S, et al. Stroke after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction timing, characteristics, and clinical outcomes. *Circ Cardiovasc Interv.* 2013 Apr;6(2):176–83.
  30. Widimsky P, Rychlik I. Renal disease and acute coronary syndrome. Vol. 96, *Heart.* 2010. p. 86–92.