

# Cedera Hati Hipoksik Prediktor Komplikasi Akut Utama Pasien Infark Miokard di Unit Rawat Intensif Koroner Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo

## *Hypoxic Liver Injury as Predictor of Major Adverse Cardiac Events in Acute Myocardial Infarction patients admitted to Intensive Coroner Care Unit of Cipto Mangunkusumo National General Hospital*

Muhadi<sup>1</sup>, Nurhayati Adnan Prihartono<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Divisi Kardiologi Departemen Ilmu Penyakit Dalam RSUP Cipto Mangunkusumo

<sup>2</sup>Departemen Epidemiologi Komunitas Pascasarjana FKM UI

### Korespondensi:

Muhadi. Divisi Kardiologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS dr. Cipto Mangunkusumo. Jln. Pangeran Diponegoro 71, Jakarta 10430, Indonesia. Email: dr.muhadi@gmail.com

### ABSTRAK

**Pendahuluan.** Major adverse cardiac event (MACE) adalah komplikasi akut utama yang terjadi pada pasien infark miokard, meliputi gagal jantung akut, syok kardiogenik, dan aritmia fatal. Diperlukan biomarker yang akurat, mudah dilakukan, dan cost-effective untuk memprediksi MACE dan kematian. Cedera hati hipoksik atau HLI (*hypoxic liver injury*) adalah salah satu biomarker potensial menggunakan kadar enzim hati transaminase (*serum glutamic-oxaloacetic transaminase/SGOT*) sebagai parameter. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui peran HLI sebagai prediktor MACE pada pasien infark miokard tanpa gambaran EKG elevasi segmen ST (NSTEMI).

**Metode.** Penelitian ini merupakan penelitian potong lintang dengan keluaran berupa MACE dan kohort retrospektif dengan keluaran kematian selama masa perawatan. Populasi penelitian adalah semua pasien NSTEMI yang menjalani perawatan di ICCU Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM). Sampel penelitian adalah pasien NSTEMI yang menjalani perawatan di ICCU RSCM pada tahun 2006-2016 dan memenuhi kriteria penelitian. Penentuan titik potong HLI berdasarkan kadar SGOT yang dapat memprediksi MACE dan kematian dihitung dengan kurva ROC. Analisis multivariat dilakukan menggunakan regresi logistik untuk mendapatkan nilai *prevalence odds ratio* (POR) terhadap MACE dengan memasukkan kovariat. Analisis bivariat mengenai sintasan pasien terhadap kematian dilakukan dengan menggunakan kurva Kaplan-Meier dan diuji dengan *log-rank*.

**Hasil.** Sebanyak 277 subjek diikutsertakan pada penelitian ini. Proporsi subjek dengan MACE pada penelitian ini adalah 51,3% (gagal jantung akut 48,4%, aritmia fatal 6,5%, syok kardiogenik 7,2%) dan angka kematian sebesar 6,13%. Median nilai SGOT adalah 35 U/L pada seluruh subjek, 40 (rentang 8-2062) U/L pada subjek dengan MACE dan 31 (rentang 6-1642) U/L pada subjek tanpa MACE ( $p = 0,003$ ). Nilai titik potong yang diambil untuk memprediksi MACE adalah 101,0 U/L (sensitivitas 21,8%; spesifisitas 89,6%; POR 2,727 (IK 95%: 1,306-5,696),  $p = 0,006$ ). Pada analisis multivariat tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara HLI dengan MACE. Nilai titik potong untuk memprediksi kesintasan terhadap kematian adalah 99,0 U/L (sensitivitas 23,5%; spesifisitas 83,8%; *likelihood ratio* +1,46). Tidak didapatkan perbedaan kesintasan yang bermakna antara subjek dengan nilai HLI di bawah dan di atas titik potong kadar SGOT.

**Simpulan.** Cedera hati hipoksik (HLI) tidak dapat digunakan untuk memprediksi MACE pada pasien NSTEMI kecuali dikombinasikan dengan variabel lain. Tidak terdapat perbedaan kesintasan yang bermakna antara subjek dengan atau tanpa HLI.

**Kata Kunci:** Cedera hati hipoksik, Infark miokard, Kesintasan, MACE, NSTEMI, SGOT

### ABSTRACT

**Introduction.** Major adverse cardiac events (MACE) is a complicating myocardial infarct which consist of acute heart failure, cardiogenic shock, and fatal arrhythmia. An accurate, easy and cost-effective biomarker is needed to predict MACE and mortality in patients with myocardial infarct. Hypoxic liver injury (HLI) is a potential biomarker using serum glutamic-oxaloacetic transaminase (SGOT) level as the parameter. This study is aimed to discover HLI's role in predicting MACE in non ST elevation myocardial infarct (NSTEMI).

**Methods.** This study was designed as cross sectional to predict MACE and prospective cohort for survival analysis. Study

population was all NSTEMI patients admitted to ICCU of Cipto Mangunkusumo Hospital and study sample were NSTEMI patients admitted to ICCU of Cipto Mangunkusumo Hospital that meets all criteria during 2006-2016. Cut-off level of SGOT for HLI to predict MACE and mortality was analyzed using ROC curve and AUC. Survival analysis was done using Kaplan Meier curve and the difference was tested with log-rank.

**Results.** A total of 277 subjects were included in this study. Incidence of MACE in this study was 51.3% (acute heart failure 48.4%, fatal arrhythmia 6.5%, and cardiogenic shock 7.2%). The mortality rate was 6.13%. The median of SGOT level on all subject was 35 U/L, 40 (range 8-2062) U/L in subjects with MACE and 31 (range 6-1642) U/L in subjects without MACE ( $p = 0.003$ ). Cut-off level for SGOT used to predict MACE was 101 U/L (sensitivity 21.8%; specificity 89.6%; POR 2.727 (CI 95% 1.306-5.696),  $p = 0.006$ ). In multivariate analysis, HLI was insignificantly related to MACE. Cut-off level for SGOT used to predict survival was 99 U/L (sensitivity 23.5%; specificity 83.8%; likelihood ratio +1.46). There were no significant difference of survival between groups with HLI level below and above the cut-off SGOT level.

**Conclusion.** Hypoxic liver injury (HLI) cannot be used to predict MACE in NSTEMI patients unless combined with other variables. There is no significant difference of survival between subjects with or without HLI.

**Keywords:** Hypoxic liver injury, MACE, Myocard infarct, NSTEMI, SGOT, Survival

## PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskular merupakan salah satu penyebab kematian terbesar di seluruh dunia. *World Health Organization* (WHO) melaporkan pada tahun 2012 bahwa kematian akibat penyakit kardiovaskular lebih dari 17 juta kasus, dan hampir separuhnya disebabkan oleh penyakit jantung koroner (PJK). Kondisi akut PJK tersebut merupakan sindrom koroner akut (SKA). Sindrom koroner akut (SKA) mempunyai dua spektrum klinis; infark miokard dengan gambaran EKG elevasi segmen ST (*ST elevated myocard infarct*/STEMI) dan SKA tanpa gambaran elevasi segmen ST (SKA NSTEMI). Sindrom koroner akut tanpa gambaran elevasi segmen ST (SKA NSTEMI) kemudian dibedakan lagi menjadi dua entitas meliputi infark miokard tanpa gambaran EKG elevasi segmen ST (*Non ST elevated myocard infarct*/NSTEMI) dan angina tidak stabil (*unstable angina pectoris*/UAP).<sup>1,2</sup>

Sekitar 80% pasien SKA adalah SKA NSTEMI. Mortalitas lebih tinggi pada pasien STEMI dengan 33% pasien STEMI meninggal dalam 24 jam. Mortalitas pasien SKA NSTEMI secara umum lebih rendah, tetapi tetap perlu menjadi perhatian. Angka rehospitalisasi sebelum enam bulan juga tergolong tinggi, mencapai 20%.<sup>3,4</sup> Komplikasi akut utama SKA, atau *major adverse cardiac event* (MACE), meliputi gagal jantung akut, syok kardiogenik, dan aritmia fatal. Angka kejadian MACE pada SKA selama perawatan di rumah sakit adalah 12,1%.<sup>5</sup>

Berbagai penanda biologis kimiawi (*biomarker*) dikembangkan untuk memprediksi risiko MACE dan mortalitas SKA. Tantangannya adalah mendapatkan *biomarker* yang akurat, mudah dilakukan, dan *cost-effective*.<sup>6</sup> Salah satu biomarker potensial adalah peningkatan enzim hati transaminase (*serum glutamic-oxaloacetic transaminase*/SGOT) dalam serum yang disebut cedera hati hipoksik atau *hypoxic liver injury* (HLI). Hasil uji fungsi hati abnormal banyak ditemukan dalam kasus SKA pada fase awal serta di unit gawat darurat. Apabila tidak terdapat penyebab kerusakan hati yang lain,

maka abnormalitas tersebut dapat diasumsikan akibat kegagalan sirkulasi ke hati.<sup>7</sup>

Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan informasi mengenai HLI pada pasien NSTEMI, termasuk perannya dalam prediksi MACE. Apabila HLI terbukti dapat memprediksi MACE pada NSTEMI, maka diharapkan dapat membantu stratifikasi risiko secara lebih mudah dan praktis. Hal ini mengingat ketersediaan SGOT cukup merata sampai ke daerah rural kabupaten di Indonesia.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian potong lintang yang melihat luaran berupa MACE dan kohort retrospektif dengan keluaran kematian selama masa perawatan. Data yang diambil adalah data sekunder dari register pasien ICCU Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) mulai 2006 hingga 2016. Kriteria inklusi adalah seluruh pasien NSTEMI yang dirawat di ICCU RSCM. Kriteria eksklusi adalah: 1) pasien dengan riwayat penyakit jantung sebelumnya, termasuk PJK, kardiomiopati, penyakit katup jantung berat, penyakit jantung bawaan, dan penyakit perikardium; 2) OSA (*obstructive sleep apneu*); 3) pasien sepsis saat admisi; 4) pasien yang pernah terdiagnosis gangguan hati; dan 5) pasien yang hamil.

Analisis data yang digunakan adalah uji Mann-Whitney untuk melihat hubungan variabel HLI dengan kejadian MACE. Penentuan titik potong kadar HLI yang dapat memprediksi MACE dihitung dalam bentuk AUC pada kurva ROC yang sesuai. Dari hasil titik potong yang didapatkan, dihitung POR kelompok yang memiliki kadar HLI di atas titik potong dan di bawah titik potong. Analisis stratifikasi dilakukan untuk mendapatkan faktor perancu. Analisis multivariat dilakukan menggunakan regresi logistik. Penentuan titik potong kadar HLI yang dapat memprediksi kematian dihitung dalam bentuk AUC pada kurva ROC yang sesuai. Analisis bivariat mengenai sintasan pasien dilakukan dengan kurva Kaplan-Meier. Analisis data tersebut dilakukan dengan menggunakan program SPSS

for windows versi 21.0.

## HASIL

Pada penelitian ini didapatkan 277 pasien NSTEMI di ICCU RSCM selama rentang waktu 2006-2016 yang memenuhi kriteria sebagai sampel penelitian. Sampel terdiri atas 192 laki-laki dan 85 perempuan. Rerata usia pada subjek penelitian adalah 59,51 (simpang baku [SB] 10,31) tahun. *Major adverse cardiac event* (MACE) pada penelitian ini didapatkan sebanyak 51,3%. Faktor risiko SKA yang paling banyak ditemukan adalah diabetes melitus (73,3%). Komplikasi SKA yang paling banyak didapatkan pada subjek penelitian adalah gagal jantung akut (48,4%). Sementara itu, angka kematian pada seluruh subjek adalah 6,13% (Tabel 1).

Median nilai SGOT pada seluruh subjek adalah 35 (rentang 6-2.062) U/L. Pada subjek dengan MACE, median SGOT adalah 40 (rentang 8-2.062) U/L, sementara pada kelompok subjek tanpa MACE 31 (rentang 6-1.642) U/L. Data kadar SGOT yang didapatkan pada sampel memiliki distribusi yang tidak normal, sehingga analisis bivariat terhadap MACE dilakukan menggunakan uji Mann Whitney (Tabel 2).

Kurva ROC (Gambar 1) memiliki area di bawah kurva (AUC) 60,3% (IK 95%: 53,6-66,9%), yang menunjukkan kemampuan deskriminasi rendah. Berdasarkan kurva tersebut, didapatkan nilai terbaik untuk memprediksi MACE adalah 101 U/L atau 2,5 kali batas atas nilai normal. Pasien SKA dengan nilai SGOT >101 U/L atau 2,5 kali batas atas normal dianggap lebih berisiko untuk mengalami MACE selama perawatan dengan nilai sensitivitas 21,8% dan spesifisitas 89,6%. Analisis bivariat hubungan antara SGOT dengan MACE ditampilkan pada Tabel 4.

Analisis multikolinearitas dilakukan dengan mengorelasikan satu per satu kovariat. Namun, tidak terdapat kovariat yang memenuhi kriteria kolinearitas yaitu  $r > 0,8$ . Pada analisis stratifikasi tidak didapatkan variabel interaksi dan didapatkan tiga variabel *confounding*, yaitu fraksi ejeksi, fungsi diastolik, dan keterlibatan arteri koroner. Untuk melakukan analisis multivariat, disusun model lengkap (*full model*) yang mencakup variabel utama, semua kandidat *confounding* dan kandidat interaksi yang disusun berdasarkan prinsip *hierarchichally well formulated* (HWF) model serta didapatkan model akhir seperti pada Tabel 5.

Kurva ROC antara kadar SGOT dan kesintasan kematian menunjukkan area di bawah kurva (AUC) sebesar 57% (IK 95%: 43–71%) yang menunjukkan kemampuan diskriminasi rendah. Dari kurva tersebut diambil titik potong 99 mg/dl untuk memprediksi kesintasan pasien,

dengan sensitivitas 23,5%, spesifisitas 83,8%, dan *likelihood ratio*+1,46.

Pada penelitian ini didapatkan 17 kematian dari 277 pasien (6,13%). Tiga dari seluruh kematian tersebut terjadi pada kelompok dengan nilai SGOT  $\geq 99$  U/L. Rerata kesintasan pada kelompok dengan nilai SGOT  $\geq 99$  U/L adalah 7,58 hari (IK 95%: 7,119-8,049) (Tabel 6).

Analisis kesintasan dengan kaplan Meier menunjukkan tidak ada perbedaan kesintasan yang bermakna antara kelompok yang memiliki nilai SGOT lebih dari 99 U/L dan yang tidak (*log rank* nilai  $p = 0,642$ ). Fungsi kesintasan berdasarkan nilai kadar SGOT tersebut dapat dilihat pada Gambar 2.

**Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian**

Karakteristik	Nilai
Laki-laki, n (%)	192 (69,3)
Usia (tahun), rerata (SB)	59,51 (10,31)
Merokok, n (%)	128 (46,9)
Kadar Hb rendah, n (%)	113 (40,8)
Hipertensi, n (%)	167 (60,9)
Diabetes melitus, n (%)	203 (73,3)
LDL (mg/dl), rerata (SB)	119,19 (42,94)
Kreatinin (mg/dl), median (rentang)	1,26 (0,20 -18,20)
SGOT (U/L), median (rentang)	35 (6-2.062)
Na (mEq/L), rerata (SB)	139,04 (9,43)
K (mEq/L), rerata (SB)	4,30 (1,98)
Fraksi ejeksi rendah, n (%)	65 (32,17)
Fungsi diastolik terganggu, n (%)	79 (72,5)
Keterlibatan arteri koroner, n (%)	
<i>Single vessel</i>	25 (23,4)
<i>Double vessel</i>	26 (24,3)
<i>Triple vessel</i>	51 (47,7)
MACE, n (%)	142 (51,3)
Gagal jantung akut, n (%)	134 (48,4)
Aritmia, n (%)	18 (6,5)
Syok kardiogenik, n (%)	20 (7,2)
Mortalitas, n (%)	17 (6,13)

Keterangan: LDL = low-density lipoprotein; SGOT = serum glutamic-oxaloacetic transaminase; Na = natrium; K = kalium; MACE = major adverse cardiac event.

**Tabel 2. Perbedaan median SGOT pada MACE dan tidak MACE**

Karakteristik	MACE		Nilai p
	Ya	Tidak	
SGOT, median (rentang) U/L	40 (8-2.062)	31 (6-1.642)	0,003*

Keterangan: SGOT= serum glutamic-oxaloacetic transaminase; \*Uji Mann Whitney

**Tabel 3. Analisis bivariat variabel kovariat**

Karakteristik	MACE		OR (IK 95%)	Nilai p
	Ya, n (%)	Tidak, n (%)		
Laki-laki, n (%)	103 (53,6)	89 (46,4)	1,029 (0,617-1,716)	0,914
Usia >45 tahun, n (%)	141 (54,7)	117 (45,3)	2,066 (0,788-5,416)	0,133
Merokok, n (%)	74 (57,8)	54 (42,2)	1,428 (0,885-2,305)	0,062
Kadar Hb rendah, n (%)	77 (68,1)	36 (31,9)	2,802 (1,696-4,628)	<0,001
Hipertensi, n (%)	95 (65,1)	72 (56,2)	1,449 (0,890-2,359)	0,135
Diabetes melitus, n (%)	106 (52,2)	97 (47,8)	0,853 (0,498-1,461)	0,562
LDL tinggi (mg/dl), n (%)	4 (44,4)	5 (55,6)	0,707 (0,185-2,702)	0,611
Kreatinin meningkat (mg/dl), n (%)	60 (68,2)	28 (31,8)	2,438 (1,431-4,156)	0,001
Hiponatremia, n (%)	25 (62,5)	15 (37,5)	1,209 (0,923-1,583)	0,206
Kalium				
Normal	95 (48,2)	102 (51,8)	Reff	
Hiperkalemia n (%)	30 (83,3)	6 (16,7)	1,728 (1,407-2,123)	<0,001
Hipokalemia n (%)	22 (52,4)	20 (47,6)	1,086 (0,786-1,499)	0,615
Fraksi ejeksi rendah, n (%)	44 (67,7)	21 (32,3)	2,461 (1,325-4,570)	0,004
Fungsi diastolik terganggu, n (%)	42 (53,2)	37 (46,8)	1,703 (0,725-3,999)	0,22
Keterlibatan arteri koroner, n (%)				
Single vessel	8 (38,1)	13 (61,9)	Reff	
Double vessel	8 (50,0)	8 (50,0)	1,312 (0,631-2,732)	0,528
Triple vessel	38 (52,1)	35 (47,9)	1,366 (0,759-2,460)	0,467

Keterangan: LDL = low-density lipoprotein.

**Tabel 4. Analisis bivariat hubungan SGOT dan MACE**

SGOT	MACE		POR (IK 95%)	Nilai p
	Ya	Tidak		
≥101 U/L	30	11	2,727 (1,306-5,696)	0,006
< 101 U/L	118	118		

Keterangan: SGOT = serum glutamic-oxaloacetic transaminase

**Tabel 5. Hasil analisis multivariat pada model akhir**

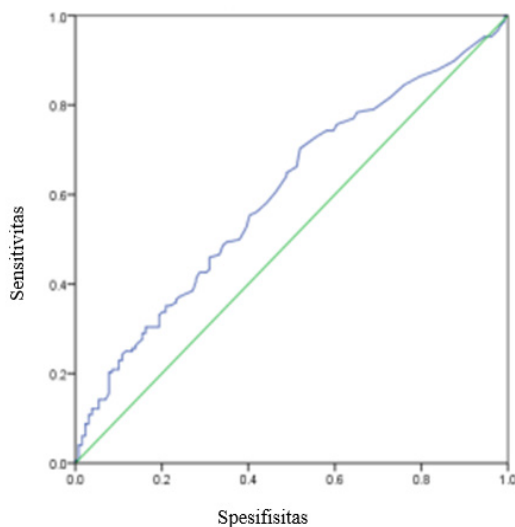
Variabel	Koefisien B	POR (IK 95%)	Nilai p
Kadar SGOT	2,198	9,012 (0,620-130,8)	0,107
Kadar Hb	3,551	34,869 (2,584-470,4)	0,007
Hipertensi	0,255	1,291 (0,226-7,359)	0,773
Diabetes melitus	-0,536	0,584 (0,117-2,917)	0,513
Kadar LDL	-2,290	0,101 (0,003-2,743)	0,174
Fraksi ejeksi	-0,803	0,447 (0,062-3,211)	0,424
Fungsi diastolik	1,337	3,810 (0,446-32,54)	0,221
Keterlibatan arteri koroner			
Single vessel	3,783	43,953 (0,99-1932,7)	0,050
Triple vessel	3,791	44,322 (1,36-1440,3)	0,033
Konstanta	-5,192	0,005 (0,000-0,601)	0,030

Keterangan: SGOT = serum glutamic-oxaloacetic transaminase; LDL = low-density lipoprotein.

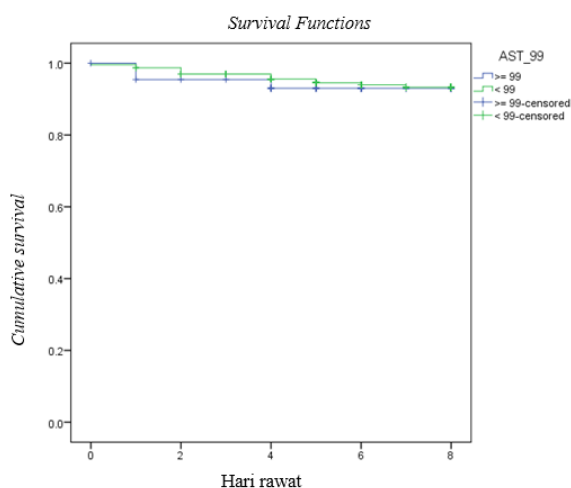
**Tabel 6. Kesintasan SKA berdasarkan kadar SGOT**

SGOT	Jumlah data	Jumlah kematian	Jumlah sensor (%)	Rerata kesintasan (hari) (IK 95%)	Nilai p
≥99 U/L	45	3	42 (93,4)	7,58 (7,119-8,049)	0,792
<99 U/L	232	14	218 (94,0)	7,696 (7,532-7,860)	

Keterangan: SGOT = serum glutamic-oxaloacetic transaminase



Gambar 1. Kurva ROC kadar SGOT dan MACE



Gambar 2. Fungsi kesintasan berdasarkan kadar SGOT

## DISKUSI

Sebagian besar subjek penelitian adalah laki-laki sejumlah 192 orang (69,3%). Rerata usia subjek 59,51 (SB 10,31) tahun. Hasil tersebut tidak berbeda dengan beberapa penelitian sebelumnya terkait cedera hati hipoksik (HLI) walaupun dengan diagnosis SKA spektrum yang berbeda.<sup>8-10</sup> Penelitian *National Health and Examination Survey* (NHANES) di Amerika menunjukkan bahwa angka kejadian infark miokard memang lebih tinggi pada laki-laki, namun tren perbedaannya terus berkurang seiring waktu.<sup>11</sup> Data registri di Amerika mendapatkan bahwa rerata usia pada onset NSTEMI di Amerika adalah 66 tahun.<sup>12</sup>

Kejadian komplikasi akut utama (MACE) pada penelitian ini didapatkan sebesar 51,3% dan satu subjek penelitian dapat terjadi lebih dari satu jenis MACE. Hal ini dapat terkait dengan status RSCM sebagai rumah sakit rujukan nasional, sehingga kasus SKA yang datang

adalah kasus yang berat. Jenis MACE yang paling banyak didapatkan adalah gagal jantung akut (48,4%), hal ini berbeda dengan beberapa penelitian yang menyatakan komplikasi gagal jantung akut pada SKA NSTEMI berkisar 16%.<sup>13</sup> Perbedaan tersebut disebabkan oleh perbedaan waktu pengambilan data, yaitu saat admisi dan bukan selama perawatan. Angka kematian pada SKA NSTEMI didapatkan 6,13% dan tidak berbeda dibandingkan data registri di Amerika Serikat sebesar 5,9%.<sup>3</sup>

Data kadar SGOT yang merupakan parameter HLI didapatkan pada sampel memiliki distribusi yang tidak normal, sehingga didapatkan median nilai SGOT adalah 35 U/L. Hasil ini tidak berbeda dengan hasil penelitian Park, dkk.<sup>9</sup> yang mendapatkan median SGOT 36,0 (25,0–68,8) U/L meskipun pada populasi SKA dengan elevasi segmen ST.

Faktor yang memengaruhi terjadinya MACE adalah hipertensi, diabetes melitus, peningkatan kadar LDL, gangguan fungsi diastolik, fraksi ejeksi rendah, keterlibatan arteri koroner, dan kadar Hb yang rendah. Hal ini sesuai dengan beberapa penelitian sebelumnya yang meneliti mengenai faktor risiko kejadian MACE. Menurut Amsterdam, dkk.<sup>14</sup> diabetes melitus dan hipertensi merupakan risiko terjadinya MACE. Yuan, dkk.<sup>15</sup> mendapatkan hal serupa bahwa penurunan fraksi ejeksi memengaruhi kejadian MACE pada pasien SKA. Peran keterlibatan lesi dalam arteri koroner sesuai dengan temuan Moreno<sup>16</sup> bahwa jenis dan jumlah lesi pada arteri koroner dapat memprediksi kejadian MACE. Teixeira, dkk.<sup>17</sup> dalam penelitiannya juga menemukan bahwa adanya gangguan fungsi diastolik dapat memprediksi kejadian gagal jantung akut yang merupakan salah satu komponen MACE. Sekiguchi, dkk.<sup>18</sup> mendapatkan adanya hubungan yang kuat antara peningkatan LDL dan kejadian MACE pada pasien SKA. Sementara itu, Mamas<sup>19</sup> melaporkan bahwa anemia memengaruhi mortalitas pasien SKA.

Pengambilan nilai SGOT 101 U/L (2,5 kali batas atas nilai normal) sebagai titik potong sedikit lebih tinggi dari penelitian serupa walaupun berbeda spektrum SKA. Pada penentuan titik potong harus dilakukan tawar-menawar karena pada data yang sama peningkatan sensitivitas akan menyebabkan penurunan spesifisitas dan sebaliknya. Apabila ingin menghindari positif semu, dalam hal ini MACE yang merupakan sesuatu yang membahayakan, maka spesifisitasnya harus tinggi meskipun sensitivitasnya menurun.

Menurut Peat dan Barton<sup>20</sup> titik potong untuk sebuah tes diagnostik sebaiknya memaksimalkan spesifitas dan mengoptimalkan sensitivitas. Hal ini berlaku terutama pada jenis kasus dengan alternatif pemeriksaan lain yang



sulit untuk dilakukan atau tidak tersedia.<sup>21</sup> Park, dkk.<sup>9</sup> dan Jang, dkk.<sup>10</sup> menggunakan batas dua kali di atas batas atas nilai normal berdasarkan pertimbangan peneliti.

*Crude OR* HLI terhadap MACE adalah 2,727 (1,306-5,696). Dalam *full model* didapatkan *OR* 10,40 (IK 95%: 0,433-249,86) dan pada model akhir didapatkan *adjusted OR* 9,01 (IK 95%: 0,620-130,832). Interpretasi nilai *OR* ini harus dilakukan dengan berhati-hati karena adanya kecenderungan nilai *OR* untuk *overestimate*. Penelitian lain oleh Park, dkk.<sup>9</sup> mendapatkan *adjusted HR* HLI terhadap MACE tidak bermakna kecuali dikombinasikan dengan variabel lain.

Pada analisis kesintasan didapatkan rerata kesintasan pada subjek dengan dan tanpa HLI secara berturut-turut adalah 7,54 (7,126-7,981) hari dan 7,709 (7,545-7,873) hari. Titik potong yang digunakan untuk memprediksi kesintasan pada penelitian adalah 99 U/L dengan sensitivitas 23,54%, spesifisitas 83,85%, dan area di bawah kurva (AUC) sebesar 57% (IK 95%: 43–71%). Moon, dkk.<sup>8</sup> meneliti hal serupa pada populasi STEMI dan mendapatkan titik potong yang lebih rendah untuk memprediksi mortalitas, yaitu 46 U/L (sensitivitas 5,3%; spesifisitas 72,2%; AUC 67%). Hal ini dapat disebabkan oleh perbedaan populasi yang diteliti, yang mana STEMI secara umum memiliki mortalitas yang lebih tinggi dibandingkan NSTEMI sehingga kematian dapat terjadi ketika kerusakan hati belum terlalu ekstensif.

Pada penelitian ini, analisis kesintasan dengan Kaplan Meier menunjukkan tidak ada perbedaan kesintasan yang bermakna antara kelompok yang memiliki nilai SGOT >99 U/L dan yang tidak (*log rank* nilai *p* 0,642). Moon, dkk.<sup>8</sup> mendapatkan perbedaan kesintasan yang bermakna pada populasi STEMI dengan menggunakan titik potong 80 U/L.

Penelitian ini merupakan penelitian pertama yang membahas hubungan kejadian cedera hati hipoksik (HLI) terhadap MACE pada populasi pasien NSTEMI. Hasil penelitian ini dapat menjadi dasar bagi penelitian-penelitian selanjutnya untuk meneliti lebih lanjut mengenai potensi HLI sebagai prediktor kejadian MACE pada pasien dengan NSTEMI.

Namun demikian, pada penelitian ini terdapat bias seleksi dan informasi terkait dengan pengambilan data sekunder dari rekam medis. Bias seleksi terjadi karena adanya beberapa data yang tidak lengkap pada variabel-variabel kovariat. Adanya data yang tidak lengkap ini dapat memengaruhi hasil penelitian. Bias informasi dapat terjadi karena adanya input atau pencatatan data yang kurang tepat.

## SIMPULAN

Cedera hati hipoksik (HLI) tidak dapat digunakan untuk memprediksi MACE pada pasien NSTEMI kecuali dikombinasikan dengan variabel lain. Tidak terdapat kesintasan yang bermakna antara subjek dengan atau tanpa HLI.

## DAFTAR PUSTAKA

1. World Heart Organization (WHO). Global status report on non-communicable diseases. WHO: Geneva; 2014.
2. World Heart Organization (WHO). Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. WHO: Geneva; 2011.
3. Kolansky DM. Acute coronary syndromes: morbidity, mortality, and pharmacoeconomic burden. *Am J Manag Care*. 2009;15(2 Suppl):S36-41.
4. Movahed MR, John J, Hashemzadeh M, Hashemzadeh M. Mortality trends for non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) in the United States from 1988 to 2004. *Clin Cardiol*. 2011;34(11):689-92.
5. Erne P, Gutzwiller F, Urban P, Maggiorini M, Keller PF, Radovanovic D; AMIS Plus Investigators. Characteristics and outcome in acute coronary syndrome patients with and without established modifiable cardiovascular risk factors: insights from the nationwide AMIS Plus Registry 1997–2010. *Cardiology*. 2012;121(4):228-36.
6. Corcoran D, Grant P, Berry C. 2015. Risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: risk scores, biomarkers and clinical judgment. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2015;8:131-7.
7. Birrer R, Takada Y, Takara T. Hypoxic hepatopathy: pathophysiology and prognosis. *Intern Med*. 2007;46(14):1063-70.
8. Moon J, Kang W, Oh PC, Seo SY, Lee K, Han SH, et al. Serum transaminase determined in the emergency room predicts outcomes in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction who undergo primary percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol*. 2014;177(2):442-7.
9. Park SD, Moon J, Kwon SW, Suh YJ, Kim TH, Jang HJ, et al. Prognostic impact of combined contrast-induced acute kidney injury and hypoxic liver injury in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: results from INTERSTELLAR registry. *PLoS One*. 2016;11(7):e0159416.
10. Jang HJ, Oh PC, Moon J, Suh J, Park HW, Park SD, et al. Prognostic impact of combined dysglycemia and hypoxic liver injury on admission in patients with ST-segment elevation myocardial infarction who underwent primary percutaneous coronary intervention (from the INTERSTELLAR cohort). *Am J Cardiol*. 2017;119(8):1179-85.
11. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med*. 2016;4(13):256.
12. Madala MC, Franklin BA, Chen AY, Berman AD, Roe MT, Peterson ED, et al. Obesity and age of first non-ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(12):979-85.
13. Velazquez EJ, Pfeffer MA. Acute heart failure complicating acute coronary syndromes. *Circulation*. 2004;109(4):440-2.
14. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr, et al. ACC/AHA guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(24):e139-228.
15. Yuan MJ, Pan YS, Hu WG, Lu ZG, Zhang QY, Huang D, et al. A pilot study of prognostic value of non-invasive cardiac parameters for major adverse cardiac events in patients with acute coronary syndrome treated with percutaneous coronary intervention. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(12):22440-9.
16. Moreno PR. Prediction of MACE after ACS: demographics and angiography versus imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(12):1273-6.
17. Teixeira R, Lourenco C, Baptista R, Jorge E, Mendes P, Saraiva F,

- et al. Left ventricular end diastolic pressure and acute coronary syndromes. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97(2):100-10.
18. Sekiguchi H, Kawada-Watanabe E, Arashi H, Yamaguchi J, Ogawa H, Hagiwara N. Association between the low-density lipoprotein-cholesterol/high-density lipoprotein-cholesterol ratio and clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome and dyslipidemia: a subanalysis of the Hij-Propel study. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(11):a1757.
  19. Mamas MA, Kwok CS, Kontopantelis E, Fryer AA, Buchan I, Bachmann MO, et al. Relationship between anemia and mortality outcomes in a national acute coronary syndrome cohort: insights from the UK Myocardial Ischemia National Audit Project Registry. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(11):e003348.
  20. Peat J, Barton B. *Medical statistics: a guide to data analysis and critical appraisal.* Hoboken, NJ: BMJ Books; 2005. p.282-3.
  21. Habibzadeh F, Habibzadeh P, Yadollahie M. On determining the most appropriate test cut-off value: the case of tests with continuous results. *Biochem Med (Zagreb).* 2016;26(3):297-307.