

# Peran Tindakan Revaskularisasi terhadap Kesintasan Pasien *Non ST Elevation Myocardial Infarction* (NSTEMI)

Gerie Amarendra<sup>1</sup>, Lukman H. Makmun<sup>2</sup>, Dono Antono<sup>2</sup>, Esthika Dewiasty<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

<sup>2</sup>Divisi Kardiologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

<sup>3</sup>Divisi Geriatri, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

## ABSTRAK

**Pendahuluan.** Pengaruh revaskularisasi terhadap kesintasan pasien *non ST elevation myocardial infarction* (NSTEMI) masih belum jelas. Waktu revaskularisasi yang optimal pada pasien NSTEMI belum ditemukan. Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh revaskularisasi terhadap kesintasan pasien NSTEMI, juga mengetahui pengaruh waktu revaskularisasi terhadap kesintasan pasien NSTEMI.

**Metode.** Penelitian dengan desain kohort retrospektif dilakukan terhadap 300 pasien *non ST elevation myocardial infarction* yang dirawat di RSUPNCM pada kurun waktu Desember 2006-Maret 2011. Data klinis, laboratorium, elektrokardiografi (EKG), ekokardiografi, dan angiografi koroner dikumpulkan. Pasien yang telah terhitung enam bulan setelah onset kemudian dihubungi melalui telepon untuk melihat status mortalitasnya. Perbedaan kesintasan revaskularisasi ditampilkan dalam kurva Kaplan Meier dan perbedaan kesintasan diantara dua kelompok diuji dengan *Log-rank test* dengan batas kemaknaan  $<0,05$ , serta analisis multivariat dengan *Cox proportional hazard regression* untuk menghitung *adjusted hazard ratio* (dan interval kepercayaan 95%) antara pasien NSTEMI yang menjalani terapi medikamentosa dan revaskularisasi terhadap kelompok medikamentosa dengan memasukkan variabel perancu.

**Hasil.** Terdapat perbedaan kesintasan yang bermakna pada uji *log rank* ( $p<0,001$ ) antara pasien NSTEMI yang menjalani revaskularisasi dan terapi medikamentosa saja dengan *crude HR* 0,19 (IK95% 0,11-0,34) dan *fully adjusted HR* 0,33 (IK95% 0,17-0,64). Faktor perancu yang bermakna adalah penurunan fungsi ginjal dan syok kardiogenik. Pada analisis kesintasan berdasarkan waktu revaskularisasi tidak didapatkan perbedaan kesintasan antara pasien yang menjalani revaskularisasi  $< 1$  minggu, 1-2 minggu, 2-3 minggu, 3-4 minggu, 4-5 minggu dengan  $p=0,853$ .

**Simpulan.** Kesintasan enam bulan pasien NSTEMI yang menjalani terapi medikamentosa dan revaskularisasi lebih baik dibandingkan dengan terapi medikamentosa saja. Tidak terdapat perbedaan kesintasan enam bulan pasien NSTEMI berdasarkan waktu revaskularisasi.

**Kata Kunci.** Revaskularisasi, *non ST elevation myocardial infarction*, kesintasan.

## PENDAHULUAN

*Non ST elevation myocardial infarction* (NSTEMI) masih banyak ditemukan dan memiliki mortalitas yang tinggi. Tata laksana NSTEMI terutama menggunakan obat-obatan. Revaskularisasi pada pasien NSTEMI masih dilakukan secara selektif yaitu jika setelah terapi medikamentosa optimal masih didapatkan angina berulang atau hasil *stress tes* menunjukkan risiko tinggi. Revaskularisasi secara dini dan rutin adalah perkembangan terbaru tata laksana NSTEMI. Pengenalan lesi aterosklerotik yang lebih cepat dan diikuti

revaskularisasi yang sesuai, pemasangan stent dipikirkan dapat menurunkan angka mortalitas. Kekurangan dari tindakan ini adalah risiko perdarahan, infark miokardium paska tindakan, kematian perioperatif, dan biaya yang tinggi. Waktu revaskularisasi yang optimal masih belum ditemukan. Beberapa penelitian telah dilakukan dengan hasil yang berbeda-beda dan membutuhkan penelitian tambahan. Pendekatan kesintasan pasien NSTEMI yang menjalani revaskularisasi dibandingkan pasien yang hanya mendapatkan terapi medikamentosa saja belum pernah dilakukan sebelumnya.<sup>1-3</sup>

Penelitian ini bertujuan mengetahui kesintasan enam bulan pasien NSTEMI yang mendapatkan terapi medikamentosa, mengetahui kesintasan enam bulan pasien NSTEMI yang menjalani revaskularisasi, mengetahui perbedaan kesintasan enam bulan antara pasien NSTEMI yang menjalani revaskularisasi dengan terapi medikamentosa, Mengetahui perbedaan kesintasan enam bulan pasien NSTEMI berdasarkan waktu revaskularisasi.

## METODE

Penelitian ini adalah penelitian kohort retrospektif yang dilakukan pada bulan September hingga November 2011 menggunakan data rekam medik pasien RSUPNCM tahun 2006-2011. Populasi target adalah pasien NSTEMI. Populasi terjangkau penelitian ini adalah pasien NSTEMI yang dirawat di RSUPNCM tahun 2005-2011. Sampel adalah populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak terdapat kriteria eksklusi. Kriteria Inklusi pada penelitian ini adalah pasien dengan diagnosis NSTEMI. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah pasien yang masuk perawatan karena NSTEMI berulang. Sampel penelitian diambil dengan cara *consecutive sampling* Subjek penelitian adalah status rekam medik RSUPNCM dengan diagnosis NSTEMI. Dari data tersebut kemudian diambil data anamnesis, pemeriksaan fisik, *electrocardiography* (ECG), *echocardiography* dan hasil angiografi koroner. Pasien dihubungi secara kontak telepon, wawancara, kunjungan rumah (jika diperlukan) untuk mengetahui apakah pasien masih hidup atau sudah meninggal. Jika pasien sudah meninggal dunia maka ditanyakan waktu kematian pasien.

Pengolahan data penelitian dilakukan secara elektronik menggunakan perangkat SPSS versi 17.0 untuk mendapatkan tabel frekuensi. Perbedaan kesintasan antara pasien NSTEMI yang menjalani revaskularisasi dan pasien NSTEMI yang hanya mendapatkan terapi medikamentosa saja ditampilkan dalam bentuk kurva Kaplan Meier dan ditentukan *survival rate* dalam enam bulan. Perbedaan kesintasan diantara kedua kelompok tersebut diuji dengan *Log-rank test* dengan batas kemaknaan  $< 0,05$ . Analisis bivariat mengenai hubungan revaskularisasi dengan mortalitas dilakukan dengan menggunakan *Cox proportional hazard regression* untuk mendapatkan *crude Hazard Ratio*, interval kepercayaan, dan *p value*. Analisis multivariate dengan teknik *Cox Proportional Hazard Regression Model* digunakan untuk menghitung *adjusted Hazard Ratio* (dan Interval Kepercayaan 95%-nya) antara pasien NSTEMI yang menjalani revaskularisasi dan pasien NSTEMI yang hanya mendapatkan terapi medikamentosa

dengan memasukkan variabel perancu sebagai kovariat. Pada kelompok yang menjalani revaskularisasi dilakukan *subgroup analysis* kesintasan berdasarkan waktu revaskularisasi.

Penelitian ini telah memperoleh surat lolos kaji etik dengan no. 565/PT02.FK/ETIK/2011 dari Panitia Etik Penelitian Kedokteran FKUI. Semua data subjek penelitian yang dipergunakan dijaga kerahasiaannya oleh peneliti.

## HASIL

Penelitian ini dilakukan dalam kurun waktu September hingga November 2011 dengan melibatkan 300 pasien NSTEMI yang dirawat di *Intensive Cardiac Care Unit (ICCU)* dan ruang rawat kardiologi RSUPNCM. Sebagian besar sampel dapat di *follow up* namun 39 pasien (13%) tidak dapat dihubungi karena tinggal di luar kota, nomor telepon berubah, atau tidak memiliki telepon. Sebagian besar sampel adalah laki laki (68%) dengan rerata usia 60,9 thn (SD 10,41). Rerata usia lebih rendah pada kelompok revaskularisasi (58,6 th) dibandingkan kelompok tanpa revaskularisasi (61,7 th). Sebagian besar pasien pada kelompok revaskularisasi memiliki ASKES (47%) sedangkan kelompok tidak revaskularisasi menggunakan biaya pribadi (46%). Faktor risiko terbanyak pada kelompok revaskularisasi adalah obesitas (68,7%), dislipidemia (61,2%) diabetes (59,7%). Faktor risiko terbanyak pada kelompok medikamentosa / tidak revaskularisasi adalah obesitas (72,6%) dislipidemia (68,9%) diabetes (65,2%) dan penurunan fungsi ginjal (55,7%). Syok kardiogenik didapatkan lebih banyak pada kelompok medikamentosa (23,7%) dibandingkan kelompok revaskularisasi (1,5%). Rerata LVEF pada kedua kelompok masih baik yaitu 45,04 (SD 15,39). Lama perawatan pada kelompok revaskularisasi lebih lama dibandingkan kelompok medikamentosa.

Pada penelitian ini didapatkan 122 pasien menjalani angiografi koroner. Lesi koroner yang tersering didapatkan adalah lesi pada tiga koroner (45,1%). Lesi risiko tinggi didapatkan sebesar 66,1%. Revaskularisasi hanya dilakukan pada 68 pasien (56%). Pasien kelompok risiko tinggi yaitu lesi 3 VD dan *left main* merupakan kelompok terbanyak tidak melanjutkan revaskularisasi. Tindakan revaskularisasi yang paling sering dilakukan adalah PCI (*Percutaneous Coronary Intervention*) yaitu 51 pasien (75%) sedangkan CABG sebanyak 21 pasien (25%). Semua revaskularisasi dilakukan secara dini. PCI lebih banyak dilakukan dalam waktu kurang dari satu minggu (39,2%) dengan median 10 hari. CABG lebih banyak dilakukan dalam waktu 3-4 minggu (58,8%) dengan rerata 26 hari.

**Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian (n=300)**

| Karakteristik                         | NSTEMI<br>(n=300)(%) | Revas-<br>kularisasi<br>(n=68)(%) | Medika-<br>mentosa<br>(n=232)(%) |
|---------------------------------------|----------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
| <b>Jenis Kelamin</b>                  |                      |                                   |                                  |
| Laki-laki                             | 204 (68,0)           | 45 (65,2)                         | 159 (68,8)                       |
| Perempuan                             | 96 (32,0)            | 24 (34,8)                         | 72 (31,2)                        |
| <b>Umur, rerata (SD)</b>              | 60,9 (10,41)         | 58,6(10,23)                       | 61,7 (10,38)                     |
| <b>Kategori Umur</b>                  |                      |                                   |                                  |
| < 60 tahun                            | 150 (50,0)           | 38 (55,9)                         | 112 (48,2)                       |
| 61-70 tahun                           | 98 (32,7)            | 23 (33,8)                         | 75 (32,3)                        |
| >71 tahun                             | 52 (17,3)            | 7 (10,3)                          | 45 (19,4)                        |
| <b>Pembayaran</b>                     |                      |                                   |                                  |
| ASKES                                 | 119 (39,7)           | 31 (47,0)                         | 88 (39,3)                        |
| JPS/Gakin                             | 25 (8,3)             | 4 (6,1)                           | 21 (9,4)                         |
| SKTM                                  | 17 (5,7)             | 5 (7,6)                           | 12 (5,4)                         |
| Umum                                  | 129 (43)             | 26 (39,4)                         | 102 (46,0)                       |
| <b>Faktor risiko</b>                  |                      |                                   |                                  |
| Obesitas                              | 210 (70,0)           | 46 (68,7)                         | 164 (72,6)                       |
| Merokok                               | 143 (47,7)           | 32 (47,8)                         | 111 (48,9)                       |
| Hipertensi                            | 85 (28,3)            | 15 (22,4)                         | 70 (30,8)                        |
| Diabetes                              | 188 (62,7)           | 40 (59,7)                         | 148 (65,2)                       |
| Dislipidemia                          | 196 (65,3)           | 41 (61,2)                         | 155 (68,9)                       |
| Riw.Sakit Jantung                     | 103 (34,3)           | 23 (36,5)                         | 80 (37,4)                        |
| <b>Penyakit penyerta</b>              |                      |                                   |                                  |
| Penurunan fungsi Ginjal               | 124 (41,3)           | 11 (17,5)                         | 113 (55,7)                       |
| Syok Kardiogenik                      | 56 (18,7)            | 1 (1,5)                           | 55 (23,7)                        |
| <b>Luas Infark</b>                    |                      |                                   |                                  |
| Infark tidak luas                     | 145 (48,3)           | 30 (44,1)                         | 115 (49,6)                       |
| Infark luas                           | 155 (51,7)           | 38 (55,9)                         | 117 (50,4)                       |
| <b>LVEF</b>                           |                      |                                   |                                  |
| <40%                                  | 81 (27,0)            | 22 (40,7)                         | 59 (43,4)                        |
| >40%                                  | 110 (36,7)           | 32 (59,3)                         | 77 (56,6)                        |
| <b>LVEF, rerata (SD)</b>              | 45,04 (15,39)        | 44,1 (14,1)                       | 45,4 (15,9)                      |
| <b>Lama Perawatan,<br/>rerata(SD)</b> | 5,58 (3,73)          | 7,06 (3,74)                       | 6,01 (3,77)                      |

**Keterangan singkatan**

ASKES: Asuransi Kesehatan, JPS: Jaring Pengaman Sosial, GAKIN: Keluarga Miskin, SKTM: Surat Keterangan Tidak Mampu, LVEF: Left Ventrikel Ejection Fraction. Penurunan fungsi ginjal: Creatinine clearance test <60ml/mnt per 1,73m<sup>2</sup>

**Tabel 2. Karakteristik pasien NSTEMI yang menjalani angiografi dan revaskularisasi**

|                              | NSTEMI<br>n=122 (%) | Revas-<br>kularisasi<br>n=68 (%) | Tidak Revas<br>kularisasi<br>n=53(%) |
|------------------------------|---------------------|----------------------------------|--------------------------------------|
| <b>Lesi Koroner</b>          |                     |                                  |                                      |
| 1 VD                         | 12 (9,8)            | 10 (83,3)                        | 2 (16,7)                             |
| 2 VD                         | 28 (23)             | 20 (71,4)                        | 8 (28,6)                             |
| 3 VD                         | 55 (45,1)           | 32 (58,2)                        | 22 (41,8)                            |
| 3 VD dan LM                  | 23 (18,9)           | 6 (26,1)                         | 17 (73,9)                            |
| Normal                       | 4 (3,3)             | 0                                | 4 (100)                              |
| <b>Kelompok lesi koroner</b> |                     |                                  |                                      |
| Risiko rendah                | 40 (33,9)           | 30 (44,1)                        | 14(26,4)                             |
| Risiko tinggi                | 78 (66,1)           | 38 (55,8)                        | 39(73,6)                             |
| <b>Jenis Revaskularisasi</b> |                     |                                  |                                      |
| PCI                          | -                   | 51 (75)                          | -                                    |
| CABG                         | -                   | 17 (25)                          | -                                    |

|   | NSTEMI<br>n=122 (%) | Revas-<br>kularisasi<br>n=68 (%) | Tidak Revas<br>kularisasi<br>n=53(%) |
|---|---------------------|----------------------------------|--------------------------------------|
| <b>Tipe Revaskularisasi</b>                   |                     |                                  |                                      |
| Urgent  | -                   | 0                                | -                                    |
| Dini  | -                   | 68 (100)                         | -                                    |
| <b>Waktu PCI</b>                              |                     |                                  |                                      |
| < 1 minggu                                    | -                   | 20 (39,2)                        | -                                    |
| 1 minggu – 2 minggu                           | -                   | 14 (27,5)                        | -                                    |
| 2 minggu – 3 minggu                           | -                   | 8 (15,7)                         | -                                    |
| 3 minggu – 4 minggu                           | -                   | 5 (9,8)                          | -                                    |
| 4 minggu – 5 minggu                           | -                   | 4 (7,8)                          | -                                    |
| <b>Waktu PCI,<br/>Median hari (min-maks)</b>  | -                   | 10,0 (1-35)                      | -                                    |
| <b>Waktu CABG</b>                             |                     |                                  |                                      |
| < 1 minggu                                    | -                   | -                                | -                                    |
| 1 minggu – 2 minggu                           | -                   | -                                | -                                    |
| 2 minggu – 3 minggu                           | -                   | 4 (23,5)                         | -                                    |
| 3 minggu – 4 minggu                           | -                   | 10 (58,8)                        | -                                    |
| 4 minggu – 5 minggu                           | -                   | 3 (17,6)                         | -                                    |
| <b>Waktu CABG,<br/>Median hari (min-maks)</b> | -                   | 26,0 (20-35)                     | -                                    |

**Keterangan singkatan :**

1 VD : 1 Vessel Disease, 2 VD: 2 Vessel Disease, 3 VD: 3 Vessel Disease, 3VD dan LM: 3 Vessel Disease dan Left Main, PCI: Percutaneous Coronary Intervention, CABG : Coronary Artery Bypass Graft.

Mortalitas kurang dari 30 hari pada kelompok medikamentosa sebesar 49,1% dan mortalitas kurang dari enam bulan sebesar 52,7%. Mortalitas kurang dari 30 hari pada kelompok revaskularisasi sebesar 8,8% dan mortalitas kurang dari 6 bulan sebesar 17,6% (Tabel 3).

**Tabel 3. Mortalitas pasien berdasarkan revaskularisasi kurang dari 30 hari dan kurang dari 6 bulan.**

|                                   | Mortalitas ≤ 30 hari<br>n(%) | Mortalitas ≤ 6 bulan<br>n(%) |
|-----------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| <b>Revaskularisasi<br/>(n=68)</b> | 6 (8,8)                      | 12 (17,6)                    |
| <b>Medikamentosa<br/>(n=232)</b>  | 114 (49,1)                   | 146 (52,7)                   |

Kesintasan 6 bulan pada pasien NSTEMI yang menjalani revaskularisasi didapatkan sebesar 82,4% (IK95% 73,0-91,0) sedangkan pada kelompok medikamentosa didapatkan kesintasanya sebesar 36,3% (IK95% 29,8-42,2). Rerata kesintasan pasien NSTEMI yang menjalani revaskularisasi dalam 6 bulan adalah 157,5 hari (IK95% 144,3 – 170,7), sementara pada pasien dengan medikamentosa didapatkan rerata kesintasan dalam 6 bulan adalah 85,4 hari (IK 95% 74,9 – 96,0). Median kesintasan pada kelompok medikamentosa adalah 54,0 hari (IK 95% 9,0-98,8). Didapatkan perbedaan kesintasan pada pasien NSTEMI yang menjalani revaskularisasi dengan kelompok medikamentosa dengan p<0,001 (uji log rank).

Kesintasan 6 bulan pada pasien NSTEMI yang menjalani revaskularisasi per kutan (PCI) didapatkan sebesar 78,4% (IK95% 67,0-89,8), pada kelompok CABG didapatkan kesintasan sebesar 94,1% (IK95% 83,0-100,0), sedangkan pada kelompok medikamentosa sebesar 36,3% (IK95% 30,1-42,5). Rerata kesintasan pasien NSTEMI yang menjalani PCI dalam 6 bulan adalah 152,5 hari (IK95% 135,9 – 169,1) pada pasien yang CABG didapatkan rerata kesintasan adalah 172,6 hari (IK 95% 156,6 – 188,6), sedangkan pasien yang tidak menjalani revaskularisasi didapatkan rerata kesintasan sebesar 85,4 hari (IK95% 74,9-96,0). Didapatkan perbedaan kesintasan pada pasien NSTEMI yang menjalani PCI, CABG dan medikamentosa dengan  $p < 0,001$  (uji *log rank*).

Hubungan antara variabel – variabel perancu dengan mortalitas enam bulan pasien NSTEMI dapat dilihat pada tabel 4.

**Tabel 4. Hubungan antara variabel – variabel perancu dengan mortalitas enam bulan**

| Variabel                | P      |
|-------------------------|--------|
| Usia Lanjut             | 0,961  |
| Diabetes Mellitus       | 0,547  |
| LVEF rendah             | 0,529* |
| Penurunan Fungsi Ginjal | <0,001 |
| Luas lesi koroner       | 0,780* |
| Syok Kardiogenik        | <0,001 |

\*  $n < 300$

Variabel – variabel yang mempunyai nilai  $p < 0,25$  pada analisis bivariat, dimasukkan ke dalam analisis multivariat. Variabel yang dimasukkan ke dalam analisis multivariat adalah penurunan fungsi ginjal dan syok kardiogenik. Hasil analisis multivariat dengan Cox *Proportional Hazard Regression Model* didapatkan

*Fully adjusted hazard ratio* antara pasien NSTEMI yang menjalani revaskularisasi dengan tidak revaskularisasi setelah penambahan variabel perancu yaitu penurunan fungsi ginjal dan syok kardiogenik adalah 0,33 (IK95% 0,17-0,64). Perubahan *adjusted hazard ratio* untuk revaskularisasi pada setiap penambahan variabel perancu dapat dilihat pada tabel 5.

**Tabel 5. Crude HR dan adjusted HR dengan IK 95% revaskularisasi pada penambahan setiap variabel perancu secara bertahap**

| Revaskularisasi           | Hazard Ratio (IK95%)* | P        |
|---------------------------|-----------------------|----------|
| <b>Crude HR</b>           | 0,19 (0,11-0,34)      | <0,001   |
| <b>Adjusted HR</b>        |                       |          |
| + Penurunan fungsi ginjal | 0,26 (0,13-0,48)      | < 0,001* |
| + Syok kardiogenik        | 0,33 (0,17-0,64)      | 0,001**  |

# HR dari revaskularisasi dengan kelompok tidak revaskularisasi sebagai pembanding

\* Perubahan HR 34,2%

\*\* Perubahan HR 35,5%

## DISKUSI

Penelitian ini dilakukan dalam kurun waktu September hingga November 2011 dengan melibatkan 300 pasien NSTEMI yang dirawat di *Intensive Cardiac Care Unit (ICCU)* dan ruang rawat kardiologi RSUPNCM. Sebagian besar sampel dapat di *follow up* namun 39 pasien (13%) tidak dapat dihubungi karena tinggal di luar kota, nomor telepon berubah, atau tidak memiliki telepon. Sebagian besar pasien NSTEMI berjenis kelamin laki laki (68%) dengan rerata usia 60,96 tahun (SD 10,42). Penelitian di Thailand dan Malaysia turut menunjukkan jenis kelamin laki-laki lebih banyak dibandingkan wanita. Rerata usia pasien NSTEMI pada penelitian ini lebih rendah dibandingkan penelitian di Thailand yang memiliki rerata usia 68,8 th dan 62 th di Malaysia. Onset serangan yang lebih muda pada penelitian ini merupakan hal yang mengkhawatirkan. Hal ini dipikirkan akibat banyaknya komorbiditas pada penelitian ini yaitu obesitas (70%), diabetes mellitus (62,7%) dan dislipidemia (65,3%), dan kebiasaan merokok. (47,7%).<sup>4-6</sup>

Pada kelompok revaskularisasi didapatkan rerata usia yang lebih rendah (58,6 th) dibandingkan kelompok tanpa revaskularisasi (61,7 th). Hal ini mungkin diakibatkan pada usia lebih muda jarang disertai banyak penyakit penyerta sehingga lesi koroner yang cenderung tidak luas dan kompleks.

Sebagian besar pasien pada kelompok revaskularisasi memiliki asuransi kesehatan (ASKES) sedangkan kelompok tidak revaskularisasi menggunakan biaya pribadi. Revaskularisasi koroner di Indonesia masih merupakan tindakan yang mahal dan belum terjangkau sebagian besar masyarakat. Pasien dengan asuransi kesehatan di Indonesia mendapatkan potongan harga hingga separuh yang memungkinkan tingginya angka revaskularisasi.

Faktor risiko yang banyak ditemukan pada penelitian ini adalah diabetes mellitus, dislipidemia, dan obesitas. Diabetes mellitus memiliki peningkatan risiko terjadinya SKA. Plak aterosklerotik pada pasien diabetes memiliki komposisi yang berbeda dan memudahkan terjadinya ruptur dan SKA.<sup>4</sup>

Penyakit penyerta yang sering ditemukan pada kelompok medikamentosa adalah penurunan fungsi ginjal dan syok kardiogenik. Tingginya penurunan fungsi ginjal dapat diakibatkan oleh usia lanjut dimana terjadi penurunan jumlah glomerulus sesuai usia atau diakibatkan oleh *diabetic nephropathy*. Tingginya proporsi diabetes pada penelitian ini meningkatkan risiko terjadinya *diabetic nephropathy*. Penurunan fungsi ginjal dipikirkan

merupakan penyebab utama tidak dilakukannya angiografi koroner dan revaskularisasi. Pasien dengan penurunan fungsi ginjal memiliki peningkatan risiko penurunan fungsi ginjal lebih lanjut jika dilakukan revaskularisasi. Pasien dengan fungsi ginjal menurun akan lebih mudah mengalami kejadian *contrast induced nephropathy (CIN)*, *cholesterole embolization syndrome* atau keduanya.<sup>5,7</sup>

Pasien NSTEMI dengan syok kardiogenik pada kelompok medikamentosa didapatkan sebanyak 55 pasien (23,7%). Syok kardiogenik berhubungan dengan lesi infark yang luas dan memiliki prognosis yang buruk dalam 30 hari. Diabetes berhubungan dengan lesi koroner yang luas sehingga meningkatkan kemungkinan terjadinya syok kardiogenik.<sup>8</sup>

Angiografi koroner pada penelitian ini dilakukan pada 122 pasien dengan hasil yang menunjukkan proporsi resiko tinggi yang lebih banyak (66,1%). Lesi risiko tinggi adalah lesi yang mengenai tiga koroner dan lesi pada *left main*. TACTICS TIMI menemukan lesi pada tiga koroner sebesar 34% sedangkan pada penelitian ini didapatkan sebesar 45%. Lesi *left main* pada penelitian ini sebesar 19% sedangkan pada penelitian TACTICS TIMI sebesar 9%. Buruknya lesi pada penelitian ini dipikirkan karena tingginya faktor risiko seperti diabetes mellitus, dislipidemia, dan penurunan fungsi ginjal.<sup>9</sup>

Walaupun hasil angiografi koroner pada penelitian ini menunjukkan tingginya proporsi pasien dengan lesi risiko tinggi, tindakan revaskularisasi lanjutan yang dilakukan masih rendah yakni 68 pasien (56%). Pasien dengan lesi pada tiga koroner hanya 33 orang (58,2%) yang menjalani revaskularisasi. Pasien dengan lesi *left main* hanya 6 orang (26,1%) yang menjalani revaskularisasi. Rendahnya angka revaskularisasi dipikirkan karena lesi luas sering disertai penyakit penyerta yang banyak, usia yang lanjut yang membutuhkan persiapan yang baik. Persiapan yang baik akhirnya menyebabkan biaya yang tinggi.<sup>8</sup>

Saat ini berkembang tindakan revaskularisasi pada pasien dengan lesi 3 VD menggunakan PCI. Sebagai standar digunakan sistim skoring SYNTAX skor. Pasien dengan skor SYNTAX di bawah 22 ternyata dapat dilakukan revaskularisasi secara per kutan yang pada akhirnya bisa menurunkan biaya tindakan.<sup>10</sup>

Tindakan revaskularisasi pada penelitian ini lebih banyak dilakukan secara per kutan/PCI dibandingkan CABG. Hal ini dipikirkan akibat lebih banyak lesi koroner yang mengenai satu dan dua koroner. PCI lebih banyak dilakukan dalam waktu kurang dari dua minggu dengan median 10 hari sedangkan CABG banyak dilakukan dalam 3-4 minggu dengan median 26 hari. Revaskularisasi

secara CABG membutuhkan persiapan lebih baik seperti mengontrol penyakit penyerta, mengatasi infeksi dan persiapan organ vital seperti paru-paru dan ginjal. Persiapan yang baik dapat menurunkan komplikasi intra dan pasca operasi.<sup>11,12</sup>

TACTICS TIMI menyatakan bahwa revaskularisasi tidak menyebabkan waktu perawatan yang lebih lama. Pada penelitian ini didapatkan rerata lama rawat yang lebih lama pada kelompok revaskularisasi (7 hari vs 6 hari). Waktu perawatan yang lebih lama pada kelompok revaskularisasi dipikirkan akibat waktu persiapan CABG yang lebih lama dibandingkan penelitian di luar negeri dan bukan karena komplikasi SKA.<sup>9</sup>

Kesintasan 6 bulan pasien NSTEMI yang menjalani revaskularisasi didapatkan sebesar 82,4% (IK95% 73,0-91,0) sedangkan pada kelompok medikamentosa didapatkan kesintasannya sebesar 36,3% (IK95% 29,8-42,2). Didapatkan perbedaan kesintasan pada kedua kelompok dengan  $p < 0,001$ . Rerata kesintasan dalam enam bulan pada kelompok revaskularisasi adalah 157,5 hari (IK95% 144,3-170,7) sedangkan kelompok medikamentosa 85,4 hari (IK95% 74,9-96,0). Median kesintasan pada kelompok medikamentosa adalah 54,0 hari (IK 95% 9,0-98,8). Hal ini tampak pada kurva Kaplan Meier (gambar 5.1) yang menunjukkan terjadinya *event* (kematian) lebih cepat pada kelompok medikamentosa. Pada analisis *cox proportional hazard* didapatkan *crude hazard ratio* 0,19 (IK95% 0,09-0,34) pada kelompok revaskularisasi jika dibandingkan dengan kelompok medikamentosa.

FRISC II adalah penelitian yang melakukan perbandingan antara pasien yang menjalani revaskularisasi pasca terapi medikamentosa selama 7 hari dengan medikamentosa saja. (n=2457) Kedua kelompok tersebut diamati hingga enam bulan untuk melihat kejadian kematian dan infark miokardium berulang. Pada kelompok revaskularisasi didapatkan angka kematian dan infark miokardium berulang yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok medikamentosa saja. (9,4% vs 12,1%,  $p=0.03$ ).<sup>13</sup> TACTICS TIMI adalah penelitian mengenai revaskularisasi dini dengan revaskularisasi selektif pada 2220 pasien UAP/NSTEMI. Hasil penelitian ini menunjukkan pasien dengan revaskularisasi dini mengalami mortalitas dan infark miokardium lebih rendah dari kelompok revaskularisasi selektif. (OR 0,74 IK95% 0,54-1,00).<sup>9</sup> ICTUS adalah penelitian terakhir pada pasien NSTEMI dan dianggap menggunakan terapi standar terbaru. Pada penelitian ini yang melibatkan 1200 pasien tidak menemukan perbedaan mortalitas satu tahun antara kelompok revaskularisasi dini dengan revaskularisasi

selektif. Mortalitas pada kedua kelompok tidak jauh berbeda dalam satu tahun yakni 2,2% vs 2,5%.<sup>14</sup>

Setelah dilakukan analisa lebih lanjut kesintasan 6 bulan pada pasien NSTEMI berdasarkan jenis revaskularisasi maka didapatkan kesintasan kelompok revaskularisasi per kutan (PCI) sebesar 78,4% (IK95% 67,0-89,8), pada kelompok CABG sebesar 94,1% (IK95% 83,0-100), sedangkan pada kelompok medikamentosa sebesar 36,3% (IK95% 30,1-42,5). Didapatkan perbedaan kesintasan pada pasien NSTEMI yang menjalani revaskularisasi per kutan, CABG dan medikamentosa dengan  $p < 0,001$  (uji *log rank*). Rerata kesintasan enam bulan pasien NSTEMI yang menjalani PCI adalah 152,5 hari (IK95% 135,9 – 169,1), pasien yang menjalani CABG sebesar 172,6 hari (IK 95% 156,6 – 188,6), sedangkan pasien pada kelompok medikamentosa sebesar 85,4 hari (IK95% 74,9-96,0). Pada analisis *cox proportional hazard* didapatkan *hazard ratio* kelompok revaskularisasi per kutan jika dibandingkan dengan kelompok medikamentosa sebesar 0,24 (IK95% 0,13-0,44). Sedangkan *hazard ratio* pada kelompok CABG jika dibandingkan dengan kelompok medikamentosa sebesar 0,06 (IK95% 0,01-0,43).

*Hazard ratio* yang lebih rendah pada kelompok CABG dibandingkan PCI dipikirkan akibat revaskularisasi secara CABG dapat mengembalikan aliran darah miokardium lebih baik. Walaupun risiko CABG tetap lebih tinggi dibandingkan PCI, namun seiring dengan penggunaan arteri *mammary interna* maka kejadian infark berulang lebih rendah.<sup>12</sup> Penelitian ini menggunakan metode kohort retrospektif dan dilakukan analisa multivariat terhadap faktor-faktor perancu seperti usia lanjut, diabetes mellitus, penurunan fungsi ginjal, LVEF rendah, luas lesi koroner, dan syok kardiogenik. Di antara faktor perancu di atas, penurunan fungsi ginjal dan syok kardiogenik merupakan variabel perancu yang bermakna berdasarkan perubahan HR > 10%.

Analisis dengan *cox proportional model* mendapatkan *crude HR* sebesar 0,19 (IK95% 0,11-0,34) dan setelah ditambahkan variabel perancu penurunan fungsi ginjal didapatkan *adjusted HR* 0,26 (IK 95% 0,13-0,48). Esthika dkk (2008) telah menunjukkan bahwa penurunan fungsi ginjal (eGFR < 60 ml/mnt) saat awal perawatan merupakan prediktor independen mortalitas pasien SKA dalam perawatan ICCU. (OR 2,969 IK95% 1,726-5,106). Revaskularisasi yang dilakukan pada pasien dengan penurunan fungsi ginjal dapat menyebabkan penurunan fungsi ginjal lebih buruk. Penurunan itu diakibatkan dua mekanisme yaitu *contrast induced nephropathy* (CIN), *cholesterole embolization syndrome*, atau keduanya. Stabilitas hemodinamik, usia lanjut,

anemia, diabetes turut meningkatkan risiko terjadinya CIN. Risiko *cholesterole embolization syndrome* diakibatkan oleh manipulasi kateter si aorta ascenden dan descenden yang melepaskan kristal kolesterol. Walaupun risiko hemodialisa paska PCI hanya 3%, namun mortalitas saat perawatan meningkat hingga empat kali pada pasien yang akhirnya membutuhkan hemodialisa.<sup>15,16</sup>

Pada penambahan variabel syok kardiogenik didapatkan perubahan *adjusted HR* menjadi 0,33 (IK95% 0,17-0,64). Bahit dkk menyatakan syok kardiogenik pada pasien NSTEMI memiliki risiko mortalitas 30 hari lebih tinggi dari pasien tanpa syok kardiogenik (OR 1,74 IK95% 1,35-2,26). Syok kardiogenik berhubungan dengan infark yang luas sehingga mengganggu perfusi jaringan berbagai organ vital. Di lain pihak, pasien dengan syok kardiogenik memiliki risiko mortalitas tinggi jika dilakukan revaskularisasi.<sup>6</sup> Penelitian ini mencoba mencari waktu yang optimal dilakukannya revaskularisasi dini. Sampai saat ini belum ada penelitian yang menemukan waktu revaskularisasi dini yang optimal dan masih revaskularisasi masih dilakukan secara berbeda. Waktu revaskularisasi yang terlalu cepat berhubungan penggunaan terapi medikamentosa yang terlalu singkat. Beberapa penelitian menunjukan waktu yang singkat berhubungan dengan stabilisasi plak yang tidak optimal. Revaskularisasi dini (PCI/CABG) yang dilakukan pada plak yang belum stabil berhubungan dengan peningkatan risiko infark miokardium berulang paska PCI, perdarahan dan mortalitas paska CABG.<sup>13,17</sup>

Penelitian ini mengelompokkan waktu revaskularisasi berdasarkan minggu dan tidak dapat menemukan waktu revaskularisasi yang optimal. Pada gambar 5.3. dapat dilihat ilustrasi kesintasan enam bulan yang tidak bermakna antara kelompok waktu revaskularisasi ( $p=0,853$ ). Ilustrasi pada gambar 5.4-5.6 tidak mendapatkan perbedaan kesintasan antara kelompok waktu revaskularisasi jika dianalisa lebih lanjut ( $p>0,05$ ). Perbedaan kesintasan ini dimungkinkan karena jumlah sampel yang berjumlah 68 pasien dan masih kurang dari perkiraan besar sampel yang berjumlah 282.

Penelitian yang telah dilakukan antara lain *Intracoronary Stenting with Antithrombotic Regimen Cooling Off* (ISAR COOL). Penelitian ini membandingkan dua kelompok revaskularisasi yaitu kelompok revaskularisasi kurang dari enam jam dan kelompok revaskularisasi lebih dari 4 hari. Hasil penelitian ini menunjukan infark luas dan mortalitas pada kelompok revaskularisasi kurang dari 6 jam lebih rendah dibandingkan kelompok kedua dalam 30 hari (RR 1,96 IK95% 1,01-3,82). Namun hasil penelitian lain yaitu *Timing of Intervention in Acute Coronary Syndrome*

(TIMACS) menunjukkan hasil yang berbeda. Penelitian ini membandingkan revaskularisasi dalam dua kelompok yaitu kurang dari 24 jam dan lebih dari 36 jam. *Outcome* penelitian ini yaitu mortalitas, infark miokardium, stroke dalam 6 bulan tidak didapatkan perbedaan yang bermakna.<sup>18,19</sup>

Penelitian ini adalah penelitian pertama yang menggunakan analisis kesintasan untuk mendapatkan hubungan antara revaskularisasi dengan mortalitas enam bulan pasien NSTEMI. Kelebihan analisis kesintasan adalah mampu menentukan seberapa cepat suatu *outcome* terjadi, dan analisis multivariatnya (*Cox's proportional hazard regression*) lebih representatif dalam menilai risiko (dalam hal ini *hazard* pada setiap satuan waktu) dibanding regresi logistik pada suatu data kohort. Seperti penelitian dengan desain kohort lain, pada penelitian ini dipastikan bahwa revaskularisasi terjadi sebelum kematian dalam 6 bulan (sebagai *outcome*), yang memenuhi syarat utama hubungan sebab-akibat pada suatu penelitian epidemiologis (Kriteria Hill). Pada penelitian ini juga dilakukan analisis multivariat dengan teknik blok, yaitu mengikutsertakan variabel perancu (*confounder*) secara satu persatu ke dalam analisis regresi Cox. Dengan teknik dapat dilihat seberapa besar pengaruh masing-masing variabel perancu tersebut dalam mengubah hubungan antara revaskularisasi dengan mortalitas enam bulan.

Keterbatasan penelitian ini adalah penelitian ini bersifat retrospektif dengan mengambil data sekunder dari status rekam medik ICCU sehingga informasi tentang faktor risiko atau faktor perancu tidak semua tercatat dalam status rekam medik. Selain itu karena penelitian ini dilakukan setelah pasien pulang perawatan maka *informed consent* tidak dapat dilakukan secara optimal.

## SIMPULAN

Kesintasan enam bulan pasien *non ST elevation myocardial infarction (NSTEMI)* yang menjalani terapi medikamentosa dan revaskularisasi lebih baik dibandingkan dengan terapi medikamentosa saja. Tidak terdapat perbedaan kesintasan enam bulan pasien *non ST elevation myocardial infarction (NSTEMI)* berdasarkan waktu revaskularisasi.

## DAFTAR PUSTAKA

- Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, et al. The Second Euro Heart Survey on Acute Coronary Syndromes: Characteristics, treatment and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J*. 2006;27:2285-93.
- Montalescot G, Dallongeville J, Belle E, Rouanet S, Baulac C. STEMI and NSTEMI: Are they so different? 1 year outcomes in acute myocardial infarction as defined by the ESC/ACC definition (the OPERA Registry). *Eur Heart J*. 2007;28:1409-17.
- Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV. Population trends in the Incidence and Outcomes of Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2010;362: 2155-65.
- Srimahachota S, Kanjanavanit R, Boonyaratavej R, Boonsom W, Veerakul G. Demographic, Management Practices, and In-Hospital Outcomes of Thai Acute Coronary Syndrome Registry (TACSR) : The Difference from the Western World. *J Med Assoc Thai*. 2007; 90(Suppl 1):1-11
- Ahmad WAW, Ramesh SV, Zambahari R. Malaysia-Acute Coronary Syndrome Descriptive Study (ACCORD) : Evaluation of Compliance with existing guidelines in patients with acute coronary syndrome. *Singapore Med J*. 2011; 52(7) : 509-15.
- Prabandari SY, Padmawati R, Ng N. Cigarette advertisement in Yogyakarta – Indonesia. A Major Challenge For Tobacco Control. Faculty of Medicine The University of Gadjah Mada.
- Anderson JL, Adams C, Antman EM, Bridges C, Califf R. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST Elevation Myocardial Infarction. *Circulation*. 2007;116:e148-e304.
- Goto K, Lansky AJ, Fahy M, Cristea E, Feit F. Predictors of Outcomes In Medically Treated Patients With Acute Coronary Syndromes After Angiographic Triage: An Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy (ACUITY) Substudy. *Circulation*. 2010;122:853-62.
- Sabatine MS, Morrow MA, Giugliano RP, Murphy SA, Demopoulos LA. Implication of Upstream Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition and Coronary Artery Stenting in the Invasive Management of Unstable Angina/ Non ST Elevation Myocardial Infarction (TIMI) IIIb Trial and the Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with Invasive or Conservative Strategy (TACTICS) – TIMI 18 Trial. *Circulation*. 2004;109:874-80.
- Bahit MC, Lopes RD, Clare R, Pieper KS, Newby K. Heart Failure Occurring at any Time During Hospitalization is Associated with Higher Mortality in Non ST Elevation Acute Coronary Syndromes. *Circulation*. 2011;124:505-15.
- Silber S, Albertsson P, Aviles F, Camici PG, Colombo A. Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26:804-47.
- Damann P, Hirsch A, Windhausen F, Tijssen JGP, de Winter RJ. 5 Years Clinical Outcomes in the ICTUS (Invasive versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes) Trial: A Randomized Comparison of an Early Invasive Versus Selective Invasive Management In Patients With Non ST-Segments Elevation Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:858-64
- Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, Valleron L, Boden WE. Routine vs Selective Invasive Strategies in Patients With Acute Coronary Syndromes. *JAMA* 2005;293:2908-17.
- T.Santoso. Intervensi Koroner Perkutan. Dalam : Sudoyo A, Setyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S (ed.) Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam; 2006. Hal : 1505-12.
- Dewiasty E. Estimasi filtrasi glomerulus (eGFR) sebagai prediktor mortalitas pasien sindrom koroner akut selama perawatan di ICCU RS Cipto Mangunkusumo (Tesis). Jakarta: Universitas Indonesia; 2008.
- Cullough PA. Interface between renal disease and Cardiovascular illness. In: Libby P, Bonow R, Mann D, Zipes D, editors. Braunwald's Heart Disease : A Textbook of Cardiovascular Medicine. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. p. 2155-69.
- Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Edwards F, Ewy GA. ACC/AHA 2004 Guidelines update for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Circulation*. 2004;110:e340-e437
- Neuman FJ, Castrati A, Pogatsa-Murray G, Mehili J, Bollwein H. Evaluation of Prolonged Antithrombotic Pretreatment ( "Cooling off Strategy" ) before Intervention In Patients With Unstable Coronary Syndromes. *JAMA*. 2003;290:1593-99.
- Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand JP. Early versus Delayed Invasive Intervention In Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2009;360:2165-75.