

Factors Influencing Major Cardiovascular Event Post Acute Myocardial Infarction in Woman

Siska Suridanda Danny, Poppy S. Roebiono, Amiliانا Mardiani Soesanto,
Manoefris Kasim

Background. Cardiovascular mortality had decreased significantly in men during the last 20 years but the decrease of mortality in women stayed more subtle. Age-group analysis toward this lack of decline showed that gender difference especially evident in subjects aged less than 55 years. This study aimed to investigate the rate of Major Adverse Cardiovascular Events (MACE) occurred in women after Acute Myocardial Infarction (AMI) and associated predictors, along with the differences in clinical characteristics between age groups which could potentially cause a disparity in outcome.

Methods. This was a retrospective cohort study by medical records analysis. We investigated female patients presenting to Emergency Department National Cardiovascular Center Harapan Kita Jakarta (NCCHK) with AMI during January-December 2007. Investigation toward the occurrence of MACE was undertaken in February-March 2009.

Results. Female patients constituted 22.4% of all patients diagnosed as Acute Coronary Syndrome. There were a total of 168 patients with AMI, followed for 14-26 months (mean follow up time of 16.6 months). The incidence of MACE was 51.7%. Intra hospital mortality was 16.7% while overall mortality was 30.9%. Predictors for MACE were Diabetes Mellitus (DM) with HR 2.293 (95% CI: 1.099-4.783 $p=0.027$), and coronary lesion affecting 3 vessel/Left Main disease with HR 4.217 (95% CI: 1.907-9.280 $p<0.001$). Age-group analysis showed that in women more than 55 years of age, predictors of MACE included also DM and coronary lesion affecting 3 vessel/Left Main disease, along with history of previous angina. However, in women less than 55 years of age, the incident of MACE can not be predicted by clinical factors investigated by this study.

Conclusions. AMI in women poses a high rate of MACE and death in all age groups. AMI occurred in younger women constitutes a high risk group with different disease profile which is difficult to predict by traditional risk factors.

(J Kardiol Indones. 2009;30:3-12.)

Keywords: Acute myocardial infarction, women, major adverse cardiovascular events

Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Kejadian Kardiovaskular Mayor pada Wanita Pasca Infark Miokard Akut

Siska Suridanda Danny, Poppy S. Roebiono, Amiliiana Mardiani Soesanto,
Manoefris Kasim

Latar belakang. Dalam 20 tahun terakhir angka kematian kardiovaskular pada pria telah jauh menurun namun pada wanita cenderung menetap. Kesenjangan penurunan angka kematian antar gender ini terutama tampak pada kelompok umur di bawah 55 tahun. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui angka Kejadian Kardiovaskular Mayor (KKM) pasca Infark Miokard Akut (IMA) pada wanita dan faktor-faktor yang mempengaruhinya serta untuk melihat adanya perbedaan karakteristik pasien wanita pasca IMA sesuai kelompok umur yang potensial menimbulkan perbedaan dalam *outcome*.

Metode. Penelitian ini merupakan suatu studi Kohort restrospektif melalui analisa rekam medis. Subjek merupakan seluruh pasien wanita yang dirawat di Pusat Jantung Nasional Harapan Kita (PJN HK) Jakarta selama periode Januari-Desember 2007 dengan diagnosa IMA. *Follow up* dilakukan pada Februari-Maret 2009 untuk menilai adanya KKM.

Hasil. Proporsi wanita dengan Sindroma Koroner Akut (SKA) mencapai 22,4% dari seluruh pasien. Terdapat sejumlah 168 pasien dengan diagnosis IMA yang diikuti selama 14-26 bulan (rerata 16,6 bulan). KKM terjadi pada 51,7% subjek. Angka kematian di dalam rumah sakit sebesar 16,7% dan angka kematian keseluruhan selama pengamatan mencapai 30,9%. Faktor prediktor terjadinya KKM adalah adanya Diabetes Melitus (DM) dengan HR 2,293 (95% CI: 1,099-4,783 p=0,027), serta lesi koroner 3 vessel/Left Main disease dengan HR 4,217 (95% CI: 1,907-9,280 p<0,001). Analisa terpisah menurut kelompok umur menunjukkan bahwa pada kelompok wanita usia > 55 tahun faktor prediktor KKM adalah DM, riwayat angina sebelumnya dan juga lesi 3 vessel/Left Main disease. Sedangkan pada kelompok usia < 55 tahun adanya KKM tidak dapat diprediksi oleh faktor-faktor yang diteliti dalam penelitian ini.

Kesimpulan. IMA pada wanita secara keseluruhan memiliki angka KKM dan kematian yang cukup tinggi pada semua kelompok umur. IMA pada kelompok wanita usia muda merupakan kelompok risiko tinggi yang memiliki spektrum penyakit tersendiri yang sulit diprediksi oleh faktor risiko tradisional.

(J Kardiol Indones. 2009; 30:3-12.)

Kata kunci: Infark miokard akut, wanita, kejadian kardiovaskular mayor

Alamat korespondensi:

dr. Siska S Danny, SpJP, Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular FKUI, dan Pusat Jantung Nasional Harapan Kita. Jl. S Parman Kav 87 Jakarta 11420, E-mail: siskadanny@yahoo.com

Secara historis, penyakit kardiovaskular lebih dipandang sebagai ancaman kesehatan bagi pria dibandingkan wanita dan karenanya data morbiditas dan mortalitas kardiovaskular sebelum tahun 1990 hampir secara ekslusif didapatkan dari populasi pria.

Penelitian selanjutnya menunjukkan bahwa penyakit kardiovaskular merupakan penyebab kematian utama pada wanita berusia lebih dari 50 tahun. Angka kematian sesuai umur pada wanita akibat penyakit kardiovaskular 4-6 kali lebih tinggi daripada kanker payudara, penyakit yang lebih ditakuti sebagai momok bagi kaum perempuan. Walaupun masih banyak hal yang belum terjawab, penelitian sejauh ini menyimpulkan bahwa penyakit arteri koroner pada wanita memiliki perjalanan yang berbeda dari pria, baik dalam gambaran klinis, faktor risiko, prognosis, dan pencegahan primer maupun sekunder.¹⁻⁴

Data dari Amerika Serikat (*Heart Disease and Stroke Statistics 2005 Update*), menunjukkan bahwa mortalitas kardiovaskular pada pria selama dua puluh tahun terakhir telah mengalami penurunan, namun pada wanita cenderung menetap bahkan meningkat. Analisa berdasar kelompok umur terhadap data tersebut menunjukkan bahwa kecenderungan ini terutama tampak pada kelompok umur di bawah 55 tahun. Untuk usia <45 tahun angka mortalitas bahkan meningkat dengan kecepatan rata-rata 1,3% pertahun sejak 1997. Pada kelompok umur di atas 55 tahun angka kematian akibat penyakit kardiovaskular terus menurun dalam tahun-tahun terakhir.^{1,5}

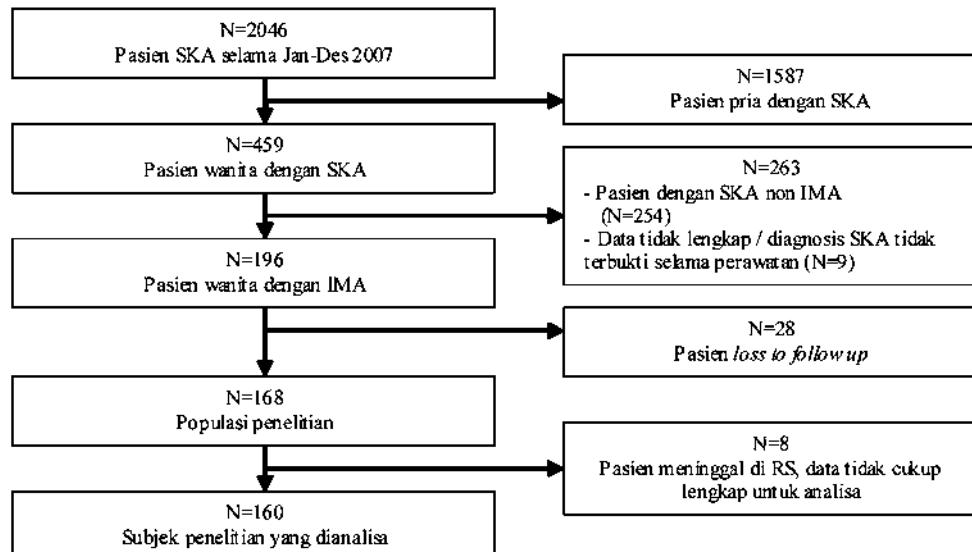
Satu hal menarik timbul dari rangkaian penelitian oleh Vaccarino dkk tentang interaksi antara jenis kelamin dan usia dalam hal prognosis pasca infark

miokard akut (IMA). Pada kelompok pasien berusia kurang dari 50 tahun, angka mortalitas dalam rumah sakit pada wanita hampir dua kali lipat angka pada pria dengan usia sama.⁶ Dari penelusuran dengan waktu *follow up* lebih panjang tampak fenomena ini menetap, di mana angka kematian secara signifikan lebih tinggi pada wanita dibandingkan pria pada kelompok berumur kurang dari 60 tahun.⁷ Hal ini menimbulkan pertanyaan mengenai karakteristik khusus wanita dengan IMA yang terjadi pada usia muda. Belum diketahui apakah ada perbedaan distribusi faktor risiko pada kelompok ini ataukah terdapat faktor risiko lain yang belum diidentifikasi yang menyebabkan efek protektif estrogen menjadi hilang.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui Kejadian Kardiovaskular Mayor (KKM) pasca infark pada wanita, dengan fokus pada perbedaan gambaran klinis dan kesintasan antar kelompok umur. Pengetahuan mengenai hal ini diharapkan dapat memperbaiki pemahaman tenaga kesehatan sehingga mampu menyediakan pelayanan kesehatan yang lebih baik untuk pasien wanita yang datang dengan infark miokard.

Metode

Penelitian ini merupakan suatu studi Kohort



Gambar 1. Pasien dengan SKA yang masuk ke PJNHK selama periode Januari-Desember 2007

retrospektif. Pengambilan data dilakukan di Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Pusat Jantung Nasional Harapan Kita (PJNPK) Jakarta. Populasi yang diteliti adalah semua pasien wanita yang masuk ke Unit Gawat Darurat PJNPK selama waktu penelitian dan didiagnosis sebagai infark miokard akut, baik *ST-elevation myocardial infarction* (STEMI) maupun *Non ST-elevation myocardial infarction* (NSTEMI). Data awal diambil pada Januari 2008 melalui analisa rekam medis, mencakup seluruh populasi subjek dari Januari sampai dengan Desember 2007. *Follow up* dilakukan pada Februari-Maret 2009.

Subjek yang memenuhi kriteria sebagai populasi penelitian dan telah dilakukan pencatatan data dasar dievaluasi kembali data demografi, klinis, elektrokardiografi dan laboratorik. Ditelusuri adanya KKM dengan cara penelusuran rekam medis dan atau survei terhadap subjek atau keluarganya melalui hubungan telepon. Subjek dieksklusi bila rekam medis tidak lengkap atau hilang, kecurigaan infark miokard tidak terbukti selama perawatan, dan pasien tidak dapat dihubungi saat *follow-up* dan tidak datang kontrol ke poliklinik PJNPK.

Analisa kesintasan dilakukan dengan metoda Kaplan-Meier. Untuk mencari faktor determinan yang mempengaruhi terjadinya KKM dilakukan dengan analisa regresi Cox dengan metoda Backward-Wald.

Hasil

Selama tahun 2007 terdapat 2046 pasien dengan Sindroma Koroner Akut (SKA) yang masuk ke Unit Gawat Darurat PJNPK. Dari jumlah itu 459 (22,4%) di antaranya wanita; 196 pasien di antaranya datang dengan IMA, sedangkan sisanya didiagnosis sebagai Angina Pektoris Tidak Stabil (APTS). Setelah dilakukan penyaringan sesuai dengan kriteria eksklusi didapatkan 160 subjek dengan data cukup lengkap yang diikuti selama 14-26 bulan (Gambar 1).

Dari kelompok subjek yang dianalisa (N=160) tampak bahwa rerata umur pasien adalah $61,96 \pm 10,78$ tahun. Pasien dengan NSTEMI mendominasi populasi subjek penelitian. Sebagian besar pasien datang saat awal infark (46,9 % datang saat onset infark <12 jam). Menopause, hipertensi dan dislipidemia secara berurutan merupakan faktor risiko yang paling

Tabel 1. Karakteristik klinis, laboratorik dan ekokardiografik dari subjek penelitian

Variabel	Deskripsi (N=160)
Diagnosa	
STEMI	61 (38,1)
Non STEMI	99 (61,9)
Lama rawat (hari)	8 (1 - 56)
Usia (tahun)	$61,96 \pm 10,78$
Keluhan	
Angina	113 (70,6)
Sesak napas	29 (18,1)
Keluhan lain	18 (11,3)
Waktu onset terjadinya infark	
< 12 jam	75 (46,9)
12 - 24 jam	25 (15,6)
> 24 jam	60 (37,5)
Faktor risiko	
Riwayat hipertensi	122 (76,3)
Riwayat DM	60 (37,5)
Riwayat merokok	7 (4,4)
Riwayat PJK di keluarga	29 (18,1)
Riwayat dislipidemia	75 (46,9)
Riwayat obesitas	18 (11,3)
Status menopause	131 (81,9)
Riwayat PJK	
Riwayat angina pektoris stabil	19 (11,9)
Riwayat MI	18 (11,3)
Riwayat PCI	9 (5,6)
Hemodinamik	
Tekanan darah sistolik (mmHg)	139,5 (60 - 231)
Tekanan darah diastolik (mmHg)	79,5 (30 - 119)
Denyut nadi (x/menit)	$89,64 \pm 24,85$
Irama jantung	
Irama sinus	144 (90,0)
Atrial fibrilasi	8 (5,0)
Blokade atrioventrikular	6 (3,8)
SVT	1 (0,6)
VT	1 (0,6)
Cardio-thoracic ratio	55 (40 - 85)
Pemeriksaan laboratorium	
Hemoglobin	12,66 \pm 1,65
Hematokrit	38,16 \pm 4,81
Leukosit	10700 (4000 - 37800)
Ureum	31 (11 - 179)
Kreatinin	0,9 (0,2 - 4,7)
GDS	150 (42 - 642)
CKMB	41 (9 - 935)
Tropionin T	
Negatif (<0,03)	18 (11,3)
Low (0,03 - 0,1)	31 (19,4)
MCI (0,1 - 2)	95 (59,4)
Massive MCI (>2)	16 (10,0)
Kolesterol total	198 (94 - 473)
LDL	125 (58 - 391)
HDL	42,8 \pm 11,42
Triglycerida	128 (26 - 889)
Hasil ekokardiografi	
Fraksi ejeksi (%)	46,23 \pm 13,83
Killip klas	
Killip I - II	143 (89,4)
Killip III - IV	17 (10,6)

Data nominal disajikan menggunakan n(%) dan data kontinu menggunakan rerata \pm SD atau nilai tengah (min - maks)

banyak dijumpai, dengan kekerapan masing-masing sebesar 81,9%, 76,3% dan 46,9%. Faktor risiko merokok hanya ditemui pada 4,4% subjek. Sebagian besar subjek tidak memiliki riwayat PJK sebelumnya, hanya 28,8% subjek yang mengaku mempunyai riwayat angina pektoris stabil, infark miokard sebelumnya, maupun riwayat pernah dilakukan *Percutaneous Coronary Intervention* (PCI). Tidak ada subjek yang pernah menjalani operasi *Coronary Artery Bypass Graft Surgery* (CABG) sebelumnya. Tampak bahwa sebagian besar subjek datang dengan keluhan angina (70,6%), sebagian dengan sesak nafas (18,1%) dan sisanya dengan keluhan non spesifik seperti nyeri ulu hati, keringat dingin dan rasa seperti hendak pingsan (Tabel 1).

Tabel 1 juga menunjukkan data dasar laboratorium pasien saat masuk dengan IMA. Sebagian besar diagnosis IMA dibuat didasarkan pada kadar enzim jantung, terutama troponin T. Namun 11,3% subjek tercatat tidak menunjukkan peningkatan troponin T, dan diagnosis IMA ditegakkan berdasarkan parameter klinis lain. Sejumlah 10% subjek datang dengan peningkatan masif dari troponin T (>2 ng/ml). Data profil lipid subjek menunjukkan variabilitas yang luas dari kadar kolesterol total, kolesterol LDL dan trigliserida. Demikian pula dengan kadar gula darah sewaktu (GDS) dan CKMB.

Pada sejumlah 45,7% subjek dilakukan angiografi koroner, baik sebelum IMA, selama perawatan maupun dalam periode *follow-up*. Subjek dengan stenosis koroner pada 1-2 pembuluh (CAD 1-2 VD) sebesar 21,9% sedangkan dengan 3 pembuluh ataupun lesi pada pembuluh utama kiri (CAD 3VD/ LM disease) juga dijumpai pada 21,9%. Pada 1,9% subjek (3 pasien) tidak didapatkan adanya lesi koroner yang bermakna saat angiografi. Selama masa *follow-up*, hanya 36 subjek (22,5%) yang tercatat menjalani

Tabel 2. Data angiografi koroner subjek dan proporsi subjek yang menjalani revaskularisasi

Data angiografi koroner	Jumlah N (%)
1-2 Vessel Disease	35 (21,9)
3 Vessel/Left Main Disease	35 (21,9)
Normal koroner	3 (1,9)
Tidak dilakukan angiografi koroner	87 (54,3)
Tindakan revaskularisasi selama masa pengamatan	Jumlah N (%)
Ya	36 (22,5)
Tidak	124 (77,5)

tindakan revaskularisasi, baik berupa PCI maupun CABG (Tabel 2).

Kejadian Kardiovaskular Mayor dan Faktor Determinan

Kejadian Kardiovaskular Mayor (KKM) didapatkan pada 49,4% subjek (79 dari 160) selama masa pengamatan (Tabel 3). Rentang waktu pengamatan adalah 14-26 bulan dengan rerata 16,6 bulan. Kematian oleh semua sebab (*all cause mortality*) merupakan KKM yang paling besar proporsinya (23,8% dari semua subjek), diikuti oleh kejadian SKA ulangan dan perawatan karena gagal jantung. Tindakan revaskularisasi setelah adanya kejadian iskemia baru tercatat pada 6 subjek. Adanya stroke dan aritmia maligna hanya terjadi pada masing-masing satu subjek.

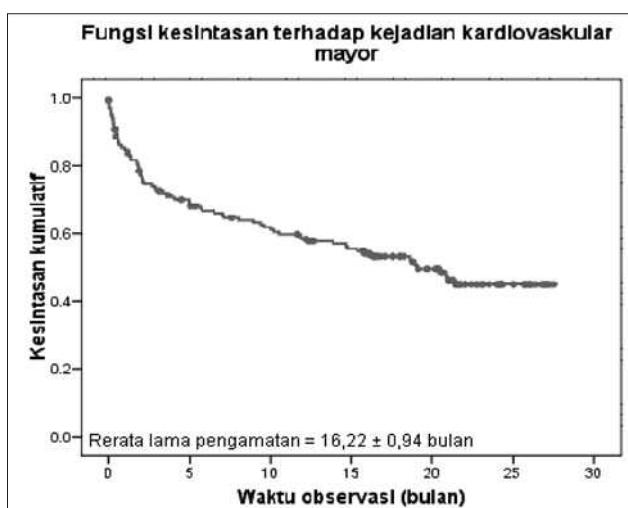
Tabel 3. Kejadian Kardiovaskular Mayor (KKM) selama masa pengamatan

Jenis KKM	Jumlah N (%)
Kematian oleh semua sebab	38 (23,8)
Kejadian SKA ulangan	20 (12,5)
Perawatan karena gagal jantung	13 (8,1)
Stroke	1 (0,6)
Aritmia maligna	1 (0,6)
Tindakan revaskularisasi untuk kejadian iskemia baru	6 (3,8)

Angka kematian selama masa pengamatan adalah sebesar 27,5%. Angka kematian di dalam perawatan RS pada kelompok subjek ini adalah sebesar 12,5% (20 dari 160 subjek). Jika 8 subjek yang meninggal dalam RS namun data rekam medis tidak adekuat untuk analisa dimasukkan dalam perhitungan maka angka KKM keseluruhan menjadi 51,7% (87 dari 168 subjek mengalami KKM). Angka mortalitas keseluruhan menjadi 30,9% (52 dari 168) dan mortalitas intra RS menjadi 16,7%.

Pengamatan terhadap pasien yang berhasil keluar hidup dari rumah sakit memperoleh angka kematian sebesar 17,1%. Terdapat 6 subjek yang mengalami kematian setelah salah satu *event* KKM lain. Dalam hal ini *event* yang dicatat dan dianalisa adalah yang lebih dulu terjadi. Kurva kesintasan terhadap KKM dapat dilihat pada gambar 2.

Setelah dilakukan analisa univariat terhadap variabel dependen yang telah ditentukan sebelumnya (faktor klinis, elektrokardiografik, ekokardiografik,



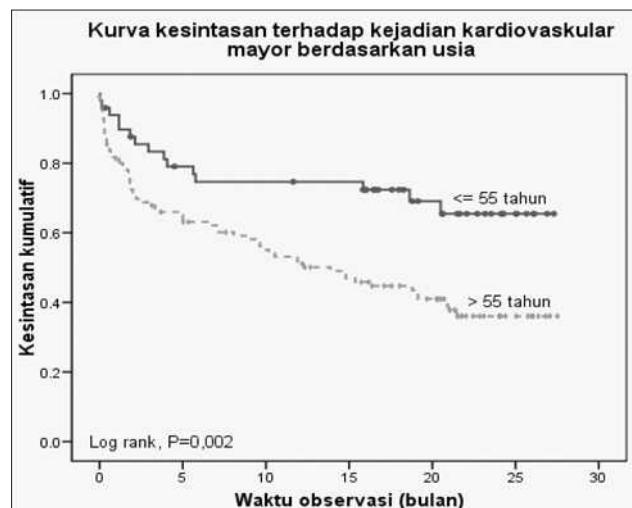
Gambar 2. Kurva kesintasan subjek terhadap KKM selama periode pengamatan

radiografik dan laboratorium) terhadap KKM, didapatkan bahwa faktor-faktor yang berpengaruh dengan nilai $p < 0,05$ adalah usia, riwayat DM, *cardio-thoracic ratio* (CTR), kadar ureum, kadar CKMB, fraksi ejeksi ventrikel kiri, dan lesi koroner 3VD/LM *disease*. Adapun faktor-faktor lain yang potensial menjadi prediktor dengan $p < 0,25$ adalah riwayat PJK di keluarga, riwayat dislipidemia, riwayat obesitas, status menopause, riwayat APS, riwayat infark miokard, denyut nadi, kadar kreatinin, kadar GDS, kadar LDL dan kadar trigliserida.

Untuk analisa multivariat dibuat model berdasarkan hasil dari analisa univariat. Variabel tersebut di atas dengan nilai kemaknaan yang telah ditentukan ($p < 0,25$) dimasukkan dalam model analisa. Analisa multivariat dengan model regresi Cox mendapatkan faktor-faktor yang tetap berpengaruh adalah riwayat DM, kadar ureum dan CKMB, nilai fraksi ejeksi dan lesi koroner 3 VD/LM *disease*. Faktor usia dan CTR tidak muncul lagi sebagai faktor risiko yang berpengaruh pada analisa multivariat. Adanya DM dan lesi koroner 3 VD/LM *disease* tampak mempunyai *Hazard Ratio* (HR) yang cukup tinggi untuk terjadinya KKM, dan nilai HR ini bermakna secara statistik. HR untuk DM adalah 2,293 namun dengan range yang mendekati angka satu (95% CI: 1,099-4,783). Sedangkan HR untuk KKM pada subjek yang memiliki lesi koroner 3VD/LM *disease* adalah 4,207 (95% CI: 1,907-9,280) dengan nilai $p < 0,001$.

Kejadian Kardiovaskular Mayor berdasarkan kelompok usia

Perhatian khusus pada penelitian ini diberikan pada kelompok usia muda (≤ 55 tahun). Analisa kesintasan terhadap kelompok subjek berusia muda dengan kelompok usia tua (> 55 tahun) mendapatkan perbedaan yang bermakna di akhir masa pengamatan (Gambar 4.3). Pada kelompok usia muda rerata waktu bebas KKM adalah 20,21 bulan sedangkan waktu bebas KKM pada kelompok usia tua lebih pendek, yakni 14,91 bulan. Perbedaan kesintasan ini secara statistik cukup signifikan dengan $p = 0,006$.



Gambar 3. Kurva kesintasan terhadap KKM antara kelompok usia muda (≤ 55 tahun) dan usia yang lebih tua (> 55 tahun)

Analisa univariat terhadap dua kelompok ini mendapatkan bahwa terdapat perbedaan dalam hal onset infark, riwayat merokok, status menopause, abnormalitas pemeriksaan paru, CTR, kadar ureum dan kadar kreatinin. Tidak terdapat perbedaan yang signifikan dalam hal faktor determinan yang sebelumnya tampil dari analisa terhadap keseluruhan kelompok, yakni adanya riwayat DM, nilai fraksi ejeksi ventrikel kiri maupun derajat lesi arteri koroner.

Pada kelompok usia tua, tampak bahwa hampir seluruhnya telah memasuki masa menopause (93,7%). Menopause pada kelompok usia muda didapati juga dalam proporsi yang cukup besar, yakni pada 55,1%. Merokok dijumpai lebih sering pada kelompok usia muda, namun secara keseluruhan kekerapannya

tidaklah besar. CTR pada kelompok usia tua tampak lebih tinggi daripada usia muda. Kecenderungan yang sama juga terlihat pada parameter laboratorium ureum dan kreatinin.

Untuk kelompok usia > 55 tahun faktor determinan potensial mencakup riwayat DM, riwayat merokok, riwayat PJK di keluarga, riwayat obesitas, riwayat APS, CTR, kadar CKMB, fraksi ejeksi ventrikel kiri dan derajat lesi koroner. Analisa multivariat terhadap faktor-faktor ini menunjukkan bahwa faktor yang secara signifikan meningkatkan risiko terjadinya KKM pada kelompok ini adalah riwayat DM, riwayat APS dan PJK 3VD/LM *disease*.

Faktor determinan potensial untuk KKM pada kelompok umur ≤ 55 tahun adalah riwayat DM, riwayat dislipidemia, riwayat infark miokard sebelumnya, TD sistolik, CTR, kadar hemoglobin, kadar hematokrit, kadar ureum, kadar kreatinin, kadar GDS, kadar Troponin T, kadar trigliserida, fraksi ejeksi ventrikel kiri dan lesi koroner 3VD/LM *disease*. Namun analisa multivariat terhadap risiko terjadinya KKM pada kelompok usia ini tidak menunjukkan adanya faktor yang secara independen berperan sebagai prediktor.

Diskusi

Penelitian ini memiliki cakupan yang cukup memadai dari segi jumlah, yakni berhasil menelusuri 81,6% dari populasi penelitian, yakni pasien wanita yang masuk dengan diagnosis IMA (160 dari 196). Namun sejumlah besar subjek yang dieksklusi adalah kelompok yang mengalami *event*, yakni kematian dalam RS. Sebesar 8 pasien yang meninggal di RS tidak lengkap data rekam medisnya dan karenanya tidak dapat dianalisa. Hal ini menimbulkan bias seleksi yang cukup berpengaruh terhadap analisa faktor-faktor prediktor KKM, dan merupakan salah satu bias yang sulit dihindari dalam suatu penelitian retrospektif.

Proporsi subjek wanita dibandingkan pria adalah 22,4%. Angka ini sedikit lebih rendah dibandingkan penelitian-penelitian berbasis RS sebelumnya, yang berkisar antara 28,5%-39,4%.⁶⁻⁸ Beberapa studi *multi-center* dengan jumlah subjek yang sangat besar mendapatkan proporsi yang lebih tinggi, antara 40-42%.^{8,9} Namun data tersebut banyak berasal dari Eropa dan Amerika Serikat, dengan pola penyakit dan sosio-ekonomi yang berbeda dibandingkan

Indonesia. Data sebelumnya di PJN HK pada 1987 hanya terdapat 15,3% wanita pada 185 pasien yang dirawat dengan IMA.¹⁰ Peningkatan proporsi wanita dengan IMA seperti yang diamati di PJN HK pada penelitian ini telah banyak ditunjukkan oleh penelitian-penelitian lain. Lundblad dkk¹¹ dari *Northern Sweden MONICA study* mendapatkan bahwa selama 20 tahun terakhir di Swedia, perbandingan pasien pria:wanita yang didiagnosa dengan IMA dari 5,5:1 turun menjadi 3:1, menunjukkan adanya peningkatan jumlah wanita yang terkena IMA. Adanya kewaspadaan yang meningkat tentang IMA pada wanita seiring dengan waktu tampaknya dapat menjelaskan sebagian dari fenomena ini. Hal lain yang perlu diperhatikan adalah meningkatnya kekerapan faktor risiko tradisional pada wanita, antara lain merokok dan gaya hidup *sedentary*. Bahkan di Eropa barat, proporsi wanita perokok dalam 10 tahun terakhir telah melampaui pria.^{5,11}

Rerata usia subjek adalah $61,96 \pm 10,78$ tahun. Apitule pada tahun 1996 mendapatkan nilai yang hampir sama di PJN HK, yakni $61 \pm 10,14$ tahun.¹² Penelitian-penelitian lain di Eropa dan Amerika Serikat banyak yang mendapatkan rerata usia yang lebih tua, yakni di atas 70 tahun.^{6,13-16} Hal ini sangat mungkin dikarenakan perbaikan status kesehatan dan harapan hidup di negara-negara maju. Studi berbasis rumah sakit yang dilaksanakan di Amerika Serikat sekitar 15 tahun yang lalu dengan subjek wanita Kaukasia mendapatkan rerata usia yang hampir sama dengan yang tampak pada penelitian ini.¹⁷

Menopause, hipertensi dan dislipidemia merupakan faktor risiko yang paling umum, sedangkan merokok yang paling sedikit dijumpai. Jumlah perokok yang rendah ini sedikit berbeda dengan studi-studi lain yang menemukan bahwa frekuensi merokok pada wanita jauh lebih tinggi, baik aktif maupun riwayat merokok, berkisar antara 18,8%-56%.^{6,13-15,18,19} Dari studi-studi observasional berbasis populasi didapatkan bahwa memang terjadi peningkatan jumlah perokok pada wanita selama 20 tahun terakhir di negara maju, terutama pada kelompok usia muda.⁵ Di Amerika Serikat lebih dari 60% IMA pada wanita berusia kurang dari 50 tahun dipengaruhi oleh kebiasaan merokok.²⁰ Di Indonesia proporsi perokok yang rendah mungkin dipengaruhi oleh adanya stigma sosial terhadap wanita perokok. Belum diketahui pengaruh peningkatan frekuensi perokok di kalangan wanita usia muda Indonesia saat ini terhadap risiko kardiovaskular mereka.

Angka kematian dalam RS pada kelompok penelitian adalah sebesar 16,7% (28 dari 168 subjek) namun analisa faktor determinan hanya dapat dilakukan terhadap 20 dari 160 subjek dikarenakan data yang tidak lengkap. Hal ini potensial menimbulkan bias seleksi yang cukup berpengaruh. Vaccarino dkk dalam studi mereka mengenai mortalitas dalam RS pasca IMA, mendapatkan kisaran angka yang hampir sama, yakni 11,5% pada pria dan 16,7% pada wanita.⁶

Selama periode pengamatan KKM didapatkan pada 51,7% subjek. Angka kematian selama pengamatan, termasuk kematian dalam RS adalah 30,9%. Pengamatan terhadap pasien yang berhasil keluar hidup dari RS memperoleh angka kematian sebesar 17,1%. Angka ini lebih rendah dari penelitian Vaccarino dkk yang menelusuri pasien pasca IMA di dalam komunitas di Massachusetts, Amerika Serikat, dan mendapatkan angka kematian selama pengamatan 2 tahun sebesar 28,9%.⁷ Subjek penelitian ini lebih tua dan jarak antara *event* dengan pengamatan lebih lama sehingga mungkin dapat menerangkan perbedaan angka kematian jangka panjang ini.

Analisa multivariat menunjukkan bahwa riwayat DM, nilai fraksi ejeksi dan lesi koroner 3 VD/LM *disease* merupakan faktor prediktor terjadinya KKM pada subjek. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan pada wanita dengan DM angka mortalitas PJK mencapai 2-5 kali lipat dari wanita non diabetik, dan nilai ini lebih tinggi dibandingkan pria.^{5,20} DM sepertinya meniadakan efek proteksi hormonal pada wanita.²¹ Peran DM sebagai faktor risiko independen menetap bahkan setelah penyesuaian terhadap risiko multipel yang hadir secara bersamaan pada kelompok ini seperti kadar HDL yang rendah, trigliserida yang tinggi, hipertensi serta obesitas.⁵

Tampak dari kurva kesintasan bahwa kelompok usia tua memiliki risiko terjadinya KKM yang lebih tinggi. Namun setelah dilakukan penyesuaian terhadap faktor-faktor risiko lain kecenderungan ini tidak menetap. Adanya KKM pada kelompok usia tua dapat diprediksi oleh faktor-faktor risiko independen, yakni adanya DM, riwayat APS, serta lesi koroner 3VD/LM *disease*. Sebaliknya pada kelompok usia muda tidak didapatkan satu faktor pun yang bermakna sebagai prediktor independen terhadap KKM. Hal ini sesuai dengan pemikiran sebelumnya bahwa pada kelompok wanita muda pasca IMA terdapat faktor risiko yang belum dikenali yang mempengaruhi perjalanan penyakit sehingga faktor risiko tradisional yang umum

kita pakai tidak dapat digunakan untuk memprediksi KKM. Wanita usia muda, yang sebagian besar masih dalam efek proteksi estrogen umumnya terlindungi dari kejadian kardiovaskular. Namun jika faktor risiko lain mendominasi sehingga terjadi suatu plak atherosklerosis pada usia muda, adanya estrogen justru dapat meningkatkan kemungkinan ruptur plak. Dari penelitian-penelitian sebelumnya telah dibuktikan bahwa estrogen menimbulkan *up-regulation* kelompok enzim matrix metalloproteinase (MMP), antara lain MMP-9. MMP mendegradasi matriks ekstraselular di dalam dinding arteri.^{22,23} Pada arteri yang relatif sehat, proses *up-regulation* ini tidak menimbulkan konsekuensi buruk, namun pada pembuluh darah dengan lesi atherosklerotik, peningkatan ekspresi MMP-9 di daerah 'bahu' plak dapat menimbulkan risiko ruptur dan terjadinya SKA.

Kelas Killip yang umum dipakai untuk stratifikasi risiko di PJNHK dan pada penelitian sebelumnya merupakan prediktor mortalitas dalam RS pasca IMA, ternyata tidak terbukti memberikan informasi prognostik pada penelitian ini. Siniorakis dkk²⁴ serta Widdershoven dkk²⁵ mempostulasikan bahwa di era pengobatan modern seperti sekarang ini pola karakteristik pasien telah berubah dan angka mortalitas keseluruhan pun telah bergeser. Dengan kemampuan modalitas pemeriksaan yang lebih baik untuk penilaian data hemodinamik secara lebih akurat, nilai prognostik kelas Killip yang hanya menggunakan penilaian hemodinamik sederhana mungkin saja telah berkurang.

Adanya riwayat APS secara tidak disangka-sangka muncul sebagai faktor prediktor pada wanita usia tua. Riwayat IMA ataupun revaskularisasi sebelumnya ternyata tidak berpengaruh terhadap angka KKM. Hal ini berlawanan dengan pengetahuan kita mengenai *ischemic preconditioning* dari miokardium.²⁶ Berbagai studi sebelumnya telah menunjukkan bahwa adanya angina pre infark diasosiasikan dengan perbaikan *infarct size*, perbaikan kesintasan, perbaikan fungsi ventrikel kiri, dan pengurangan aritmia.^{27,28} Asosiasi ini tampaknya berhubungan dengan waktu, makin dekat jarak angina dengan onset infark maka efek proteksi lebih kuat.²⁹ Pada penelitian ini data temporal mengenai terjadinya APS tidak tersedia. Studi dari Kloner dkk juga menunjukkan bahwa efek proteksi ini dipengaruhi oleh diabetes dan derajat severitas lesi koroner.^{28,29} Mekanisme interaksi antara riwayat APS dengan faktor-faktor risiko lain yang diteliti membutuhkan eksplorasi lebih lanjut.

Kesimpulan

- Pada perempuan pasca IMA dalam rentang waktu pengamatan 14-26 bulan didapatkan angka kejadian KKM sebesar 51,7%
- Angka kematian selama masa pengamatan, termasuk kematian dalam rumah sakit adalah 30,9%. Pengamatan terhadap pasien yang berhasil keluar hidup dari rumah sakit memperoleh angka kematian sebesar 17,1%.
- Faktor-faktor yang mempengaruhi terjadinya KKM pada perempuan pasca IMA adalah adanya DM dan lesi koroner 3 VD/LM *disease*.
- Pada kelompok perempuan usia tua (≥ 55 tahun) didapatkan adanya KKM yang lebih tinggi daripada kelompok usia yang lebih muda (≤ 55 tahun).
- Pada kelompok perempuan usia tua (≥ 55 tahun) faktor yang mempengaruhi terjadinya KKM adalah adanya DM, riwayat angina pektoris stabil sebelum IMA dan lesi koroner 3 VD/LM *disease*.
- Pada kelompok perempuan usia muda (≤ 55 tahun) adanya KKM tidak dapat diprediksi oleh faktor-faktor yang diteliti dalam penelitian ini.

Daftar Pustaka

1. Ford ES, Capewell S. Coronary heart disease mortality among young adults in the U.S. from 1980 through 2002: Concealed leveling of mortality rates. *Journal of American College of Cardiology*. 2007;50:2128-2132.
2. Manolio TA, Harlan WR. Research on coronary disease in women: political or scientific imperative? *British Heart Journal*. 1993;69:1-2.
3. Thomas JL, Braus PA. Coronary artery disease in women. A historical perspective. *Archive of Internal Medicine*. 1998;158:333-337.
4. Wenger NK. Clinical characteristics of coronary heart disease in women: emphasis on gender differences. *Cardiovascular Research*. 2002;53:558-567.
5. Foody JM. Women and coronary artery disease. In: Foody JM, ed. *Preventive cardiology: Insights into the prevention and treatment of cardiovascular disease*. 2nd ed. New Jersey: Humana Press; 2006.
6. Vaccarino V, Parsons L, Every NR, Barron HV, Krumholz HM. Sex based differences in early mortality after myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*. 1999;341(4):17-25.
7. Vaccarino V, Krumholz HM, Yarzebski J, Gore JM, Goldberg RJ. Sex differences in 2-year mortality after hospital discharge for myocardial infarction. *Annals of Internal Medicine*. 2001;134:173-181.
8. Burke AP, Farb A, Malcolm GT, Liang Y-h, Smialek J, Virmani R. Effect of risk factors on the mechanism of acute thrombosis and sudden coronary death in women. *Circulation*. 1998;97:2110-2116.
9. Borzak S, Weaver WD. Sex and outcome after myocardial infarction, a case of sexual politics? *Circulation*. 2000;102:2458-2459.
10. Garjito, Koey IN, Zaini M, Amana M, Irmalita. Faktor-faktor yang mempengaruhi prognosis MCI. Paper presented at: Kongres PERKI ke-V, 23-31 Oktober 1987; Jakarta.
11. Lundblad D, Holmgren L, Jansson J-H, Näslund U, Eliasson M. Gender differences in trends of acute myocardial infarction events: The Northern Sweden MONICA study 1985 – 2004. *BMC Cardiovascular Disorders* 2008, 8:17 doi:10.1186/1471-2261-8-17. 2008;8(17):1-10.
12. Apitule D. *Beberapa faktor yang berkaitan dengan kematian di rumah sakit pada wanita dengan infark miokard akut* (Tesis). Jakarta: Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 1995.
13. Hanratty B, Lawlor DA, Robinson MB, Sapsford RJ, Greenwood D, Hall A. Sex differences in risk factors, treatment, and mortality after acute myocardial infarction: an observational study. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 2000;54:912-916.
14. Bonarjee VVS, Rosengren A, Snapinn SM, James MK, Dickstein K. Sex-based short- and long-term survival in patients following complicated myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2006;27:2177-2183.
15. Dey S, Flather MD, Devlin G, Brieger D, Gurfinkel EP, Steg PG, et al. Sex-related differences in the presentation, treatment and outcomes among patients with acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart*. 2009;95:20-26.
16. Rosengren A, Spetz C-L, Ko'ster M, Hammar N, Alfredsson L, Rose'n M. Sex differences in survival after myocardial infarction in Sweden: Data from the Swedish National Acute Myocardial Infarction register. *Eur Heart J*. 2001;22:314-322.
17. Jenkins JS, Flaker GC, Nolte B, Price LA. Causes of higher in-hospital mortality in women than in men after acute myocardial infarction. *American Journal of Cardiology*. 1994;73(5):319-322.
18. De-Luca G, Suryapranata H, Damrak J-H, Ottervanger JP, van't Hof AW, Zilstra F, et al. Sex-related differences in outcome after ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary angioplasty: data from the Zwolle Myocardial Infarction Study. *American Heart Journal*. 2004;148(852-856).

19. Raine RA, Black NA, Bowker TJ, Wood DA. Gender differences in the management and outcome of patients with acute coronary artery disease. *J Epidemiol Community Health*. 2002;56:791-797.
20. Bedinghaus J, Leshan L, Diehr S. Coronary artery disease prevention: what's different in women? *American Journal of Family Physician*. 2001;63:1393-1400.
21. Sowers JR. Diabetes mellitus and cardiovascular disease in women. *Archive of Internal Medicine*. 1998;158:617-621.
22. Ouyang P, Michos ED, Karas RH. Hormone replacement therapy and the cardiovascular system. Lessons learned and unanswered questions. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(9):1741-1753.
23. Post WS, Goldschmidt-Clermont PJ, Wilhite CC. Methylation of the estrogen receptor gene is associated with aging and atherosclerosis in the cardiovascular system. *Cardiovascular Research*. 1999;43:985-991.
24. Siniarakis E, Arvanitakis S, Voyatzopoulos G, Hatziadreou P, Plataris G, Alexandris A, et al. Hemodynamic classification in acute myocardial infarction: Has anything changed in the last 3 decades? *CHEST* 2000;117:1286-1290.
25. Widdershoven JWMG, Gorgels APM, Vermeer F, L. W. N. Dijkman, Verstraaten GMP, Dassen WRM, et al. Changing characteristics and in-hospital outcome in patients admitted with acute myocardial infarction: Observations from 1982 to 1994. *Eur Heart J*. 1997;18:1073-1080.
26. Hausenloy DJ, Yellon DM. Remote ischaemic preconditioning: underlying mechanisms and clinical application. *Cardiovascular Research*. 2008;79:377-386.
27. Solomon SD, Anavekar NS, Greaves S, Rouleau JL, Hennekens C, Pfeffer MA. Angina pectoris prior to myocardial infarction protects against subsequent left ventricular remodeling. *Journal of American College Cardiology*. 2004;43:1511-1514.
28. Kloner RA, Shook T, Przyklenk K, Davis VG, Junio L, Matthews RV, et al. Previous angina alters in-hospital outcome in TIMI 4: A clinical correlate to preconditioning? *Circulation*. 1995;91:37-45.
29. Kloner RA, Shook T, Antman EM, Cannon CP, Przyklenk K, Yoo K, et al. Prospective temporal analysis of the onset of preinfarction angina versus outcome: An ancillary study in TIMI-9B. *Circulation*. 1042-1045 1998;97.