

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Gaya hidup masyarakat modern cenderung *sedentary* dengan pola diet tinggi kalori, lemak, dan protein, tetapi miskin serat dan mikronutrien, sehingga berisiko menderita sindrom metabolik. Sindrom metabolik adalah sekumpulan gangguan metabolisme berkaitan dengan obesitas dan resistensi insulin, maka berisiko tinggi menderita Diabetes melitus tipe 2, aterosclerosis, dan gangguan kognitif.<sup>1-5</sup>

Diabetes melitus (DM) adalah sindrom metabolik kronis yang ditandai oleh hiperglikemia akibat gangguan produksi dan/atau sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya.<sup>6</sup> Penderita DM selain mengalami gangguan metabolisme karbohidrat, sering disertai gangguan metabolisme lemak dan protein. Penderita DM selain menderita hiperglikemia, sering disertai hipertensi dan dislipidemia. Kondisi demikian akan memicu proses aterosclerosis yang berperan dalam patogenesis penyakit kardiovaskuler (PKV) dan/atau kardiomiopati diabetik, sehingga timbul hipertensi kronis dan infark miokard.<sup>7</sup>

Prevalensi DM dalam dua dekade terakhir meningkat secara signifikan, dari 30 juta kasus (1985) menjadi 382 juta kasus (2013). *International Diabetes Federation* (IDF) memperkirakan penyandang DM di Indonesia pada tahun 2014 ada 9,1 juta orang yang menempati peringkat ke-5 di dunia dan akhir tahun 2035 akan menjadi 592 juta kasus.<sup>8,9</sup> RISKESDAS 2018 melaporkan bahwa prevalensi obesitas di Indonesia secara nasional ada 21,8% dan penyandang DM kelompok usia >15 tahun ada 10,9%. Penderita DM Tipe 2 (DMT-2) berisiko tinggi menderita PKV, terutama Penyakit Jantung Koroner (PJK) dengan prevalensi global 32,2% dan mortalitas tertinggi.<sup>10</sup> RISKESDAS tahun 2013 melaporkan PJK adalah jenis PKV dengan prevalensi tertinggi di Indonesia, terutama pada kelompok usia 65-74 tahun yaitu

3,6% diikuti kelompok usia  $\geq 75$  tahun 3,2%.<sup>11</sup> Komplikasi DM yaitu berupa mikroangiopati dan makroangiopati.<sup>12</sup> Makroangiopati diabetik berupa PJK, Stroke, atau Penyakit Arteri Perifer (PAP) yang dapat menurunkan kualitas hidup penderita secara signifikan.<sup>10</sup> Insidensi PJK penderita DMT-2 dilaporkan 2-3x lebih tinggi dibandingkan non DMT-2.<sup>13</sup>

Kondisi hiperglikemia kronis, terutama bila disertai dislipidemia dan/atau hipertensi akan mengakibatkan jejas endotel arteri dan menginisiasi proses aterosklerosis, serta progresivitas proses aterosklerosis. Aterosklerosis merupakan proses inflamasi kronis dinding arteri yang diawali pembentukan sel busa (*foam cell*) yang akan bermigrasi ke tunika intima dinding arteri membentuk plak (ateroma) diikuti penebalan plak membentuk *fibrous-cap*, migrasi sel-sel miosit dari tunika media maka dinding arteri menjadi kaku dapat tanpa/disertai trombosis akibat aktivasi sistem koagulasi karena erosi/ruptur plak.<sup>14</sup> Penebalan plak aterosklerosis menjadi ateroma mengakibatkan penyempitan lumen vaskuler, maka perfusi darah dan oksigenisasi berbagai organ terganggu, terutama organ vital jantung dan otak, akibatnya jaringan mengalami iskemia, hipoksia, dan defisiensi nutrisi, hingga kerusakan jaringan, dapat berakhir dengan kematian.<sup>15</sup> Faktor risiko utama aterosklerosis yaitu obesitas, dislipidemia, DM, hipertensi, gaya hidup *sedentary*, merokok, kurang aktivitas, dan faktor genetik.<sup>16,17</sup>

Aterosklerosis arteri koroner epikardium menimbulkan sindrom koroner akut. Gejala klinik sindrom koroner akut (SKA) berupa angina pektoris, yaitu nyeri dada retrosternal tipikal seperti tertekan/tertindih/tertusuk/terbakar/berat, menjalar ke bagian dalam lengan kiri/rahang/epigastrium, berlangsung intermiten beberapa menit atau persisten  $>20$  menit, disertai keringat berlebihan (*diaphoresis*), rasa lelah, pusing, mual, muntah, sesak nafas saat istirahat atau aktivitas fisik ringan, pingsan (sinkop), hingga *cardiac arrest*.<sup>18</sup> Penderita DMT-2 berisiko mengalami SKA, maka perlu dievaluasi dengan pemeriksaan fisik, laboratorium kimia glukosa darah, HbA1c, dan profil lipid, serta CT *angiography* sebagai tes skrining tahap awal. Aterosklerosis arteri koroner epikardium dapat dideteksi melalui prosedur *coronary angiography*.<sup>19,20</sup>

*Coronary angiography* adalah tindakan invasif untuk visualisasi radiografi anatomi arteri koroner pasca injeksi zat kontras radioopak. *Coronary angiography* adalah pemeriksaan *gold-standard* untuk memutuskan perlu atau tidak tindakan revaskularisasi secara *Percutaneous Coronary Intervention* (PCI) atau harus dilakukan *Coronary Artery Bypass Graft* (CABG) yaitu intervensi pembedahan arteri koroner penderita PJK.<sup>8,21</sup> Tujuan *coronary angiography* adalah untuk menentukan anatomi arteri koroner, meliputi lokasi, panjang, diameter, dan kontur arteri koroner *epicardial*. Tindakan *coronary angiography* juga dapat menentukan lokasi, jumlah, sifat, persentase obstruksi lumen arteri koroner, dan derajat keparahan obstruksi, aliran darah arteri koroner dan luas aliran darah pada sisi kolateral secara angiografis, memprediksi prognosis penderita PJK.<sup>14</sup>

Penelitian Shatokhina terhadap *Cor-Angiogram* 79 penderita infark miokard, menjadi 2 kelompok 58 orang penderita DMT-2 (23 laki-laki dan 35 perempuan) dan 21 orang Non-DM (10 laki-laki dan 11 perempuan) mendapatkan lokasi lesi aterosklerosis sering di *ramus interventricularis anterior arteri coronaria sinistra*. Jumlah lesi aterosklerosis *1 vessel* pada DMT-2 ada 4 orang;  $\geq 2$  vessel 27 orang, stenosis  $\leq 50\%$  ada 7 orang, dan 19 orang tidak ada data karena mengalami masalah saat tindakan *Cor-Angiography*. Shatokhina melaporkan karakteristik lesi aterosklerosis arteri koroner penderita DMT-2 yaitu stenosis terjadi di  $\geq 2$  vessel, lesi multiple, stenosis bagian proksimal dan distal satu pembuluh darah, dan stenosis non signifikan meningkatkan jumlah sumbatan total segmen arteri.<sup>22</sup>

Berdasarkan latar belakang diatas, yaitu insidensi DMT-2 cenderung terus meningkat, risiko PJK dan kematian penderita DMT-2 akibat aterosklerosis lebih tinggi, serta sudah tersedia *Cor-Angiography* untuk deteksi dini ateroma pada arteri koroner, maka dilakukan penelitian HUBUNGAN DURASI PENYAKIT DIABETES DENGAN GAMBARAN *CORONARY ANGIOGRAM* PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE 2 DI RUMAH SAKIT SWASTA “X” BANDUNG PERIODE JANUARI 2018-JUNI 2020. Dengan identifikasi masalah sebagai berikut:

## **1.2 Identifikasi Masalah**

Apakah durasi DMT-2 berhubungan dengan insidensi *1, 2, dan/atau 3 Vessel Disease*

## **1.3 Tujuan Penelitian**

Tujuan penelitian ini yaitu untuk mengetahui hubungan durasi penyakit DMT-2 dengan jumlah plak aterosklerosis yang terbentuk, yaitu *1, 2, dan 3 Vessel Disease*.

## **1.4 Manfaat Karya Tulis Ilmiah**

### **1.4.1 Manfaat Akademis**

Manfaat akademis yang diharapkan dari penelitian ini yaitu untuk menambah wawasan dan pengetahuan tentang hubungan durasi penyakit DMT-2 dengan jumlah ateroma pada arteri koroner penderita DMT-2, dan mendukung penelitian sebelumnya. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi acuan untuk penelitian-penelitian selanjutnya.

### **1.4.2 Manfaat Praktis**

Manfaat praktis yang diharapkan dari penelitian ini yaitu untuk memprediksi insidensi *1, 2, dan 3 Vessel Disease* dan risiko serangan jantung berdasarkan durasi penyakit DMT-2.

## **1.5 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis Penelitian**

### **1.5.1 Kerangka Pemikiran**

Penduduk Asia termasuk masyarakat Indonesia dengan pola makan tinggi kalori yang rutin mengonsumsi nasi putih sebagai makanan pokok disertai daging merah dan makanan rendah serat berisiko tinggi mengalami Diabetes (DM).<sup>23,24</sup> Kemajuan teknologi telah berkembang sangat pesat dan akuisisi penerapan gaya hidup masyarakat negara barat mengakibatkan pola hidup masyarakat Indonesia cenderung kurang aktivitas fisik dengan kebiasaan pola makan tidak sehat yaitu kebiasaan merokok, pola makan tinggi kalori yaitu mengonsumsi daging olahan,

makanan manis, maka tubuh kelebihan kalori yang akan diubah menjadi lemak, sehingga mengakibatkan kondisi dislipidemia dan obesitas.<sup>25</sup>

Kondisi hiperglikemia kronis pada penderita DMT-2, terutama bila ditunjang oleh obesitas yang meningkatkan resistensi reseptor insulin, maka glukosa akan tertimbun dalam sirkulasi darah. Kelebihan glukosa dalam sirkulasi darah akan diubah menjadi asam lemak bebas untuk metabolisme trigliserida dan kolesterol. Peningkatan kadar kolesterol-LDL dan/atau trigliserida plasma, terutama bila disertai penurunan kadar kolesterol-HDL merupakan salah satu faktor risiko utama Penyakit Jantung Koroner (PJK) selain merokok dan hipertensi.

Kondisi hiperglikemia dan dislipidemia pada penderita DM mengakibatkan jejas dan disfungsi endotel, serta inflamasi akut. Inflamasi akan meningkatkan permeabilitas lipoprotein plasma, penurunan kadar nitrit oksida (NO), hiperadhesi leukosit, gangguan keseimbangan zat vasoaktif yang merupakan awal proses pembentukan plak aterosklerosis. Proses inflamasi dinding arteri akan memicu pelepasan khemokin, *growth factor*, dan menstimulasi produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS). Khemokin akan merekrut sel-sel radang seperti monosit, neutrofil, dan limfosit T ke lokasi inflamasi. Paparan radikal bebas ROS terhadap K-LDL mengakibatkan LDL teroksidasi dan berubah menjadi *oxidized-LDL* (oxLDL) yang bersifat aterogenik. Monosit akan memfagosit oxLDL, lalu menginvasi dinding arteri menuju ke tunika media dan bertransformasi menjadi makrofag. Makrofag yang telah memfagosit oxLDL dinamakan *foam cell*. *Growth factor* akan menstimulasi proliferasi sel-sel otot polos di tunika media dinding arteri lalu bersama dengan *foam cell* bermigrasi menuju ke tunika intima arteri, akibatnya dinding arteri menjadi kaku dan kemampuan vasodilatasi arteri koroner menurun. Dislipidemia akan memicu proses migrasi sel-sel limfosit T dan monosit ke dalam tunika intima pembuluh darah yang akan berpartisipasi dalam proses aterogenesis. Sel T melepaskan sitokin yang menstimulasi pembentukan lesi aterosklerosis. Akumulasi *foam cell* akan membentuk garis-garis lemak (*fatty streaks*) yang merupakan lesi awal aterosklerosis, kemudian migrasi sel-sel otot polos di tunika intima dan penumpukan lipoprotein akan membentuk matriks ekstraselular plak untuk membentuk *fibrous cap* yang akan semakin menebal membentuk ateroma.<sup>14</sup>

Kondisi stress oksidatif mengakibatkan peningkatan kadar ROS dan rendahnya kadar antioksidan, maka akan meningkatkan kadar oxLDL dan degradasi NO, akibatnya kemampuan vasodilatasi menurun dan *Renin Angiotensin Aldosterone System* (RAAS) menjadi teraktivasi.<sup>14</sup>

Kondisi hiperglikemia juga meningkatkan produksi *matrix metalloproteinase* oleh makrofag yang merusak jaringan kolagen dan elastin sehingga terjadi fibrosis dinding arteri. Kolagen berfungsi menjaga stabilitas *fibrous cap*, bila kolagen rusak maka *fibrous cap* akan mengalami erosi hingga ruptur. Erosi atau ruptur *fibrous cap* akan memicu aktivasi sistem koagulasi dan terbentuk trombus.<sup>14</sup> Risiko PJK pada penderita DMT-2 meningkat 2-3x lebih tinggi dibandingkan populasi non DMT-2, dan proses pembentukan aterosklerosis pada penderita DMT-2 timbul 15 tahun lebih awal dibandingkan populasi non DMT-2 akibat kondisi hiperglikemia kronis disertai resistensi insulin sebagai pemicu awal mula proses aterosklerosis sehingga mengakibatkan kekakuan dinding arteri.<sup>13</sup>

*Coronary angiography* merupakan tehnik pencitraan sebagai upaya visualisasi radiografi anatomi arteri koroner pasca individu diinjeksi zat kontras radioopak. *Coronary angiography* bertujuan untuk diagnostik guna menilai kondisi arteri koroner secara spesifik, sekaligus sebagai tindakan terapi dengan cara mengatasi obstruksi aliran darah arteri koroner akibat sumbatan ateroma, dan memprediksi prognosis penderita SKA berkaitan dengan risiko morbiditas dan mortalitas.<sup>26</sup>

### 1.5.2 Hipotesis Penelitian

Durasi DMT-2 berhubungan dengan insidensi 1, 2, dan/atau 3 *Vessel Disease*