

TESIS

**HUBUNGAN RESISTENSI INSULIN DENGAN DERAJAT
STENOSIS ARTERI KORONER PADA SUBJEK NON-
DIABETES**

*CORRELATION BETWEEN INSULIN RESISTANCE WITH
SEVERITY OF CORONARY ARTERY STENOSIS IN NON-DIABETIC
SUBJECT*

Disusun dan diajukan oleh

ACHMAD FAUSAN ADIATMA UMAR

C015171013



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2021

**HUBUNGAN RESISTENSI INSULIN DENGAN DERAJAT STENOSIS
ARTERI KORONER PADA SUBJEK NON-DIABETES**

*CORRELATION BETWEEN INSULIN RESISTANCE WITH SEVERITY OF
CORONARY ARTERY STENOSIS IN NON-DIABETIC SUBJECT*

TESIS

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis-1 (Sp-1)

**Program Studi
Ilmu Penyakit Dalam**

Disusun dan diajukan oleh:

**ACHMAD FAUSAN ADIATMA UMAR
C015171013**

Kepada:

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)
PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**HUBUNGAN RESISTENSI INSULIN DENGAN DERAJAT STENOSIS
ARTERI KORONER PADA SUBJEK NON DIABETES**

**CORRELATION BETWEEN INSULIN RESISTANCE WITH SEVERITY
OF CORONARY ARTERY STENOSIS IN NON-DIABETIC SUBJECT**

Disusun dan diajukan oleh :

ACHMAD FAUSAN ADIATMA UMAR

Nomor Pokok : C015171013


Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Pada tanggal 12 Oktober 2021

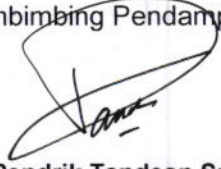
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama


Dr. dr. Husaini Umar, Sp.PD, K-EMD
NIP. 196512011996031001

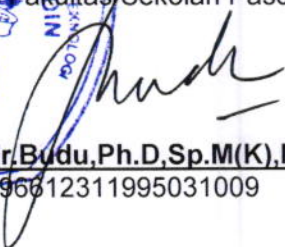
Pembimbing Pendamping


dr. Pendrik Tandean, Sp.PD, KKV
NIP. 196003251986101001

Ketua Program Studi


Dr. dr. M. Harun Iskandar, Sp.P, Sp.PD-KP
NIP. 197506132008121002

Dekan Fakultas Sekolah Pascasarjana


Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M. MedEd
NIP. 196612311995031009



PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda-tangan dibawah ini:

Nama : Achmad Fausan Adiatma Umar

NIM : C015171013

Program Studi : Ilmu Penyakit Dalam

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul: “Hubungan Resistensi Insulin dengan Derajat Stenosis Arteri Koroner pada Subjek Non-diabetes”, adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari Tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, Oktober 2021

Yang menyatakan,



Achmad Fausan Adiatma Umar

KATA PENGANTAR

Puji syukur Saya panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karunia yang dilimpahkan-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan karya akhir untuk melengkapi persyaratan menyelesaikan pendidikan keahlian pada Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini, saya ingin menghaturkan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada:

1. **Prof. Dr. Dwia A. Tina Palubuhu, MA** Rektor Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin.
2. **Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.MED.ED** Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis di bidang Ilmu Penyakit Dalam.
3. **dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D** Koordinator PPDS Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin bersama staf yang senantiasa memantau kelancaran Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam.
4. **Dr. dr. A. Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD** dan **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH** Ketua dan Mantan Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau untuk menerima, mendidik, membimbing dan selalu memberi nasihat-nasihat selama saya menjadi peserta didik di Departemen Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih karena

telah menjadi guru, orang tua dan suri tauladan untuk saya selama ini.

5. **Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD, K-GH dan Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.PD, K-P, Sp.P** selaku Mantan Ketua Program Studi Sp-I dan Ketua Program Studi Sp-1 terpilih Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
6. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK** selaku Sekretaris Program Studi Departemen Ilmu Penyakit Dalam sekaligus guru dan orang tua saya selama menjalani pendidikan sejak masuk hingga saat ini. Terima kasih karena senantiasa membimbing, mengarahkan, mengayomi, dan selalu membantu saya dalam melaksanakan pendidikan selama ini, serta selalu memberikan jalan keluar di saat saya menemukan kesulitan selama menjalani proses pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
7. **Dr. dr. Husaini Umar, SpPD, K-EMD dan dr. Pendrik Tandean, SpPD, K-KV** selaku Pembimbing 1 Penelitian dan Pembimbing 2 Penelitian yang senantiasa memberikan motivasi, masukan dan selalu sabar dalam membimbing saya selama proses pembuatan tesis ini. Terima kasih karena telah menjadi sosok guru yang berharga dan senantiasa mencurahkan ilmunya kepada saya.
8. **Dr. dr. Sahyuddin Saleh, SpPD, K-HOM** selaku Pembimbing Akademik yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan

Dokter Spesialis Penyakit Dalam.

9. Seluruh Guru Besar, Konsultan dan Staf Pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, tanpa bimbingan mereka mustahil bagi saya mendapat ilmu dan menimba pengalaman di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
10. **Dr. dr. Arifin Seweng, MPH** selaku konsultan statistik atas kesediaannya membimbing dan mengoreksi dalam proses penyusunan karya akhir ini.
11. Para penguji: Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH; Dr. dr. A. Fachruddin Benyamin, Sp.PD, K-HOM; Dr. dr. Sudirman Katu, Sp.PD, K-PTI.
12. **dr. Nasrum Machmud, SpPD, K-GH dan dr. Akhyar Albaar, SpPD, K-GH** yang selalu saya reportkan selama ini dan memberikan nasehat-nasehat kepada saya selama saya menjadi PPDS Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih banyak dok.
13. Para Direktur dan Staf RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS UNHAS, RS Akademis, RS Ibnu Sina, RSI Faisal, RS Stella Maris, RSUD Bengkayang atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.
14. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas yang saya cintai dan selalu reportkan selama saya menjalani proses pendidikan sejak saya semester satu hingga sekarang. Kepada **Pak Udin, Kak Tri, Kak Maya, Kak Yayuk, Kak Hari, Ibu Fira, serta Pak Razak**, terima kasih sudah sabar direpotkan oleh saya dan terima kasih bantuannya selama ini.
15. Kepada teman-teman angkatan saya tercinta dan terbaik, **Angkatan Juli 2017**. Berkat kalian semua, saya bisa menjadi saya yang sekarang, menjadi

pribadi yang lebih baik. Terima kasih karena telah percaya dan telah menjadi saudara saya selama ini, menjadi keluarga yang selalu mendukung saya. Terima kasih **dr. Mohamad Rifal, dr. Andhika Kusuma Hamdany, dr. Raden Dwi Hendradianko, dr. Akiko Syawalidhany Tahir, dr. Idfa Muidah, dr. A. Purnamasari, dr. Andika Sulaiman Tunasly, dr. Febrian Juventianto, dr. I Nyoman Yogi Wiraguna, dr. Niza Amalya, dr. Refi Yulistian, dr. Roghaya, Rizal Fahly, dan dr. Ulfa Ansfolorita Makassar.** Kalian luar biasa, dan kita sudah sampai di titik mengenal satu sama lain hingga berakhir menjadi keluarga.

16. Kepada sahabat-sahabatku Genk Avengers, **dr. Dwi Putri Baso, dr. Akiko Syawalidhany Tahir, dr. Akbar Iskandar, dr. Resha Dermawansyag.** Terima kasih sudah menjadi sahabat baik saya dan terima kasih atas semua dukungan selama ini.
17. Kepada **dr. Abdul Mubdi**, terima kasih telah menjadi teman diskusi selama penelitian
18. Kepada seluruh teman sejawat para peserta PPDS Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas atas bantuan, jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.
19. Kepada **Nasserizka Rizky Amalia, B.Bus, MM**, istri saya tercinta. Terima kasih untuk selalu sabar dan memberikan dukungan selama pendidikan Ilmu Penyakit Dalam.

Pada saat yang berbahagia ini, tidak lupa saya ingin menyampaikan rasa hormat dan penghargaan setinggi-tingginya kepada kedua orang tua saya, Ayah Ibu saya tercinta – **Ir. Sahabuddin Umar, MAusIMM dan Prof. Dr. Fatimawali, MSI, Apt** yang tidak henti-hentinya memberikan cinta, doa dan dukungannya selama ini, juga kepada saudara-saudara saya, **dr. Fitria Angela Umar, Achmad Fadhil Adiatma Umar, S.Ked, dr. Fikhry Ferdian, Nasserri Isnan Habib, B.Bus** atas dukungan moril dan materil serta dengan tulus mendukung, mendoakan dan memberi motivasi selama saya menjalani pendidikan ini.

Akhir kata, semoga karya akhir ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya Allah SWT selalu melimpahkan rahmat dan petunjuk-Nya kepada kita semua. Amin.

Makassar, September 2021

Achmad Fausan Adiatma Umar

DAFTAR ISI

DAFTAR SINGKATAN	10
PENDAHULUAN	13
I.1. LATAR BELAKANG.....	13
I.2. RUMUSAN MASALAH	16
I.3. TUJUAN PENELITIAN	16
I.4. MANFAAT PENELITIAN	16
TINJAUAN PUSTAKA	17
II. 1 ATEROSKLEROSIS	17
II. 2 INSULIN DAN RESISTENSI INSULIN	18
II. 3 PATOMEKANISME RESISTENSI INSULIN MENYEBABKAN ATEROSKLEROSIS	21
II. 4 ADMISSION INSULIN RESISTANCE INDEX SEBAGAI METODE PEMERIKSAAN UNTUK MENILAI RESISTENSI INSULIN	24
KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, VARIABEL DAN HIPOTESIS PENELITIAN	26
III. 1 KERANGKA TEORI	26
III. 2 KERANGKA KONSEP	27
III. 3 VARIABEL PENELITIAN	27
III. 4 HIPOTESIS PENELITIAN.....	27
METODE PENELITIAN	28
IV.1 RANCANGAN PENELITIAN	28
IV.2 WAKTU DAN TEMPAT PENELITIAN	28
IV.3 POPULASI DAN SAMPEL PENELITIAN	28
IV.4 BESAR SAMPEL	29
IV.5 METODE PENGUMPULAN SAMPEL	29
IV.6 CARA KERJA	29
IV.7 DEFINISI OPERASIONAL DAN KRITERIA OBJEKTIF.....	31
IV.8 ANALISA DATA	34
IV.9 ETIK PENELITIAN.....	34
IV.10 ALUR PENELITIAN.....	35
HASIL PENELITIAN	36
V.1. Gambaran Umum Sampel	36
V.2. Analisis Hubungan Resistensi Insulin dengan Jumlah Lesi Stenosis Arteri Koroner	38
PEMBAHASAN	41
VI.1. Penentuan Kriteria Resistensi Insulin pada AIRI.....	41
VI.2. Analisis Hubungan AIRI dengan Jumlah Lesi Stenosis Arteri Koroner	42
PENUTUP	47
VII.1. Ringkasan	47
VII.2. Kesimpulan.....	47
VII.3. Saran	47
DAFTAR PUSTAKA	48

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Sebaran Kategori Variabel Penelitian	37
Tabel 2. Nilai Deskriptif AIRI dan Jumlah Lesi Stenosis Koroner	37
Tabel 3. Nilai AIRI menurut persentasi Sindrom Koroner Akut.....	38
Tabel 4. Korelasi antara AIRI dengan Skor Syntax.....	39
Tabel 5. Sebaran Resistensi Insulin dengan Jumlah Lesi Stenosis	40

DAFTAR SINGKATAN

AKK	: Angiografi Koroner Konvensional
HDL	: <i>High Density Lipoprotein</i>
LDL	: <i>Low Density Lipoprotein</i>
CRP	: <i>C-reactive Protein</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor-α</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
HEC	: <i>Hyperinsulinemic Euglycemic Clamp</i>
HOMA-IR	: <i>Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance</i>
AIRI	: <i>Admission Insulin Resistance Index</i>
PJK	: Penyakit Jantung Koroner
MACE	: <i>Major Adverse Cardiovascular Event</i>
PCI	: <i>Percutaneous Coronary Intervention</i>
SSP	: Sistem Saraf Pusat
TIA	: <i>Transient Ischemic Attack</i>
GLUT4	: <i>Glucose Transporter-4</i>
MAPK	: <i>Mitogen-activated Protein Kinase</i>
IRS	: <i>Insulin Receptor Substrate</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
TG	: <i>Triglyceride</i>
VLDL	: <i>Very Low-Density Lipoprotein</i>
PI3K	: <i>Phosphoinositide-3-kinase</i>
RAA	: Renin Angiotensin Aldosteron
AT	: Angiotensin
SNS	: <i>Sympathetic Nervous System</i>
UAP	: <i>Unstable Angina Pectoris</i>
NSTEMI	: <i>Non ST-Segment Elevation Myocardial Infarction</i>
STEMI	: <i>ST-Segment Elevation Myocardial Infarction</i>
GDP	: Gula Darah Puasa
TTGO	: Tes Toleransi Gula Oral
HbA1C	: <i>Glycated Hemoglobin</i>
GDS	: Gula Darah Sewaktu

ABSTRAK

Achmad Fausan Adiatma Umar: Hubungan Resistensi Insulin dengan Derajat Stenosis Arteri Koroner pada Subjek Non-Diabetes (dibimbing oleh Husaini Umar dan Pendrik Tandean)

Latar belakang: Aterosklerosis adalah akumulasi jaringan lemak dan/atau fibrosa dinding arteri yang seiring bertambahnya waktu akan menyebabkan obstruksi dan iskemia jaringan. Salah satu faktor risiko baru aterosklerosis adalah resistensi insulin (RI), melalui mekanisme molekular secara langsung, maupun secara tidak langsung dengan memfasilitasi terjadinya hiperlipidemia, hipertensi, dan diabetes. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan RI dengan derajat stenosis arteri koroner pada subjek non-diabetes.

Metode: Penelitian observasional dengan pendekatan potong lintang di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar sejak Juli 2020 hingga jumlah sampel tercapai. Subjek adalah pasien Sindrom Koroner Akut (SKA) yang memenuhi kriteria inklusi. Resistensi insulin dinilai dengan menggunakan *Admission Insulin Resistance Index* (AIRI). Derajat stenosis arteri koroner dinilai dengan melihat klasifikasi klinis SKA, skor Syntax, dan jumlah lesi. Uji statistik menggunakan uji *Kruskall-Wallis*, *Spearman's rho* dan *Chi Square*, dimana hasil uji statistik signifikan bila nilai $p < 0.05$.

Hasil: Penelitian ini mencakup 22 subjek dengan distribusi pria 20 dan wanita 2 orang, rerata umur 57.8 ± 15.5 tahun, diagnosis STEMI 10 orang, NSTEMI 8 orang, UAP 4 orang, rerata nilai AIRI 13.69 ± 9.56 , dan median jumlah lesi 3.50. Hasil analisa tidak menemukan adanya perbedaan signifikan nilai AIRI diantara UAP, NSTEMI, dan STEMI ($p > 0.05$). Tidak didapatkan korelasi yang signifikan antara nilai AIRI dengan skor Syntax ($p > 0.05$). Tidak didapatkan adanya hubungan signifikan antara nilai AIRI dengan jumlah lesi stenosis arteri koroner ($p > 0.05$).

Kesimpulan : Tidak didapatkan hubungan yang signifikan antara RI dengan derajat stenosis arteri koroner

Kata kunci : Aterosklerosis; Resistensi insulin; Derajat stenosis arteri koroner

ABSTRACT

Achmad Fausan Adiatma Umar: Correlation between Insulin Resistance with Severity of Coronary Artery Stenosis in non-Diabetes Subject (supervised by Husaini Umar and Pendrik Tandean)

Background : Atherosclerosis is the accumulation of fatty and/or fibrous tissue in arterial wall which over time will cause luminal obstruction and tissue ischemia. One of the novel risk factor of atherosclerosis is Insulin Resistance (IR), through direct molecular mechanism, as well as indirect mechanism by assisting the occurrence of hyperlipidemia, hypertension, and diabetes. Research purpose is to determine the correlation between IR with severity of coronary artery stenosis in non-diabetes subject.

Method: Observational research with cross sectional approach at Wahidin Sudirohusodo Hospital Makassar from July 2020 until April 2021. Subject is Acute Coronary Syndrome (ACS) patients which meet inclusion criteria. Insulin resistance assessed using Admission Insulin Resistance Index (AIRI). Severity of coronary artery stenosis assessed using clinical classification of ACS, Syntax score, and number of coronary artery lesion. Statistical analysis using Kruskal-Wallis, Spearman's rho, and Chi Square test. Statistical results are considered significant if p value < 0.05 .

Result : Research conducted on 22 subjects which consists of 20 men and 2 women, mean age of 57.8 ± 15.5 years, diagnosis of STEMI 10 patients, NSTEMI 8 patients, and UAP 4 patients, mean of AIRI 13.69 ± 9.56 , and median number of stenosis lesion 3.50. Study analysis did not find significant difference of AIRI value between UAP, NSTEMI, and STEMI ($p > 0.05$). No significant correlation between value of AIRI and Syntax score ($p > 0.05$). No significant relationship between value of AIRI and number of coronary artery stenosis lesion ($p > 0.05$).

Conclusion : No significant correlation between insulin resistance with severity of coronary artery stenosis in non-diabetic subject.

Key Words : Atherosclerosis; Insulin resistance; severity of coronary artery stenosis

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. LATAR BELAKANG

Aterosklerosis adalah akumulasi jaringan lemak dan/atau fibrosa di dinding intima arteri. Istilah aterosklerosis ini berasal dari bahasa Yunani yang mempunyai arti “bubur”, yang mencerminkan adanya penumpukan lipid di inti plak aterosklerosis (ateroma). Seiring bertambahnya waktu plak akan menyebabkan obstruksi lumen arteri dan menyebabkan iskemia jaringan.¹

Beberapa faktor risiko telah dikaitkan dengan aterosklerosis, *The Expert Panel of the National Cholesterol Education Program* telah mengidentifikasi 10 faktor risiko aterosklerosis, yaitu pria, riwayat keluarga dengan kejadian penyakit kardiovaskular prematur, riwayat kejadian koroner yang nyata, merokok > 10 batang per hari, hipertensi, diabetes melitus, obesitas, kolesterol plasma > 200 mg/dL, *High Density Lipoprotein* (HDL) < 35 mg/dL, dan penyakit serebrovaskular.² Diet tinggi lemak juga merupakan faktor risiko aterosklerosis, dengan menyebabkan disfungsi endotel secara langsung dan secara tidak langsung melalui peningkatan kolesterol *Low Density Lipoprotein* (LDL).³

Saat ini telah dilaporkan *novel risk factor* yang dapat meningkatkan risiko aterosklerosis, yaitu homosistein, fibrinogen, gangguan sistem fibrinolisis, reaktivitas platelet, hiperkoagulabilitas, lipoprotein, *small dense-LDL*, infeksi, resistensi insulin, dan marker inflamasi seperti *C-reactive protein* (CRP) dan *soluble intercellular adhesion molecule-1*, meskipun penggunaannya sebagai skrining rutin dan stratifikasi risiko masih belum ditentukan.^{4,5} Dapat disimpulkan

bahwa aterosklerosis adalah penyakit multifaktorial, kombinasi dari faktor risiko tradisional dan faktor risiko baru, yang menyebabkan berbagai macam manifestasi klinis aterosklerosis.⁶

Lesi aterosklerotik dapat terjadi di berbagai vaskular arteri terutama di kurva dan bifurkasi dimana aliran darah tidak lancar. Pembuluh darah tersebut adalah arteri koroner, arteri karotid, sistem iliofemoral, dan arteri serebral, yang menyebabkan berbagai macam manifestasi klinis.⁷ Aterosklerosis pada arteri koroner menyebabkan angina pektoris, sindrom koroner akut, dan infark miokard.⁸

Resistensi insulin adalah penurunan respon biologi terhadap insulin dalam menjaga konsentrasi glukosa plasma dan menyebabkan kompensasi hiperinsulinemia.⁹ Berbagai penelitian membuktikan hubungan resistensi insulin dengan penyakit vaskular, dan memasukkan resistensi insulin menjadi salah satu *novel risk factor* dari aterosklerosis.^{10,5} Resistensi insulin menyebabkan aterosklerosis baik secara langsung maupun tidak langsung. Secara langsung, resistensi insulin menyebabkan terganggunya jalur fosforilase intraselular *PI-3-kinase* dan *Akt*, sehingga terjadi penurunan produksi Oksida Nitrat (NO), dan meningkatkan aktivasi jalur *MAP kinase* yang menyebabkan proliferasi sel otot polos, dan kondisi protrombik.¹² Secara tidak langsung, resistensi insulin memfasilitasi terjadinya hiperlipidemia, hipertensi, dan diabetes yang merupakan komponen sindrom metabolik dan meningkatkan risiko aterosklerosis.¹⁰

Penelitian mengenai obesitas dan resistensi insulin juga telah mengungkapkan hubungan yang jelas antara penurunan sensitivitas insulin dengan aktivasi jalur proinflamasi, dimana didapatkan tingginya marker proinflamasi

seperti *C-reactive Protein* (CRP), *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α), Interleukin-6, dan Interleukin-8 yang dapat menyebabkan disfungsi endotel dan aterosklerosis.¹¹

Hyperinsulinemic Euglycemic Clamp (HEC) diketahui merupakan *gold standard* untuk menilai Resistensi insulin, sayangnya pemeriksaan ini membutuhkan biaya yang tinggi dan waktu yang lama. Pemeriksaan lain yang mempunyai metode lebih sederhana dan biaya relatif murah adalah *Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance* (HOMA-IR), dengan memeriksa insulin puasa dan glukosa plasma, kemudian memasukkan nilai tersebut ke dalam rumus: insulin puasa (μ IU/ml) x glukosa plasma (mmol/L)/ 22.5.^{13,14,15} Namun saat ini belum ada *cutoff* HOMA-IR untuk menentukan Resistensi insulin, dan penggunaannya tidak praktis karena membutuhkan glukosa dan insulin puasa.

Admission Insulin Resistance Index (AIRI) merupakan pemeriksaan Resistensi insulin yang tidak membutuhkan insulin puasa, yaitu dengan memeriksa insulin dan glukosa plasma saat admisi (sewaktu) kemudian memasukkan nilai tersebut ke dalam rumus: insulin saat admisi (μ IU/ml) x glukosa plasma saat admisi (mmol/L)/ 22.5. Meskipun sensitivitas dan spesifisitasnya masih belum diketahui, nilai AIRI mempunyai korelasi yang signifikan dengan HOMA-IR dan sindrom resistensi insulin.^{16,17}

Untuk menilai ada tidaknya lesi aterosklerosis pada arteri koroner dapat dilakukan dengan melakukan Angiografi Koroner Konvensional (AKK). Pemeriksaan ini telah menjadi *Gold Standard* sejak pertama kali diperkenalkan oleh Werner Forssmann pada tahun 1929,¹⁸ dan memberikan informasi mengenai lokasi

dan derajat stenosis lumen pada arteri koroner.¹⁹ Derajat stenosis arteri koroner dapat dilakukan dengan menggunakan Skor Syntax. Skor ini tidak hanya menilai derajat stenosis arteri koroner, tetapi juga melihat jumlah pembuluh darah yang terlibat, lokasi, klasifikasi lesi, diameter dan kalsifikasi.²⁰

Berdasarkan latar belakang di atas akan dilakukan penelitian mengenai hubungan resistensi insulin yang dinilai dengan menggunakan nilai AIRI dengan derajat stenosis arteri koroner pada subjek non-diabetes.

I.2. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan latar belakang di atas, rumusan masalah yang diajukan adalah: Bagaimana hubungan antara resistensi insulin dengan derajat stenosis arteri koroner pada subjek non-diabetes?

I.3. TUJUAN PENELITIAN

Mengetahui hubungan antara resistensi insulin dengan derajat stenosis arteri koroner pada subjek non-diabetes.

I.4. MANFAAT PENELITIAN

Manfaat akademik

Memberikan informasi mengenai hubungan resistensi insulin yang dinilai dengan menggunakan nilai AIRI dengan derajat stenosis arteri koroner agar dapat menjadi acuan untuk penelitian lebih lanjut.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II. 1 ATEROSKLEROSIS

Aterosklerosis adalah akumulasi jaringan lemak dan/atau fibrosa di dinding intima arteri. Istilah aterosklerosis ini berasal dari bahasa Yunani yang mempunyai arti “bubur”, yang mencerminkan adanya penumpukan lipid di inti plak aterosklerosis (ateroma). Seiring bertambahnya waktu plak akan menyebabkan obstruksi lumen arteri dan menyebabkan iskemia jaringan.¹

Beberapa faktor risiko telah dikaitkan dengan aterosklerosis, *The Expert Panel of the National Cholesterol Education Program* telah mengidentifikasi 10 faktor risiko ateroskelrosis, yaitu pria, riwayat keluarga dengan kejadian koroner prematur, riwayat kejadian koroner yang nyata, merokok > 10 batang per hari, hipertensi, diabetes melitus, obesitas berat, kolesterol plasma > 200 mg/dL, *High Density Lipoprotein* (HDL) < 35 mg/dL, dan penyakit serebrovaskular.² Diet tinggi lemak juga merupakan faktor risiko aterosklerosis, dengan menyebabkan disfungsi endotel secara langsung dan secara tidak langsung melalui peningkatan kolesterol *Low Density Lipoprotein* (LDL).³

Saat ini telah dilaporkan *novel risk factor* yang dapat meningkatkan risiko aterosklerosis, yaitu homosistein, fibrinogen, gangguan sistem fibrinolisis, reaktivitas platelet, hiperkoagulabilitas, lipoprotein, *small dense*-LDL, infeksi, resistensi insulin, dan marker inflamasi seperti *C-reactive protein* (CRP) dan *soluble intercellular adhesion molecule-1*, meskipun penggunaannya sebagai

skrining rutin dan stratifikasi risiko masih belum ditentukan.^{4,5} Dapat disimpulkan bahwa aterosklerosis adalah penyakit multifaktorial, kombinasi dari faktor risiko tradisional dan faktor risiko yang baru menyebabkan berbagai macam manifestasi klinis aterosklerosis.⁶

Lesi aterosklerotik dapat terjadi di berbagai vaskular arteri terutama di kurva dan bifurkasi dimana aliran darah tidak lancar. Pembuluh darah tersebut adalah arteri koroner, arteri karotid, sistem iliofemoral, dan arteri serebral, yang menyebabkan berbagai macam manifestasi klinis.⁷ Aterosklerosis pada Penyakit Arteri Koroner (PJK) menyebabkan angina pektoris, sindrom koroner akut, dan infark miokard, aterosklerosis pada Sistem Saraf Pusat (SSP) menyebabkan *Transient Ischemic Attack* (TIA) dan strok, aterosklerosis pada vaskular perifer menyebabkan klaudikasio intermiten, gangren, dan amputasi jaringan di ekstremitas, aterosklerosis pada sirkulasi splanchnik menyebabkan iskemia mesenterium, dan aterosklerosis pada sirkulasi ginjal menyebabkan stenosis arteri renalis.⁸

II. 2 INSULIN DAN RESISTENSI INSULIN

Insulin adalah hormon peptida yang disekresi oleh sel beta pankreas dan berfungsi menjaga konsentrasi glukosa plasma dalam nilai normal dengan memfasilitasi pengambilan glukosa, metabolisme karbohidrat, protein, dan lipid. Fungsi insulin ini membuat insulin sebagai hormon penting terhadap asupan energi sel dan keseimbangan nutrisi.⁹

Fungsi utama insulin terletak pada jaringan otot skeletal dan adiposit, dimana interaksi antara insulin dan reseptornya, mengaktifkan jalur fosforilasi

Insulin Receptor Substrate-1 dan -2 dan aktivasi *PI-3-kinase*, yang menghasilkan translokasi *Glucose Transporter-4* (GLUT4) dan pengambilan glukosa ke dalam sel.^{11,21} Hal ini dapat menurunkan level glukosa plasma dan menurunkan produksi insulin melalui umpan balik negatif. Efek insulin ini juga meregulasi metabolisme karbohidrat (glikolisis, glukogenesis), lipid (lipogenesis), dan protein (sintesis protein).²² Pada kondisi tertentu seperti resistensi insulin, terjadi penurunan aktivasi jalur *PI-3-kinase*, dan mengaktifkan jalur insulin lainnya, yaitu fosforilasi Shc dan aktivasi Ras, Raf, MEK, dan *mitogen-activated protein* (MAP) *kinase* (Erk1 dan Erk2), yang berkontribusi pada efek mitogenik insulin. Jalur ini dinamakan jalur MAPK dan menyebabkan berbagai macam manifestasi klinis serta penyakit.¹¹

Resistensi insulin diperkenalkan pertama kali pada tahun 1936 untuk menggambarkan adanya gangguan metabolik dengan karakteristik menurunnya respon seluler terhadap insulin pada jaringan otot, hepar, dan adiposit.²³ Secara klasik definisi resistensi insulin adalah terganggunya sensitivitas insulin dalam menjaga konsentrasi glukosa plasma dan menyebabkan kompensasi hiperinsulinemia. Definisi lain dari resistensi insulin adalah menurunnya respon biologi terhadap level insulin yang normal atau meningkat.⁹

Resistensi insulin saat ini diketahui mempunyai peran penting terhadap disfungsi sel- β pankreas dan kejadian diabetes melitus tipe-2.²² Pada tahun 2007 di Amerika Serikat, dilaporkan 35% populasi mengalami resistensi insulin, dengan prevalensi terendah pada pria Afrika-Amerika dan tertinggi pada wanita hispanik.²⁴ Di Asia, prevalensi resistensi insulin juga dilaporkan meningkat, dengan pria ras Asia-India mempunyai risiko 3 sampai 4 kali lebih tinggi.²⁵ Resistensi insulin perlu

mendapat perhatian khusus karena mempunyai peran penting pada patogenesis dan perjalanan klinis beberapa penyakit seperti diabetes melitus, hipertensi dan khususnya penyakit kardiovaskular, yang merupakan penyebab kematian tertinggi di dunia.^{26,27}

Etiologi dan mekanisme resistensi insulin sangat kompleks, meskipun demikian beberapa mekanisme telah dilaporkan dan masih sangat bervariasi. Sampai saat ini penelitian lebih lanjut masih dilakukan dalam memahami mekanisme dan etiologi terjadinya resistensi insulin.²⁸ **Obesitas** adalah penyebab paling umum terjadinya resistensi insulin, dimana terjadi asupan kalori yang lebih besar dibandingkan dengan pengeluaran,²⁹ mengakibatkan penyimpanan lemak di jaringan adiposit melebihi daya tampungnya dan berujung pada akumulasi lemak di jaringan lain (*ectopic lipid accumulation*) seperti hepar dan otot. Akumulasi di jaringan ini menyebabkan perubahan metabolisme lipid yang dapat mengganggu sinyal intraselular dari insulin.²⁸

Diet tinggi lemak juga dapat secara langsung berperan pada mekanisme terjadinya resistensi insulin meskipun pada individu non-obesitas. Asam lemak terutama yang jenuh, menyebabkan disfungsi sel- β pankreas dan terganggunya sinyal intraselular yang berakibat terganggunya translokasi GLUT-4 ke membran plasma. **Inflamasi** juga dilaporkan mempunyai keterkaitan dengan resistensi insulin, dimana mekanisme yang mendasari adalah inhibisi *Insulin Receptor Substrate* (IRS) yang merupakan jalur sinyal intraselular insulin dan perubahan metabolisme di hati. Inflamasi juga dapat secara langsung menyebabkan disfungsi sel- β pankreas yang dapat berakibat terjadinya diabetes melitus.³⁰ Penyebab

terjadinya inflamasi dapat diakibatkan oleh beberapa hal, salah satunya adalah konsumsi diet tinggi lemak dan obesitas, dimana perubahan mikrobiota di saluran cerna merangsang respon inflamasi sistemik *low-grade* yang kronik.^{28,29}

Mekanisme lain yang mendasari terjadinya resistensi insulin adalah **disfungsi mitokondria**.²⁹ Mitokondria merupakan organel yang bertanggung jawab terhadap metabolisme asam lemak bebas dan mencegah stres oksidatif dengan melawan *Reactive Oxygen Species* (ROS). Disfungsi mitokondria menyebabkan perubahan metabolisme intraselular dan stres oksidatif yang mengakibatkan resistensi insulin serta peningkatan risiko penyakit kardiovaskular.³¹

II.3 PATOMEKANISME RESISTENSI INSULIN MENYEBABKAN ATEROSKLEROSIS

Bukti-bukti penelitian telah mendukung hubungan resistensi insulin dengan penyakit vaskular, dan telah memasukkan resistensi insulin menjadi salah satu *novel risk factor* aterosklerosis.^{10,5} Resistensi insulin menyebabkan aterosklerosis dengan memfasilitasi terjadinya hiperlipidemia, hipertensi, dan obesitas yang merupakan komponen sindrom metabolik.¹⁰

Dislipidemia aterogenik terjadi dalam beberapa cara, yang pertama adalah terganggunya sinyal insulin yang berfungsi menekan lipolisis di jaringan adiposit dan menghasilkan peningkatan produksi kadar asam lemak bebas. Di hati, asam lemak bebas digunakan sebagai substrat untuk sintesis trigliserida (TG), menstabilkan produksi apolipoprotein B (apoB) dan menghasilkan *very low density*

lipoprotein (VLDL) yang lebih banyak. Kedua, insulin menurunkan produksi apoB melalui jalur *phosphoinositide 3-kinase* (PI3K), sehingga resistensi insulin secara langsung dapat meningkatkan **produksi VLDL**. Ketiga, insulin mengatur aktivitas mediator utama klirens VLDL, yaitu lipoprotein lipase, sehingga hiperlipidemia pada resistensi insulin merupakan hasil dari peningkatan produksi dan penurunan klirens VLDL. **Terganggunya enzim hepatik lipase** pada resistensi insulin, menghasilkan **VLDL kaya TG (VLDL-TG)** akibat dari produksi asam lemak bebas dan TG yang tinggi,³² yang selanjutnya akan diubah menjadi **LDL kaya TG** di sirkulasi, dan menghasilkan *small densed LDL* (**SD-LDL**) yang lebih aterogenik.³³

Hipertensi pada resistensi insulin, dapat disebabkan oleh meningkatnya aktivitas sistem *Renin Angiotensin Aldosteron* (**RAA**) dan terjadinya disfungsi endotel.²⁷ Studi menunjukkan bahwa baik hiperglikemia dan hiperinsulinemia mengaktifkan sistem RAA dengan meningkatkan ekspresi angiotensinogen, Angiotensin II (AT II), dan reseptor AT1, yang dapat berkontribusi terhadap perkembangan hipertensi pada pasien dengan resistensi insulin.³⁴ Hiperglikemia dan hiperinsulinemia juga merangsang **aktivasi Sympathetic Nervous System** (SNS), yang berakibat pada peningkatan reabsorpsi natrium, curah jantung, dan vasokonstriksi.³⁵ Hipertensi juga dapat disebabkan oleh **stres oksidatif** yang menyebabkan **penurunan produksi nitrik oksida (NO)** dan **disfungsi endotel**.²⁷ Produksi asam lemak bebas dan **akumulasi lemak di jaringan selain adiposit**, seperti hepar, otot, pembuluh darah, dan jantung menyebabkan peningkatan jaringan adiposa epikardial, stenosis vaskuler dan peningkatan massa lemak di

kedua ventrikel, yang berakibat hipertrofi kedua ventrikel, disfungsi kontraktilitas, apoptosis dan gangguan fungsi diastolik ventrikel kiri.^{33, 36}

Penelitian mengenai obesitas dan resistensi insulin juga telah mengungkapkan hubungan yang jelas antara penurunan sensitivitas insulin dengan aktivasi jalur proinflamasi, dimana didapatkan tingginya marker proinflamasi seperti *C-reactive Protein* (CRP), *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α), Interleukin-6, dan Interleukin-8 yang dapat menyebabkan disfungsi endotel dan aterosklerosis.¹¹ Secara molekular, resistensi insulin menyebabkan terganggunya jalur *PI-3-kinase* dan *Akt*, sehingga terjadi penurunan produksi Oksida Nitrat (NO), dan meningkatkan aktivasi jalur *MAP kinase* yang menyebabkan proliferasi sel otot polos, dan kondisi protrombik.¹²

Penelitian *cross sectional* dari Howard George et al (1996) tentang *Insulin Resistance Atherosclerosis Study* yang memantau 1397 pasien, dan melihat hubungan resistensi insulin dengan ketebalan tunika intima-media arteri, mendapatkan bahwa tingkat sensitivitas insulin yang lebih tinggi dikaitkan dengan rendahnya aterosklerosis.³⁷ Fransesko dkk (2001) yang melakukan penelitian prospektif terhadap 208 pasien dan dievaluasi selama 4-11 tahun, mendapatkan dua puluh delapan diantara empat puluh kejadian kardiovaskular terjadi pada kelompok dengan resistensi insulin tertil tertinggi, dengan 12 lainnya terjadi pada tertil menengah. Penelitian ini menyatakan resistensi insulin merupakan prediktor independen terhadap kejadian kardiovaskular.³³ Alexander dkk (2007), yang melakukan penelitian prospektif pada 2938 pasien, mendapatkan bahwa kejadian *major adverse cardiovascular event* berbanding lurus dengan peningkatan tertil

resistensi insulin. Penelitian ini menyatakan bahwa resistensi insulin merupakan faktor risiko yang independen terhadap PKV.³²

II. 4 *ADMISSION INSULIN RESISTANCE INDEX* SEBAGAI METODE PEMERIKSAAN UNTUK MENILAI RESISTENSI INSULIN

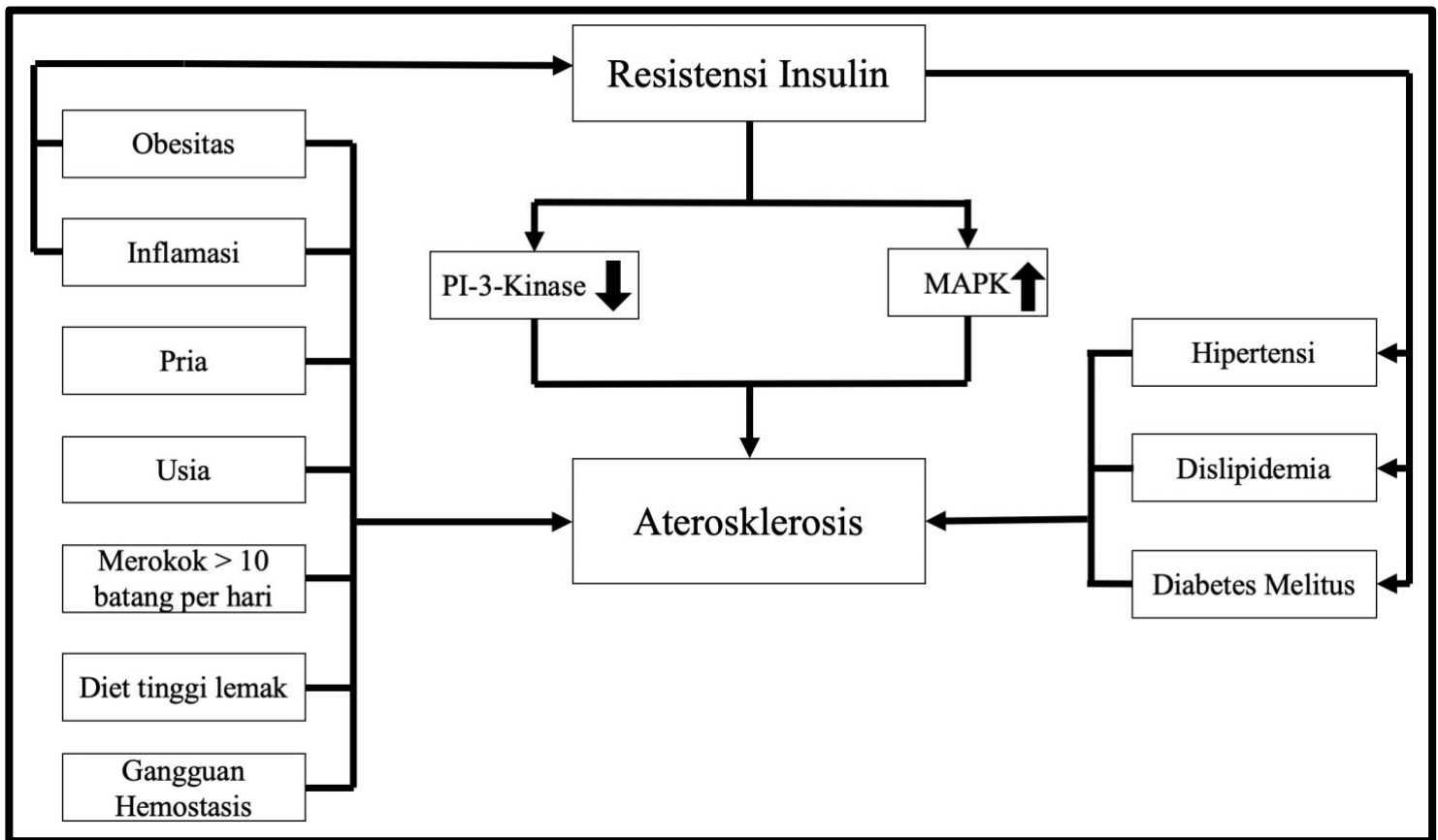
Pemeriksaan resistensi insulin dapat dilakukan dalam berbagai cara, saat ini *gold standard* untuk menilai resistensi insulin adalah Hyperinsulinemic Euglycemic Clamp (HEC).^{13,14} Meskipun merupakan yang paling akurat, namun pemeriksaan ini membutuhkan biaya yang tinggi, waktu yang lama, dan tidak senantiasa tersedia diberbagai fasilitas kesehatan, terutama di daerah terpencil. Pemeriksaan lain yang lebih sederhana adalah *Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance* (HOMA-IR), dengan memeriksa insulin puasa dan glukosa plasma, kemudian memasukkan nilai tersebut ke dalam rumus: insulin puasa ($\mu\text{IU/ml}$) x glukosa plasma (mmol/L)/ 22.5.¹⁵ Namun pada Sindrom Koroner Akut, tindakan puasa dapat meningkatkan risiko hipoglikemia dan memperberat manifestasi klinis, sehingga alternatif pemeriksaan lain dibutuhkan pada kondisi ini. *Admission Insulin Resistance Index* (AIRI) merupakan pemeriksaan Resistensi Insulin yang tidak membutuhkan tindakan puasa, yaitu dengan memeriksa insulin dan glukosa plasma saat admisi (sewaktu) kemudian memasukkan nilai tersebut ke dalam rumus: insulin saat admisi ($\mu\text{IU/ml}$) x glukosa plasma saat admisi (mmol/L)/ 22.5. Meskipun sensitivitas dan spesifisitasnya masih belum diketahui, nilai AIRI mempunyai korelasi yang signifikan dengan HOMA-IR dan sindrom resistensi insulin.^{16,17}

Penelitian-penelitian prospektif dan *cross sectional* dari berbagai tempat telah menggunakan AIRI dalam menilai resistensi insulin. Pada penelitian *cross sectional* oleh **Stubbs dkk** (1999) pada penelitian *single center* terhadap 441 pasien non-diabetes yang masuk dengan keluhan nyeri dada, dan di *follow up* secara prospektif selama median 3 tahun. Didapatkan bahwa nilai AIRI pada kelompok pasien dengan infark miokard mempunyai nilai yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok pasien tanpa infark miokard. Penelitian ini juga menyatakan nilai AIRI dapat digunakan sebagai prediktor prognosis dan severitas sindrom koroner akut.¹⁷

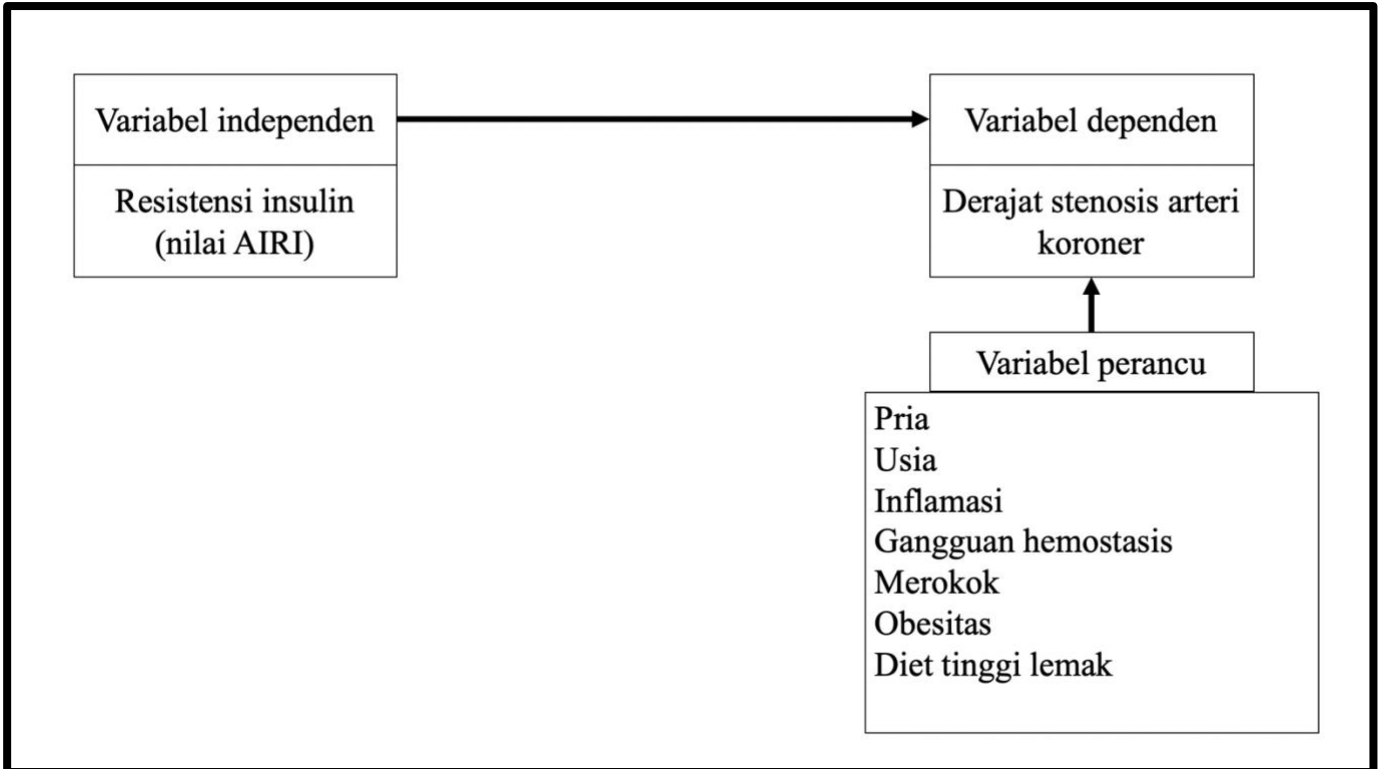
Pada penelitian prospektif oleh Refaie Wael dkk (2012) terhadap 120 pasien non-diabetes yang masuk dengan keluhan nyeri dada dan membagi pasien pada 3 kelompok (infark miokard (IM), angina pektora tidak stabil (APTS), dan kontrol), mendapatkan bahwa nilai AIRI secara signifikan paling tinggi pada pasien dengan IM, diikuti dengan APTS dan kelompok kontrol. Pemeriksaan kateterisasi jantung pasien menunjukkan bahwa pasien kelompok IM sebagian besar mempunyai jumlah keterlibatan arteri koroner yang multipel dibandingkan pada kelompok APTS dan kontrol.¹⁶

BAB III
KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP,
VARIABEL DAN HIPOTESIS PENELITIAN

III.1 KERANGKA TEORI



III. 2 KERANGKA KONSEP



III. 3 VARIABEL PENELITIAN

- Variabel Dependen : Derajat stenosis arteri koroner
- Variabel Perancu. : Pria, usia, inflamasi, gangguan hemostasis, merokok, obesitas, dan diet tinggi lemak
- Variabel Independen : Resistensi insulin (nilai AIRI)

III. 4 HIPOTESIS PENELITIAN

Resistensi insulin yang dinilai dengan AIRI berkorelasi dengan derajat stenosis arteri koroner.