

SKRIPSI
TAHUN 2023

**HUBUNGAN KADAR HDL PADA PENDERITA DIABETES MELITUS
TIPE 2 DENGAN KEJADIAN PENYAKIT JANTUNG KORONER DI
RSUP Dr. WAHIDIN SUDIROHUSODO**



DISUSUN OLEH:

Putri Maharany Ambardewi Saleh

C011201202

Pembimbing:

dr. Akhtar Fajar Muzakkir Ali Aspar, Sp.JP(K)

**PROGRAM STUDI SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
TAHUN 2023**

HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar hasil di bagian

Departemen Kardiologi & Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

dengan judul :

**“HUBUNGAN KADAR HDL PADA PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE 2
DENGAN KEJADIAN PENYAKIT JANTUNG KORONER DI RSUP DR. WAHIDIN
SUDIROHUSODO”**

Hari/Tanggal : Senin, 27 November 2023

Waktu : 12.00 WITA - Selesai

**Tempat : Pusat Jantung Terpadu Lantai 6 RSUP Dr. Wahidin
Sudirohusodo**

Makassar, 27 November 2023

Pembimbing,



dr. Akhtar Fajar Muzakkir, Sp-JP(K)

NIP. 198205252008121001

**HUBUNGAN KADAR HDL PADA PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE
2 DENGAN KEJADIAN PENYAKIT JANTUNG KORONER DI RSUP DR.
WAHIDIN SUDIROHUSODO**

**Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin,
Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat
Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran**

**Putri Maharany Ambar Dewi Saleh
C011201202**

**Pembimbing:
dr. Akhtar Fajar Muzakkir, Sp.JP(K)**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
TAHUN 2023**

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh:

Nama : Putri Maharany Ambardewi Saleh
NIM : C011201202
Fakultas/Program Studi : Kedokteran/Pendidikan Dokter Umum
Judul Skripsi : Hubungan Kadar HDL Pada Penderita Diabetes Melitus
Tipe 2 Dengan Kejadian Penyakit Jantung Koroner di RSUP
Dr. Wahidin Sudirohusodo

Telah berhasil dipertahankan dihadapan dewan penguji dan diterima sebagai bahan persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar sarjana kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

DEWAN PENGUJI

Pembimbing : dr. Akhtar Fajar Muzakkir, Sp.JP(K) (.....)
Penguji 1 : dr. Zaenab Djafar, M.Kes, Sp.PD, Sp.JP(K) (.....)
Penguji 2 : dr. Aussie Fitriani Ghaznawie, Sp.JP(K) (.....)

Ditetapkan di : Makassar

Tanggal : 27 November 2023

HALAMAN PENGESAHAN

SKRIPSI

**"HUBUNGAN KADAR HDL PADA PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE 2
DENGAN KEJADIAN PENYAKIT JANTUNG KORONER DI RSUP DR. WAHIDIN
SUDIROHUSODO"**

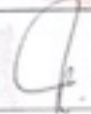
Disusun dan Diajukan Oleh

Putri Maharany Ambardewi Saleh

C011201202

Menyetujui

Panitia Penguji

No.	Nama Penguji	Jabatan	Tanda Tangan
1.	dr. Akhtar Fajar Muzakkir, Sp.JP(K)	Pembimbing	
2.	dr. Zaenab Djafar, M.Kes, Sp.PD, Sp.JP(K)	Penguji 1	
3.	dr. Aussie Fitriani Ghaznawie, Sp.JP(K)	Penguji 2	

Mengetahui,

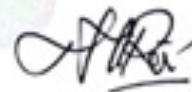
Wakil Dekan Bidang Akademik dan
Kemahasiswaan Fakultas kedokteran
Universitas Hasanuddin



dr. Agus Salim Pulehaji, M.Clin.Med., Ph.D.,
Sp. CK(K)

NIP. 197008211999031001

Ketua Program Studi
Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



dr. Ririn Nislawati, M.Kes, Sp.M
NIP. 198101182009122003

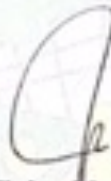
DEPARTEMEN KARDIOLOGI & KEDOKTERAN VASKULAR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR

TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK

Skripsi dengan judul:

**"HUBUNGAN KADAR HDL PADA PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE 2 DENGAN
KEJADIAN PENYAKIT JANTUNG KORONER DI RSUP DR. WAHIDIN
SUDIROHUSODO"**

Makassar, 27 November 2023
Pembimbing,



dr. Akhtar Fajar Muzakkir, Sp.JP(K)

NIP. 198205252008121001

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas segala nikmat, karunia, dan rahmatNya sehingga peneliti dapat menyelesaikan tugas akhir skripsi ini. Shalawat dan salam semoga tetap tercurahkan kepada Nabi Muhammad SAW beserta para pengikutnya. Skripsi ini sebagai salah satu syarat kelulusan sarjana Program Studi Pendidikan Dokter Umum Universitas Hasanudin dengan judul “Hubungan Kadar HDL pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Kejadian Penyakit Jantung Koroner di RSUP. Dr. Wahidin Sudirohusodo”.

Dalam proses penyusunan skripsi ini penulis mengalami hambatan, tetapi berkat doa, bantuan, bimbingan, serta dukungan dari berbagai pihak sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Dengan penuh kerendahan hati dan rasa hormat, perkenankan penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. dr. Akhtar Fajar Muzakkir Ali Aspar, S.Ked, Sp.JP(K) selaku pembimbing skripsi yang senantiasa meluangkan waktu, pikiran, dan membimbing saya dalam proses penyusunan skripsi ini.
2. dr. Zaenab Djafar, M.Kes, Sp.PD, Sp.JP(K) selaku penguji yang telah memberikan evaluasi, ilmu, dan masukannya dalam penyusunan skripsi ini.
3. dr. Aussie Fitriani Ghaznawie, Sp.JP(K) selaku penguji yang telah memberikan evaluasi, ilmu, dan masukannya dalam penyusunan skripsi ini.
4. Prof Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK, FINASIM, selaku dekan dan seluruh dosen serta staf Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah membantu penulis selama masa pendidikan.
5. Kepada Papa, Mama, Pade, Bude, dan seluruh saudara saudari keluarga saya yang sangat saya cintai, terimakasih banyak telah senantiasa memberikan doa, kasih sayang dan pengorbanan-pengorbanan yang tidak ternilai untuk saya dan saya tidak akan pernah melupakannya.

6. Kepada sahabat baik saya, M. Aqil Ashim Mubarak A.R Bando yang telah menemani saya selama ini dalam segala kondisi. Kehadirannya sangat bermakna sepanjang hidup saya.
7. Kepada sahabat saya, teman-teman Anemia, Tri, Naya, Juam, Aisyah, Difa, Masya, Anggi yang telah menemani saya dari awal saya menyusun skripsi, memberikan dukungan, semangat, doa, kasih sayang, serta bantuan yang tak ternilai.
8. Kepada sahabat saya, teman-teman Ambiz, Nindy, Syifa, Jessica, Rein, Naila Nur, Lecia, Naila Najla, Joy, dan Epe yang telah menemani saya dari awal saya menyusun skripsi, memberikan dukungan, semangat, doa, kasih sayang, serta bantuan yang tak ternilai.
9. Kepada sahabat saya, teman-teman eLBePe, Tiara, Rafina, Windi, Appi, Masya, Jisal, Anggi, Rara, dan Nabilam yang telah menemani saya dari awal saya menyusun skripsi, memberikan dukungan, semangat, doa, kasih sayang, serta bantuan yang tak ternilai.
10. Dan seluruh teman-teman AST20GLIA, teman-teman kelompok Anatomi, CSL dan PBL atas segala doa, bantuan, dan dukungannya.
11. Serta seluruh pihak yang tidak mampu penulis uraikan satu persatu yang telah memberikan doa, bantuan, dukungan dalam perjalanan penyelesaian skripsi ini.

Penulis menyadari dengan sepenuhnya bahwa skripsi ini termasuk masih jauh dari kata sempurna sehingga dengan rasa tulus dari penulis akan menerima segala kritik dan saran serta koreksi yang bermanfaat dari semua pihak.

Makassar, 27 November 2023

Penulis,



Putri Maharany A.S

NIM C011201202

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
2023

Putri Maharany Ambardewi Saleh
dr. Akhtar Fajar Muzakkir Ali Aspar, S.Ked, Sp.JP(K)

**“HUBUNGAN KADAR HDL PADA PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE 2
DENGAN KEJADIAN PENYAKIT JANTUNG KORONER DI RSUP. Dr.
WAHIDIN SUDIROHUSODO”**

ABSTRAK

Latar Belakang: Studi framingham menjelaskan bahwa penderita diabetes melitus mengalami kerusakan pembuluh darah, sehingga satu dari dua penderita diabetes melitus berisiko terkena serangan jantung. Penyebab mortalitas dan morbiditas utama pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2 adalah Penyakit Jantung Koroner (PJK). Penyakit jantung koroner terjadi oleh karena adanya penyempitan atau penyumbatan di dinding nadi koroner karena endapan lemak dan kolesterol sehingga mengganggu aliran suplai darah ke jantung. Freskens dan Kromhout menjelaskan peningkatan prevalensi PJK pada penderita DM disebabkan karena adanya perubahan pada profil lipid berupa kenaikan LDL, penurunan HDL serta peningkatan trigliserida. **Tujuan:** Mengetahui hubungan antara kadar *High Density Lipoprotein* (HDL) pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan kejadian penyakit jantung koroner. **Metode Penelitian:** Jenis penelitian ini adalah penelitian analitik melalui pendekatan *cross-sectional* untuk mengetahui hubungan antara kadar HDL pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan kejadian penyakit jantung koroner dengan menggunakan data rekam medis yang berjumlah 82 sampel. **Hasil:** didapatkan korelasi yang bersifat signifikan antara kadar HDL pasien DM Tipe 2 dengan kejadian PJK berdasarkan hasil uji korelasi *chi-square p-value* $<0,05$ dengan taraf signifikansi $p=0,013$.

Kata Kunci: DM Tipe 2, PJK, Kadar HDL.

**FACULTY OF MEDICINE
HASANUDDIN UNIVERSITY**

2023

Putri Maharany Ambardewi Saleh

dr. Akhtar Fajar Muzakkir Ali Aspar, S.Ked, Sp.JP(K)

**“THE RELATIONSHIP OF HDL LEVELS IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS
PATIENTS WITH THE INCIDENT OF CORONARY HEART DISEASE IN THE
HOSPITAL. Dr. WAHIDIN SUDIROHUSODO”**

ABSTRACT

Background: The Framingham study explains that diabetes mellitus sufferers experience blood vessel damage, so that one in two diabetes mellitus sufferers are at risk of having a heart attack. The main cause of mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes mellitus is Coronary Heart Disease (CHD). Coronary heart disease occurs due to narrowing or blockage in the walls of the coronary arteries due to fat and cholesterol deposits, thereby disrupting the flow of blood supply to the heart. Freskens and Kromhout explained that the increase in the prevalence of CHD in DM sufferers was due to changes in the lipid profile in the form of an increase in LDL, a decrease in HDL and an increase in triglycerides. **Objective:** To determine the relationship between High Density Lipoprotein (HDL) levels in type 2 diabetes mellitus patients and the incidence of coronary heart disease. **Research methods:** This type of research is analytical research using a cross-sectional approach to determine the relationship between HDL levels in type 2 diabetes mellitus patients and the incidence of coronary heart disease using medical record data totaling 82 samples. **Results:** A significant correlation was found between the HDL levels of Type 2 DM patients and the incidence of CHD based on the results of the chi-square correlation test p-value <0.05 with a significance rate of p=0.013.

Keywords: DM Type 2, CHD, HDL levels.

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	vii
ABSTRAK	ix
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.4.1 Manfaat Klinis.....	5
1.4.2 Manfaat Akademis	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Diabetes Melitus	6
2.1.1 Definisi.....	6
2.1.2 Faktor Risiko	6
2.1.3 Manifestasi Klinis	7
2.1.4 Klasifikasi	7
2.1.5 Diagnosis Diabetes Melitus ³	9
2.2 Kolesterol	10
2.2.1 Definisi.....	10
2.2.2 Kadar Kolesterol	11
2.2.3 LDL Kolesterol	11
2.2.4 HDL Kolesterol.....	12
2.2.5 Trigliserida	13
2.2.6 Total Kolesterol.....	13
2.2.7 Metabolisme Lipid pada Diabetes Melitus	13
2.3 Penyakit Jantung Koroner	14
2.3.1 Definisi.....	14
2.3.2 Manifestasi Klinis	15
2.3.3 Patogenesis.....	20
2.3.4 Faktor Risiko	21
2.3.5 Diagnosis.....	25
2.3.6 Pemeriksaan Laboratorium	25
2.4 Hubungan Variabel Dependen dan Variabel Independen	26
BAB 3 KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEPTUAL	29
3.1 Kerangka Teori	29
3.2 Kerangka Konsep.....	30

3.3	Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	30
3.3.1	Variabel Independen	30
3.3.2	Variabel Dependen.....	31
3.4	Hipotesis	31
3.4.1	Hipotesis Nol (H0)	31
3.4.2	Hipotesis Alternatif (H1).....	31
BAB 4	METODE PENELITIAN.....	32
4.1	Desain Penelitian	32
4.2	Lokasi dan Waktu Penelitian.....	32
4.3	Populasi dan Sampel Penelitian:.....	32
4.3.1	Populasi Target.....	32
4.3.2	Populasi Terjangkau.....	32
4.3.3	Sampel.....	32
4.3.4	Teknik Pengambilan Sampel.....	33
4.3.5	Jumlah Sampel	33
4.4	Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi.....	34
4.4.1	Kriteria Inklusi	34
4.4.2	Kriteria Eksklusi.....	34
4.5	Jenis Data dan Instrumen Penelitian	34
4.5.1	Jenis Data	34
4.5.2	Instrumen Penelitian.....	35
4.6	Manajemen Penelitian	35
4.6.1	Pengumpulan Data	35
4.6.2	Pengolahan dan Analisis Data.....	35
4.7	Etika Penelitian	35
4.8	Alur Pelaksanaan Penelitian	36
4.9	Anggaran Biaya Penelitian.....	36
4.10	Jadwal Penelitian	37
BAB 5	HASIL DAN PEMBAHASAN.....	38
5.1	Hasil Penelitian.....	38
5.2	Pembahasan	41
BAB 6	KESIMPULAN DAN SARAN	46
6.1	Kesimpulan	46
6.2	Saran.....	46
DAFTAR PUSTAKA		47
LAMPIRAN.....		53

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus merupakan penyakit gangguan metabolik menahun oleh karena pankreas tidak cukup memproduksi insulin atau tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang diproduksi dengan efektif sehingga terjadi peningkatan konsentrasi glukosa di dalam darah.¹

Diabetes melitus hingga saat ini merupakan salah satu ancaman kesehatan global. Berbagai hasil penelitian epidemiologi menunjukkan adanya kecenderungan peningkatan angka insidensi dan prevalensi DM Tipe 2 di berbagai penjuru dunia. Organisasi *World Health Organisation* memprediksi adanya peningkatan jumlah pasien DM Tipe 2 yang besar pada tahun-tahun mendatang. Badan Kesehatan Dunia (WHO) memprediksi kenaikan jumlah pasien DM Tipe 2 di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 naik menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. Prediksi dari *International Diabetes Federation* (IDF) juga mengatakan bahwa pada tahun 2019 – 2030 terlihat kenaikan jumlah pasien DM dari 10,7 juta menjadi 13,7 juta pada tahun 2030.²

Organisasi *International Diabetes Federation* (IDF) memperkirakan paling sedikit terdapat 463 juta orang pada usia 20-79 tahun di dunia menderita diabetes tahun 2019 atau setara dengan angka prevalensi 9,3% dari total seluruh penduduk pada usia yang sama. Berdasarkan dari jenis kelamin, IDF memperkirakan prevalensi diabetes di tahun 2019 yaitu 9% pada perempuan dan 9,65% pada laki-laki. Prevalensi diabetes diperkirakan akan meningkat seiring penambahan umur penduduk menjadi 19,9% atau 111,2 juta orang pada umur 65-79 tahun. Angka tersebut diprediksi terus meningkat hingga mencapai 578 juta ditahun 2030 dan 700 juta ditahun 2045.³

Prevalensi diabetes melitus di Sulawesi Selatan adalah 1,6 persen. Diabetes Melitus yang didiagnosis dokter atau yang dilihat berdasarkan gejala sebesar 3,4 persen. Berdasarkan data Surveilans Penyakit Tidak Menular Bidang P2PL Dinas Kesehatan Provinsi Sulawesi Selatan tahun 2017

ditemukan 27.470 kasus baru diabetes melitus, 66.780 kasus lama dengan 747 kematian.⁴

Komplikasi yang terjadi oleh karena penyakit DM dapat berupa gangguan pada pembuluh darah baik makrovaskular maupun mikrovaskular, serta gangguan pada sistem saraf atau neuropati.² Beberapa penelitian sebelumnya mengatakan bahwa seseorang yang menderita penyakit diabetes melitus memiliki risiko penyakit kardiovaskular yang lebih tinggi daripada seseorang yang tidak menderita diabetes. Studi framingham menjelaskan bahwa penderita diabetes melitus mengalami kerusakan pembuluh darah, sehingga satu dari dua penderita diabetes melitus berisiko terkena serangan jantung.⁵ Penyebab mortalitas dan morbiditas utama pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2 adalah Penyakit Jantung Koroner (PJK). Penyakit jantung koroner terjadi oleh karena adanya penyempitan atau penyumbatan di dinding nadi koroner karena endapan lemak dan kolesterol sehingga mengganggu aliran suplai darah ke jantung.⁶

Freskens dan Kromhout menjelaskan peningkatan prevalensi PJK pada penderita DM disebabkan karena adanya perubahan pada profil lipid berupa kenaikan LDL, penurunan HDL serta peningkatan trigliserida. Pembentukan ateroma lebih awal terjadi sehingga timbul aterosklerosis koroner yang berjalan secara progresif pada usia yang lebih muda dan cenderung mengenai arteri besar serta sedang.⁷

Data dari *Global Burden of Cardiovascular Disease* menyatakan terdapat 271 juta kejadian penyakit kardiovaskular pada tahun 1990 dan meningkat hampir dua kali lipat hingga 523 juta kejadian di tahun 2019.⁸ Menurut *World Health Organisation* tahun 2017, penyakit yang menyebabkan kematian nomor 1 di dunia yaitu penyakit kardiovaskular. Penyakit jantung koroner merupakan salah satu penyakit kardiovaskular yang menyebabkan kematian tertinggi yakni terdapat lebih dari 7,4 juta kematian.⁹

Data dari Kementerian Kesehatan Republik Indonesia tahun 2018, angka kejadian jantung koroner di Indonesia diperkirakan 15 dari 1000 penduduk Indonesia yang menderita penyakit jantung koroner, adapun

penyakit jantung koroner menyebabkan kematian kurang lebih sekitar 510.840 orang. Kemudian pada tahun 2013, prevalensi penyakit jantung koroner berdasarkan diagnosis dokter di Indonesia sebesar 0,5% dan berdasarkan diagnosis gejala yang terlihat sebesar 1,5%. Pada tahun 2018, prevalensi penyakit jantung meningkat dari 0,5% di tahun 2013 menjadi 1,5% berdasarkan diagnosis dari dokter. Dimana prevalensi penyakit jantung di Provinsi Sulawesi Selatan adalah 1,46%.¹⁰

Menurut *American Diabetes Association* (ADA) pada tahun 2012, terdapat 65% pasien diabetes melitus tipe 2 yang meninggal oleh karena penyakit jantung koroner di seluruh dunia. Sementara itu di Indonesia, penyakit jantung koroner 4-5 kali lebih besar menjadi penyebab kematian pada pasien diabetes melitus dibandingkan dengan pasien bukan diabetes melitus. Angka kejadiannya berkisar antara 45-70% pada pasien diabetes melitus, dan 8-30% pada pasien bukan dengan diabetes melitus.¹¹

Dislipidemia diyakini sebagai faktor risiko mayor yang dapat dimodifikasi pada perkembangan dan perubahan secara progresif atas kejadian PJK. Kolesterol ditranspor di dalam darah dengan bentuk lipoprotein. Dislipidemia yang biasa terjadi pada resistensi insulin dan DM Tipe 2 disebabkan oleh karena gangguan metabolisme lipoprotein yang disebut lipid triad meliputi peningkatan konsentrasi VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*) atau trigliserida, terbentuknya *small dense* LDL (*Low Density Lipoprotein*) yang lebih bersifat aterogenik dan penurunan konsentrasi kolesterol HDL (*High Density Lipoprotein*).¹²

Penurunan kadar HDL berpengaruh terhadap gangguan sistem tubuh dimana HDL berperan penting dalam transpor balik kolesterol yaitu proses dimana kelebihan kolesterol di dalam jaringan perifer akan dikembalikan ke hati untuk diekskresikan.¹³ Sehingga penurunan kadar HDL akan mengakibatkan penimbunan kolesterol di dalam dinding pembuluh darah, menyebabkan terjadinya penyakit jantung koroner (PJK).¹⁴

Penelitian yang dilakukan oleh Widya didapatkan kenaikan secara signifikan trigliserida, LDL dan penurunan HDL terdapat pada semua pasien dengan diabetes melitus tipe 2 pada orang dewasa.¹⁵

Perbedaan penelitian ini dengan penelitian sebelumnya adalah pada penelitian ini yang diteliti adalah hubungan kadar HDL penderita diabetes melitus tipe 2 dengan kejadian penyakit jantung koroner pada populasi penderita diabetes melitus tipe 2 di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo sedangkan pada penelitian sebelumnya melihat hubungan kadar glukosa darah dengan kadar HDL pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2. Penelitian ini dilakukan berdasarkan latar belakang di atas, yang menunjukkan banyaknya kasus penyakit jantung koroner dan diabetes melitus di Indonesia salah satunya di Makassar yang terus meningkat setiap tahunnya. HDL merupakan salah satu faktor yang sangat berperan atas terjadinya PJK pada DM, maka peneliti ingin meneliti hubungan kadar HDL pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan kejadian penyakit jantung koroner melalui perbedaan kadar HDL pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2 dengan penyakit jantung koroner dan tanpa penyakit jantung koroner.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan kadar HDL pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan penyakit jantung koroner dan tanpa penyakit jantung koroner ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara kadar *High Density Lipoprotein* (HDL) pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan kejadian penyakit jantung koroner.

1.3.2 Tujuan Khusus

Mengetahui perbedaan kadar HDL pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan penyakit jantung koroner dan tanpa penyakit jantung koroner di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Klinis

- a. Memberikan informasi yang bermanfaat untuk masyarakat dan penderita dengan mengenal diabetes melitus dan penyakit jantung koroner.
- b. Menambah manfaat bagi klinisi dalam upaya pencegahan dini terjadinya komplikasi penyakit jantung koroner pada penderita diabetes melitus.
- c. Sebagai salah satu pertimbangan klinis terutama dalam hal mendiagnosis penyakit jantung koroner pada pasien dengan diabetes melitus.
- d. Memberikan informasi yang dapat digunakan sebagai dasar bagi penelitian selanjutnya.
- e. Meningkatkan pengetahuan bagi peneliti mengenai hubungan kadar HDL pada penderita diabetes melitus tipe 2 dengan kejadian penyakit jantung koroner serta menambah pengetahuan metodologi penelitian dan aplikasinya di lapangan.

1.4.2 Manfaat Akademis

Memberikan bukti nyata mengenai adanya hubungan kadar HDL pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan angka kejadian penyakit jantung koroner dan tanpa penyakit jantung koroner.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

2.1.1 Definisi

Diabetes melitus adalah penyakit kronis yang terjadi saat pankreas tidak menghasilkan cukup insulin atau ketika tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang diproduksi dengan efektif. Insulin adalah hormon yang mengatur glukosa darah. Hiperglikemia, juga disebut peningkatan glukosa darah atau gula darah, merupakan efek umum dari diabetes yang tidak dapat dikontrol dan seiring waktu menyebabkan kerusakan yang serius pada banyak sistem tubuh, terutama saraf dan pembuluh darah.¹⁶

2.1.2 Faktor Risiko

Menurut Kemenkes tahun 2013³, faktor risiko diabetes dibagi menjadi :

- a. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi
 - 1) Riwayat keluarga DM
 - 2) Usia
 - 3) Riwayat melahirkan bayi dengan berat lahir > 4000 gram atau pernah menderita DM saat hamil (DM Gestasional)
- b. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi
 - 1) Obesitas ($IMT > 23 \text{ kg/m}^2$)
 - 2) Aktivitas fisik yang kurang
 - 3) Hipertensi ($TD > 140/90 \text{ mmHg}$)
 - 4) Konsumsi alkohol
 - 5) Stress
 - 6) Kebiasaan merokok

2.1.3 Manifestasi Klinis

Berdasarkan gejala diabetes melitus dibagi menjadi 2, yaitu gejala utama dan gejala tambahan.¹⁷ Diantaranya adalah sebagai berikut :

1. Gejala Utama
 - a. Intensitas buang air kecil yang sering
 - b. Mudah merasa lapar
 - c. Mudah merasa haus
2. Gejala Tambahan :
 - a. Berat badan turun dengan cepat tanpa ada penyebab yang jelas
 - b. Kesemutan
 - c. Gatal di daerah kemaluan pada wanita
 - d. Keputihan pada wanita
 - e. Adanya luka yang sulit sembuh
 - f. Impotensi pada pria
 - g. Adanya bisul yang hilang timbul
 - h. Penglihatan yang kabur
 - i. Mudah lelah
 - j. Mudah mengantuk

2.1.4 Klasifikasi

Menurut *American Diabetes Associated* (ADA) tahun 2015¹⁸, bahwa klasifikasi DM dikelompokkan sebagai berikut :

1. Diabetes Melitus Tipe 1

Diabetes melitus tipe 1 disebabkan oleh kerusakan sel beta pankreas, sehingga menyebabkan defisiensi insulin. Diabetes melitus tipe 1 tergantung insulin (*Insulin Dependent Diabetes Mellitus*), dengan ciri hilangnya sel beta yang menghasilkan insulin pada pulau-pulau langerhans pankreas sehingga terjadi kekurangan insulin pada tubuh. Diabetes tipe ini dapat diderita oleh anak-anak maupun pada orang dewasa.

Hingga saat ini, diabetes melitus tipe 1 tidak dapat dihindari. Diet dan olahraga tidak dapat menyembuhkan ataupun mencegahnya. Umumnya penderita diabetes melitus tipe 1 memiliki kesehatan dan berat badan yang baik saat penyakit ini mulai dideritanya. Selain itu, respons tubuh maupun sensitivitas terhadap insulin biasanya normal pada penderita diabetes ini, terutama pada tahap awal.

Penyebab terbanyak dari kehilangan sel beta pada diabetes tipe ini adalah kesalahan reaksi autoimunitas yang kemudian menyebabkan hancurnya sel beta pankreas. Adanya infeksi pada tubuh memicu reaksi autoimunitas.

Hingga saat ini, diabetes melitus tipe 1 hanya dapat diobati dengan menggunakan insulin, dan dengan pengawasan yang teliti terhadap tingkat glukosa darah melalui alat monitor pengujian darah. Pengobatan dasar diabetes melitus tipe 1, bahkan pada tahap paling awal sekalipun, adalah dengan penggantian insulin. Tanpa insulin, ketosis dan *diabetic ketoacidosis* bisa menyebabkan koma bahkan bisa mengakibatkan kematian.

2. Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes melitus tipe 2 atau diabetes melitus tidak tergantung insulin (*Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus*) disebabkan oleh karena gangguan sekresi insulin yang menyebabkan resistensi insulin.

Tahap awal ketidaknormalan yang paling utama yaitu berkurangnya sensitivitas terhadap insulin, ditandai dengan meningkatnya kadar insulin di dalam darah. Pada tahap ini, hiperglikemia dapat diatasi dengan berbagai cara dan dengan mengonsumsi obat anti diabetes dapat meningkatkan sensitivitas terhadap insulin atau mengurangi produksi glukosa dari hepar, namun semakin berat penyakit, sekresi insulin pun

semakin berkurang, sehingga terapi dengan insulin kadang dibutuhkan. Adapun beberapa teori yang menyatakan penyebab dan mekanisme terjadinya resistensi ini, namun obesitas sentral disebut sebagai faktor predisposisi terjadinya resistensi terhadap insulin, mungkin dengan adanya kaitan pengeluaran dari adipokines (suatu kelompok hormon) yang merusak toleransi glukosa. Obesitas sentral utamanya aktif secara hormonal. Kegemukan ditemukan kira-kira 90% dari pasien di seluruh dunia dan dikembangkan dengan diagnosa melalui 2 jenis kencing manis.

Pengobatan awal diabetes melitus tipe 2 adalah dengan meningkatkan aktivitas fisik tubuh, menjaga asupan makanan dan menurunkan berat badan yang berlebih.

3. Diabetes Melitus Gestasional

Gestational Diabetes Mellitus (GDM) secara umum didiagnosa pada tri semester kedua atau ketiga kehamilan. Diabetes melitus gestasional merupakan kombinasi dari kemampuan reaksi dan pengeluaran hormon insulin yang tidak cukup.¹⁹

2.1.5 Diagnosis Diabetes Melitus³

Beberapa cara untuk mendiagnosis diabetes melitus, yaitu :

1) Tes HbA1c

Tes HbA1c yakni metode pengukuran glukosa darah rata-rata selama dua hingga tiga bulan terakhir. Keuntungan dari diagnosis dengan cara ini yaitu tidak diperlukan untuk berpuasa atau minum apa pun. Diagnosis positif DM apabila hasil pemeriksaan $HbA1c \geq 6,5\%$.

2) Gula Darah Puasa

Pemeriksaan gula darah puasa atau glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dl. Puasa merupakan kondisi tidak ada asupan kalori selama minimal 8 jam.

3) Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO)

Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dl 2 jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan diberikan beban glukosa 75 gram.

4) Tes Gula Darah Sewaktu

Pemeriksaan gula darah sewaktu atau glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dl dengan keluhan klasik DM.

Hasil pemeriksaan yang tidak memenuhi kriteria normal maupun kriteria dari diabetes melitus maka digolongkan ke dalam kelompok prediabetes yang terdiri dari Toleransi Glukosa Terganggu (TGT) dan Glukosa Darah Puasa Terganggu (GDPT). GDPT terjadi ketika hasil pemeriksaan glukosa plasma puasa di antara 100-125 mg/dl dan pemeriksaan TTGO glukosa plasma 2 jam < 140 mg/dl. TGT terpenuhi apabila hasil pemeriksaan glukosa plasma 2 jam setelah TTGO antara 140-199 mg/dl dan glukosa plasma puasa < 100 mg/dl.³

2.2 Kolesterol

2.2.1 Definisi

Kolesterol adalah lipid amfipatik dan komponen struktural esensial pada membran dan lapisan luar dari lipoprotein plasma. Senyawa ini disintesis di banyak jaringan dari asetil-KoA dan merupakan prekursor seluruh steroid lain di tubuh, serta termasuk kortikosteroid, hormon seks, asam empedu, dan vitamin D.²⁰ Kolesterol berjalan melalui darah pada protein yaitu “lipoprotein”. Dua jenis lipoprotein yang membawa kolesterol

berjalan ke seluruh tubuh adalah *Low Density Lipoprotein* (LDL) dan *High Density Lipoprotein* (HDL).²¹

2.2.2 Kadar Kolesterol

Kadar kolesterol berikut ialah berdasarkan *National Cholesterol Education Program* (NCEP) – *Adult Treatment Panel* (ATP III) *Guidline* 2004.²²

Tabel 1. Klasifikasi kadar lipoprotein (mg/dl) yang berkaitan dengan risiko penyakit jantung koroner.²³

Kolesterol Total	
< 200	Yang diinginkan
200-239	Ambang batas tinggi
≥ 240	Risiko tinggi
LDL	
< 100	Optimal
100-129	Mendekati optimal
130-159	Ambang batas tinggi
160-189	Tinggi
≥ 190	Risiko sangat tinggi
HDL	
< 40	Angka HDL rendah
> 60	Angka HDL tinggi
Trigliserid	
< 150	Normal
150-199	Ambang batas tinggi
200-499	Risiko tinggi
≥ 500	Risiko sangat tinggi

2.2.3 LDL Kolesterol

LDL atau umumnya disebut kolesterol jahat dikarenakan peningkatan kadar LDL menyebabkan tingginya risiko terkena

penyakit.²⁴ LDL merupakan sumber utama kolesterol yang terikat bersama Apo-B. Fungsi utamanya ialah meneruskan atau mengeluarkan kolesterol ke jaringan ekstrahepatik yang memiliki afinitas spesifik yang tinggi. Yang dikenal sebagai reseptor LDL. Melalui reseptor inilah kebutuhan kolesterol tubuh menjadi terpenuhi dan merupakan faktor penghambat sintesis kolesterol di dalam sel-sel tersebut. Kolesterol yang terdapat dalam LDL dikenal sebagai kolesterol beta.²⁵ Lipid dapat menyumbat pembuluh darah. Pembuluh darah yang tersumbat menjadi akibat dari serangan jantung atau stroke.¹⁸ LDL menyimpan kolesterol pada dinding arteri sehingga dapat menyebabkan struktur pembuluh darah menjadi tebal dan keras yang disebut dengan *plaque* kolesterol.²⁴ Umumnya LDL berfungsi untuk menyimpan kolesterol di dalam jaringan termasuk arteri. Kadar normal LDL kolesterol adalah kurang dari 100mg/dl.²⁶ Pada pasien diabetes dan obesitas umumnya terjadi peningkatan dari kadar LDL.

2.2.4 HDL Kolesterol

HDL kolesterol dikenal juga dengan kolesterol baik oleh karena partikel yang menyusunnya dapat mencegah aterosklerosis dengan cara mengeluarkan kolesterol pada dinding arteri dan menyimpan kembali ke dalam hati.²⁴ HDL kolesterol yang terikat disebut kolesterol alfa. Adapun beberapa fungsi kolesterol alfa yakni sebagai sumber apoprotein untuk metabolisme VLDL *remnant* dan kilomikron *remnant*, juga sebagai sumber bahan dalam pembentukan prostasiklin (anti-trombus), meningkatkan sintesa reseptor LDL, mengangkut kelebihan kolesterol dari jaringan ekstrahepatik, kemudian setelah interaksi dengan LCAT akan melepaskan kolesterol ke VLDL *remnant* dan hepar yang selanjutnya diekskresikan ke usus melewati empedu.²⁵ Kolesterol HDL juga membantu transpor simpanan kolesterol dari pembuluh darah dan melindungi pembuluh darah dari penyumbatan. Kadar normal HDL

kolesterol yakni lebih dari 40mg/dl untuk laki-laki dan lebih dari 50mg/dl untuk perempuan.¹⁸ Pada pasien diabetes dan obesitas umumnya terjadi penurunan kadar HDL.²⁷

2.2.5 Triglicerida

Triglicerida merupakan lemak terbanyak di dalam tubuh dan juga sebagai sumber energi terbesar. Triglicerida didapatkan dari makanan dan juga disintesis oleh tubuh. Triglicerida cenderung meningkat pada orang tua, dan pada orang yang kelebihan berat badan atau keduanya.²⁸ Pada pasien diabetes dan obesitas biasanya terjadi peningkatan kadar triglicerida.²⁷ Kadar triglicerida yang normal yaitu kurang dari 150 mg/dl.²⁶

2.2.6 Total Kolesterol

Total kolesterol adalah gabungan dari LDL (*low density*) kolesterol, HDL (*high density*) kolesterol, VLDL (*very low density*) kolesterol dan IDL (*intermediate density*) kolesterol.²⁴ Kadar normal total kolesterol adalah kurang dari 200mg/dl.²⁹

2.2.7 Metabolisme Lipid pada Diabetes Melitus

Dislipidemia sering dijumpai pada pengidap diabetes melitus. Dislipidemia adalah kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan maupun penurunan fraksi lipid dalam plasma. Kelainan fraksi lipid yang paling utama adalah kenaikan kadar kolesterol total, kolesterol LDL, kenaikan kadar triglicerida serta penurunan kadar HDL. Dalam proses terjadinya aterosklerosis semuanya mempunyai peran yang penting dan sangat erat kaitannya satu dengan yang lain, sehingga tidak mungkin dibicarakan sendiri-sendiri. Ketiga-tiganya sekaligus dikenal sebagai *Triad Lipid*. Faktor yang bertanggung jawab atas penumpukan lipid pada dinding pembuluh darah antara lain karena :

2. Adanya defek pada fungsi reseptor LDL di membran sel
3. Gangguan transpor lipoprotein transeluler (endositototik)

4. Gangguan degradasi oleh lisosom lipoprotein

5. Perubahan permeabilitas endotel.³⁰

Insulin berperan penting dalam metabolisme lemak dan karbohidrat di jaringan hepar dan lemak. Di dalam lemak, insulin memacu sintesis asam lemak dan trigliserid, dan menghambat lipolisis. Di jaringan hepar, insulin meningkatkan sintesis asam lemak, memacu sekresi VLDL, dan memacu enzim HMG-KoA reduktase. Dengan demikian jika terjadi kelainan (penurunan) sekresi dan efek insulin (resistensi insulin) maka akan diikuti dengan metabolisme lemak dan karbohidrat. Kelainan yang terjadi tergantung pada tipe diabetesnya, derajat defisiensi insulin yang ada, dan kontrol diabetesnya. Ciri khas diabetes melitus tipe 2 adalah *hyperinsulinemia* dan resistensi insulin. Kadar insulin plasma ditingkat jaringan perifer (hepar, lemak, dan otot) relatif kurang. Akibatnya kadar glukosa darah meningkat (hiperglikemia), *hyperinsulinemia* dan peningkatan kadar lemak darah.³¹

2.3 Penyakit Jantung Koroner

2.3.1 Definisi

Penyakit jantung koroner (PJK) adalah penyakit jantung dan pembuluh darah yang disebabkan karena penyempitan arteri koroner. Penyempitan pembuluh darah terjadi karena proses aterosklerosis atau spasme atau kombinasi keduanya. Aterosklerosis yang terjadi karena timbunan kolesterol dan jaringan ikat pada dinding pembuluh darah secara perlahan-lahan.³² Hal ini sering ditandai dengan keluhan nyeri pada dada. Pada saat jantung harus bekerja lebih keras terjadi ketidakseimbangan antara kebutuhan dan asupan oksigen, hal inilah yang menyebabkan nyeri dada. Kalau pembuluh darah tersumbat total, pemasokan darah ke jantung akan terhenti dan kejadian inilah yang disebut dengan serangan jantung.³³

2.3.2 Manifestasi Klinis

1. Angina Pektoris

Angina pektoris adalah rasa nyeri yang timbul karena iskemik miokardium. Lokasi biasanya di dada, substernal atau sedikit ke kirinya, dengan penjaran ke leher, rahang, bahu kiri sampai dengan lengan dan jari-jari bagian ulnar, punggung atau pundak kiri. Kualitas nyeri biasanya, nyeri tumpul seperti tertindih atau berat di dada, rasa desakan yang kuat dari dalam atau dada mau pecah dan biasanya pada keadaan berat disertai keringat dingin dan sesak nafas serta perasaan takut mati. Kuantitas nyeri yang pertama sekali timbul biasanya agak nyata beberapa menit sampai 20 menit. Bila lebih dari 20 menit dan berat maka harus dipertimbangkan sebagai angina tak stabil sehingga dimasukkan dalam sindrom koroner akut yang memerlukan penanganan khusus.³⁴

a) Angina pektoris tak stabil adalah apabila keadaan plak atheroma pada arteri koronaria menjadi tidak stabil, misalnya mengalami perdarahan, ruptur atau terjadi fissur, sehingga terbentuk thrombus didaerah plak yang menghambat aliran darah koroner dan terjadi serangan AP (angina pektoris). Serangan AP jenis ini datangnya tidak tentu, dapat terjadi pada waktu penderita sedang melakukan kegiatan fisik atau dalam keadaan istirahat, gejalanya bervariasi tergantung bentuk besar kecil dan keadaan thrombus.³⁵ Beberapa kriteria yang dapat dipakai untuk mendiagnosis AP :

1. Timbul saat istirahat (atau dengan aktivitas minimal) biasanya berakhir setelah lebih dari 20 menit (jika tidak diberikan nitroglicerine).

2. Lebih berat dan digambarkan sebagai nyeri yang nyata dan merupakan onset baru (dalam 1 bulan).
 3. Timbul dengan pola crescendo (bertambah berat, bertambah lama atau lebih sering dari sebelumnya). Pasien dengan ketidaknyamanan iskemik dapat datang dengan atau tanpa elevasi segmen ST pada EKG.³⁶
- b) Angina pectoris stabil adalah apabila plak ateroma yang berada di arteri koronaria stabil, maka serangan AP selalu timbul pada kondisi yang sama yaitu pada waktu terjadi peningkatan beban jantung. Dengan demikian diagnosis AP stabil dapat ditegakkan apabila dalam anamnesis didapati bahwa serangan AP timbul setiap kali pada waktu melakukan aktivitas fisik, menghilang lagi bila istirahat atau dengan pemberian nitrat, lama serangan tidak lebih dari 5 menit, tidak disertai keluhan sistemik (seperti muntah dan keringat dingin), gejala AP sudah dialami lebih dari 1 bulan dan beratnya tidak berubah di dalam beberapa tahun terakhir.³⁵

2. Infark Miokard Akut

Infark miokard (IMA) adalah kerusakan jaringan miokard akibat iskemia hebat yang terjadi secara tiba-tiba. Kejadian ini berhubungan erat dengan adanya penyempitan arteri koronaria oleh plak ateroma dan trombus yang terbentuk akibat rupturnya plak ateroma. Secara anatomi arteri koronaria dibagi menjadi cabang epikardial yang memperdarahi epikardial dan bagian luar miokard, dan cabang profunda yang memperdarahi endokard dan miokard bagian dalam.³⁷

Apabila arteri koronaria yang utama tersumbat, maka akan terjadi infark miokard transmural yang mana kerusakan

jaringannya mengenai seluruh dinding miokard. Pada EKG tampak gelombang Q-patologi yang disebut Q-wave *myocardial infarction*.

Secara klinis, untuk mendiagnosis infark miokard diperlukan 2 (dua) dari 3 (tiga) kriteria sebagai berikut :

1. Terdapat riwayat klinis : perasaan tertekan dan nyeri pada dada (ulu hati), selama 30 menit atau lebih.
2. Perubahan gambaran EKG : segmen ST elevasi lebih dari 0,2 mV paling sedikit 2 (dua) *precordial leads*, depresi segmen ST lebih besar dari 0,1 mV paling sedikit 2 (dua) *leads*, ketidaknormalan gelombang atau inversi gelombang T paling sedikit 2 (dua) *leads*. Peningkatan konsentrasi serum kreatinin kinase 2 (dua) kali lebih besar dari nilai normal pada pemeriksaan laboratorium (Kinjo, 2003). Penyumbatan pembuluh darah koroner terjadi akibat adanya proses aterosklerosis, yang diawali dengan penimbunan lemak pada lapisan-lapisan pembuluh darah tersebut. Proses aterosklerosis sebenarnya sudah dimulai terjadi sejak masa kanak-kanak, tetapi baru manifestasi pada usia dewasa, usia pertengahan atau usia lanjut. Selain proses aterosklerosis ada juga proses lain, yakni spasme (penyempitan) pembuluh darah koroner tanpa adanya kelainan anatomis, yang secara tersendiri atau bersama-sama memberikan gejala iskemia.³⁸ Pemeriksaan yang paling terpercaya untuk mengetahui penyumbatan arteri koronaria adalah angiografi koroner, juga disebut kateterisasi jantung. Bila ditemukan penyempitan yang bermakna maka ada beberapa pilihan penyelesaian, yakni melebarkannya dengan balon atau bedah pintas.³⁸ Infark Miokard Akut dibagi ke dalam 2 tipe mayor berdasarkan area zona nekrosis (patologis) :

- 1) Infark transmural yang melibatkan nekrosis miokard pada dinding ventrikular dan hampir seluruh ketebalan dinding ventrikel. Hampir semua infark transmural melibatkan ventrikel sinistra dan atau septum antarventrikular
- 2) Infark subendokardial (nontransmural) atau terbatas di sepertiga dalam dimana nekrosis melibatkan subendokardium dan/ miokardium intramural.³⁹ Zona nekrosis di regio subendokardium dapat meluas ke arah eksternal sehingga mengenai daerah mid dan sub-epikardium miokardium.⁴⁰

a. Infark Miokard tanpa ST Elevasi (NSTEMI).

APTS dan NSTEMI pada dasarnya memiliki kemiripan patofisiologis yaitu dipicu oleh penurunan suplai oksigen dan atau peningkatan kebutuhan oksigen miokard yang sering diperberat oleh adanya obstruksi koroner. Perbedaan keduanya adalah apakah iskemia yang timbul cukup berat sehingga dapat menimbulkan kerusakan pada miokardium dengan munculnya petanda *injury* miokardium.⁴¹ Sebagian besar NSTEMI berkembang menjadi infark gelombang non-Q. Infark tanpa gelombang Q umumnya disebabkan oleh oklusi inkomplit atau lisis trombus spontan dan seringkali menandakan bahwa kondisi miokardium cukup berbahaya dikaitkan dengan insidensi infark dan iskemia berulang.⁴²

Angina pektoris tidak stabil (*Unstabil Angina* / UA) dan infark miokard akut tanpa ST Elevasi (*Non ST Elevation Myocardial Infarction* / NSTEMI) diketahui merupakan suatu kesinambungan dengan kemiripan patofisiologi dan gambaran klinis sehingga pada prinsipnya pelaksanaan keduanya tidak berbeda. Diagnosis NSTEMI ditegakkan jika

pasien dengan manifestasi klinis angina tak stabil menunjukkan bukti adanya nekrosis miokard berupa peningkatan biomarker jantung.⁴³ Sebagian besar pasien dengan NSTEMI dapat berkembang menjadi infark miokard non-Q dan sebagian kecil menjadi infark miokard gelombang Q. Jika obstruksi trombus tidak total, oklusi bersifat sementara atau ditemukan banyak kolateral, biasanya tidak ditemukan elevasi segmen ST yaitu pasien tersebut biasanya dapat mengalami APTS atau NSTEMI.³⁹

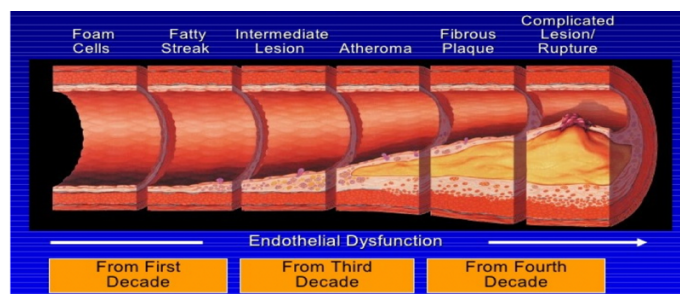
b. Infark Miokard dengan ST Elevasi (STEMI)

STEMI menunjukkan bentuk yang paling mematikan dari SKA yaitu sebagian besar kasus terjadi jika aliran darah koroner menurun secara mendadak atau bahkan terhenti secara total akibat oklusi trombus yang komplik pada area plak aterosklerosis koroner. STEMI terjadi jika trombus arteri koroner terjadi secara cepat pada lokasi *injury* vaskular yang dipercepat oleh faktor seperti merokok, hipertensi dan akumulasi lipid (Antman Braunwald, 2008). Pada STEMI sering terdapat "*red*" (*platelet rich*) *thrombi* melalui gambaran patologis.⁴⁴ Berkembangnya gelombang Q baru pada sebagian besar STEMI akibat keadaan nekrosis melibatkan hampir sepenuhnya ketebalan dinding ventrikel oleh oklusi koroner yang terjadi. Keadaan tersebut dikenal sebagai infark transmural.³⁹ Hal ini terjadi akibat perfusi miokard terhenti secara tiba-tiba yang berlangsung lebih dari satu jam oleh trombus yang persisten sehingga menyebabkan nekrosis miokard transmural. Berkembangnya gelombang Q dapat terjadi kira-kira 8 sampai 12 jam dari munculnya onset gejala khas infark, sehingga trombolisis spontan, resolusi vasokonstriksi, dan kolateral memegang peranan penting dalam mencegah berkembangnya gelombang Q infark miokard.⁴⁵

Pada pemeriksaan EKG diagnosis STEMI yaitu ditemukan perubahan elevasi segmen ST $\geq 0,2$ mV, minimal pada 2 sandapan prekordial (*lead* dada) yang berdampingan atau $\geq 0,1$ mV pada 2 sandapan ekstremitas. Elevasi segmen ST pada *lead* inferior, anterior atau *high* lateral terlihat adanya infark sesuai area miokardium. Onset baru *left bundle branch block* (LBBB), dalam penentuan nyeri dada dapat dianggap sebagai diagnosis STEMI.⁴⁶

2.3.3 Patogenesis

PJK atau penyakit jantung iskemik (IHD) adalah penyakit jantung akibat ketidakseimbangan antara kebutuhan dan suplai oksigen menyebabkan iskemia pada miokardium.⁴⁷ Penyebab utama iskemia pada PJK adalah aliran darah yang tidak memadai akibat penyempitan arteri koroner sebagai komplikasi adanya aterosklerosis.⁷ Penyempitan lumen pembuluh darah stenosis dapat mengenai satu atau lebih cabang utama koroner sehingga menentukan derajat stenosis yang terjadi.⁴⁸ Dikenal berbagai teori tentang mekanisme terjadinya iskemi miokardium, pertama ditemukan adanya aterosklerosis sistemik selain di miokardium, pengendapan trombosit yang membentuk sumbatan trombosit, menyebabkan trombosis dan adanya spasme pada satu atau lebih arteri koroner.⁴⁹



Gambar 2.1. Mekanisme progresifitas aterosklerosis.⁵⁰

Aterosklerosis sistemik pada vaskular yang menyebabkan hilangnya elastisitas arteri dan ditandai dengan pembentukan bercak

jaringan ikat-lemak (ateroma) pada tunika intima vaskular ukuran sedang dan besar, terjadi penyempitan lumen arteri, bila ateroma pecah timbul trombosis yang dapat menyebabkan lumen tersumbat, aliran darah terganggu, terjadinya iskemia dan kematian jaringan di daerah aliran arteri khususnya pada organ yang miskin kolesterol seperti jantung, sehingga sering berakibat fatal dan dapat menyebabkan kematian.⁵¹ Agregasi trombosit membentuk mikro thrombus terjadi pada endotel sel yang rusak akibat trauma hemodinamika atau karena degradasi intrinsik pada bercak trombus. Proses ini menggeser keseimbangan antara prostasiklin derivat endotel sebagai anti agregasi trombosit dan vasodilator dengan tromboksan derivat trombosit yang bersifat pro agregasi trombosit dan vasokonstriktor. Faktor lokal lain dari endotel yang ikut berperan pada proses ini adalah kadar adenosin difosfat, serotonin, katekolamin, histamin dan faktor aktivasi trombosit.^(52; 53). Proses trombosis pada arteri bertujuan untuk menutup mikrolesi maupun makrolesi pada membrane sel-sel endotel, kemudian disusul oleh regenerasi sel kembali, bila berlangsung berlebihan akan terbentuk trombus yang besar sehingga menutup lumen pembuluh darah koroner yang sudah mengalami aterosklerosis, keadaan ini secara klinis dikenal sebagai sindroma koroner akut.⁵²

2.3.4 Faktor Risiko

Dahulu diduga bahwa PJK disebabkan oleh aterosklerosis akibat proses penuaan saja, belakangan ini diketahui terdapat beberapa faktor risiko yang memungkinkan seseorang menderita PJK lebih dini. Faktor-faktor risiko PJK ada yang dapat dimodifikasi dan ada yang tidak. Faktor risiko penting yang dapat dimodifikasi antara lain merokok, hiperkolesterolemia, hipertensi, diabetes melitus dan obesitas. Sedangkan faktor-faktor yang tidak dapat dimodifikasi adalah usia, jenis kelamin, dan genetik. Berikut ini adalah faktor risiko PJK secara umum :

1. Diabetes mellitus

Resistensi insulin menyebabkan disfungsi endotel penderita diabetes melitus yang kemudian menjadi penderita PJK. *Framingham study* menunjukkan bahwa secara umum DM merupakan faktor predisposisi yang kuat terhadap aterosklerosis dan PJK pada khususnya. Untuk semua kelompok umur tingkat morbiditas PJK pada penderita DM, 2 kali lebih tinggi pada laki-laki dan 3 kali untuk perempuan.⁵⁴

2. Hipertensi

Hipertensi merupakan salah satu faktor risiko utama untuk terjadinya PJK. Komplikasi yang terjadi pada hipertensi esensial biasanya akibat perubahan struktur arteri terutama terjadi pada kasus-kasus yang tidak diobati. Mula-mula akan terjadi hipertrofi dari tunika media diikuti dengan hialinisasi setempat dan penebalan fibrosis dari tunika intima dan akhirnya akan terjadi penyempitan pembuluh darah. Tempat yang paling berbahaya adalah bila mengenai miokardium, arteri sistemik, arteri koroner dan arteri serebral serta pembuluh darah ginjal. Komplikasi terhadap jantung akibat hipertensi yang paling sering terjadi adalah kegagalan ventrikel kiri, PJK seperti angina pektoris dan miokard infark dari beberapa penelitian didapatkan +50% penderita miokard infark menderita hipertensi dan 75% kegagalan ventrikel kiri penyebabnya adalah hipertensi.⁵⁴

3. Merokok

Pada saat ini merokok telah dimasukkan sebagai salah satu faktor risiko utama PJK disamping hipertensi dan hiperkolesterolemia. Orang yang merokok >20 batang perhari dapat mempengaruhi atau memperkuat efek dua faktor utama risiko lainnya. Penelitian Framingham mendapatkan kematian mendadak akibat PJK pada laki-laki perokok 10 kali lebih besar dari pada bukan perokok dan pada perempuan perokok 4.5 kali lebih besar dari pada

bukan perokok. Efek rokok adalah menyebabkan beban miokard bertambah karena rangsangan oleh katekolamin dan menurunnya konsumsi oksigen akibat inhalasi CO atau dengan perkataan lain dapat menyebabkan takikardi, vasokonstriksi pembuluh darah, merubah permeabilitas dinding pembuluh darah dan merubah 5-10 % Hb menjadi carboksi -Hb. Disamping itu dapat menurunkan HDL kolesterol tetapi mekanismenya belum jelas. Makin banyak jumlah rokok yang dihisap, kadar HDL kolesterol makin menurun. Perempuan yang merokok penurunan kadar HDL kolesterolnya lebih besar dibandingkan laki - laki perokok. Merokok juga dapat meningkatkan tipe IV abnormal pada diabetes disertai obesitas dan hipertensi, sehingga orang yang merokok cenderung lebih mudah terjadi proses aterosklerosis dari pada yang bukan perokok. Apabila berhenti merokok penurunan risiko PJK akan berkurang 50% pada akhir tahun pertama setelah berhenti merokok dan kembali seperti yang tidak merokok setelah berhenti merokok 10 tahun.⁵⁴

4. Kurang olahraga

Aktivitas fisik mempunyai dampak positif terhadap tekanan darah kolesterol serum dan memperbaiki toleransi glukosa. Aktivitas fisik pada tingkat sedang merupakan faktor pelindung terhadap kejadian PJK. Mortalitas PJK menurun dengan meningkatnya aktivitas fisik.⁵⁵ Dalam penelitian Harvard University Alunuri, pria tanpa riwayat *cardiovascular disease* (CVD) dinilai tingkat aktivitasnya dan diikuti selama 20 tahun. Terdapat penurunan sebesar 39% dalam morbiditas kardiovaskular dan penurunan 24% dalam mortalitas kardiovaskular pada subjek dengan penggunaan energi untuk olahraga lebih dari 2.000 kkal/minggu. Sebuah meta-analisis terbaru mengenai penggunaan latihan olahraga dalam populasi

ini aman, dan berhubungan dengan penurunan sebesar 35% dalam mortalitas.⁵⁴

5. Obesitas

Obesitas adalah kelebihan jumlah lemak tubuh > 19 % pada laki-laki dan > 21 % pada perempuan. Obesitas sering didapatkan bersama-sama dengan hipertensi, DM, dan hipertrigliseridemia. Obesitas juga dapat meningkatkan kadar kolesterol dan LDL kolesterol. Risiko PJK akan jelas meningkat bila berat badan mulai melebihi 20 % dari BB ideal penderita yang gemuk dengan kadar kolesterol yang tinggi dapat menurunkan kolesterolnya dengan mengurangi berat badan melalui diet ataupun menambah *exercise*.⁵⁶

6. Umur dan jenis kelamin

Penyakit aterosklerosis pada vaskular telah dimulai sejak usia muda yaitu alur lemak sudah mulai terbentuk pada usia 10-20 tahun dan selanjutnya terbentuk plak aterosklerosis pada usia 40-50 tahun. Penderita aterosklerosis lebih banyak laki-laki daripada perempuan. Hal ini dikarenakan adanya hormon estrogen yang mampu melindungi perempuan dari pembentukan aterosklerosis. Namun setelah menopause perbandingan wanita dengan laki-laki yang menderita PJK hampir sama. Hormon estrogen selain melindungi wanita dari PJK juga mengatur distribusi lemak badan melalui peningkatan aktivitas enzim Lipoprotein Lipase (LPL). Wanita memiliki kadar hepatic lipase lebih rendah separuh dari pria pada usia yang sama karena adanya efek inhibisi estrogen pada ekspresi enzim hepatic lipase. Pembentukan sampai dengan LDL terjadi saat aktivitas enzim hepatic lipase tinggi.⁵⁶

2.3.5 Diagnosis

Diagnosis ditegakkan dengan serangkaian pemeriksaan fisik, pemeriksaan elektrokardiografi (EKG) dan pemeriksaan laboratorium petanda jantung, serta kateterisasi jantung.⁴⁸ Secara klinis, untuk mendiagnosis penyakit jantung koroner diperlukan 2 dari 3 kriteria berikut:

1. Terdapat riwayat klinis : perasaan tertekan dan nyeri pada dada (ulu hati).
2. Perubahan gambaran EKG : segmen ST elevasi lebih dari 0,2 mV paling sedikit 2 *precordial leads*, depresi segmen ST lebih besar dari 0,1 mV paling sedikit 2 *leads*, ketidaknormalan gelombang Q atau *inverse* gelombang T paling sedikit dua *leads*
3. Peningkatan konsentrasi serum kreatinin kinase 2 kali lebih besar dari nilai normal pada pemeriksaan laboratorium.⁵⁷

2.3.6 Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium antara lain *Creatine Kinase* (CK), *Creatinin Kinase Myocard Band* (CKMB), *Lactat Dehydrogenase* (LDH), *Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase* (SGOT), *Cardiac Troponin T* (cTnT), *Cardiac Troponin I* (cTnI), myoglobin, *High Sensitivity C Reaktif Protein* (hsCRP), *N Terminal pro B type Natriuretic Peptide* (NT pro-BNP), *Brain Natriuretic Peptide* (BNP).⁵⁸ Pemeriksaan petanda disfungsi endotel yang juga dapat memprediksi kejadian penyakit arteri perifer saat ini adalah Nitric Oxide, ICAM-I, VCAM-I, Eselectin, LOX-1, ligan CD40 dan hs-CRP serta ADMA. Penggunaan petanda disfungsi endotel dan petanda inflamasi dapat memberi nilai prognostik yang lebih baik.⁵⁹

2.4 Hubungan Variabel Dependen dan Variabel Independen

Diabetes melitus berhubungan dengan perubahan fisik-pathologi pada sistem kardiovaskular. Diantaranya dapat berupa disfungsi endothelial dan gangguan pembuluh darah yang pada akhirnya meningkatkan risiko terjadinya *coronary artery diseases* (CAD). Kondisi ini dapat mengakibatkan terjadinya mikroangiopati, fibrosis otot jantung, dan ketidaknormalan metabolisme otot jantung.⁶⁰

Pada diabetes melitus tipe 2 (NIDDM), penyakit koroner dini dapat dideteksi pada studi populasi sejak dekade keempat, dan pada usia 55 tahun hingga sepertiga pasien meninggal karena komplikasi PJK, adanya mikroalbuminemia atau nefropati diabetik meningkatkan risiko PJK secara bermakna. Risiko terjadinya PJK pada pasien dengan NIDDM adalah dua hingga empat kali lebih tinggi dari pada populasi umum dan tampaknya tidak terkait dengan derajat keparahan atau durasi diabetes, mungkin karena adanya resistensi insulin dapat mendahului onset gejala klinis 15 - 25 tahun sebelumnya.⁶¹

Resistensi insulin dapat menyebabkan intoleransi glukosa, hiperinsulinemia, peningkatan trigliserid VLDL, penurunan HDL, hipertensi. Jadi dapat dikatakan bahwa resistensi insulin merupakan faktor risiko independen pada patogenesis aterosklerosis.⁶²

Resistensi insulin dan hiperinsulinemia berperan pada terjadinya dislipidemia pada penderita dengan gangguan toleransi glukosa dan diabetes melitus. Dengan adanya resistensi insulin, maka tubuh berusaha mengatasi akibat yang ada dengan meningkatkan sekresi insulin, sehingga terdapat hiperinsulinemia. Selama pankreas masih mampu memenuhi kebutuhan tubuh akan insulin, maka metabolisme tubuh pada keadaan ini adalah euglikemik-hipeinsulinemia. Jika pankreas tidak dapat lagi memenuhi tuntutan tubuh akan insulin, maka status metabolisme akan berubah menjadi hiperglikemik-hiperinsulinemia (terjadi gangguan toleransi glukosa dan gangguan metabolisme lipid).⁶³

Tingginya gula darah sangat erat hubungannya dengan obesitas, hipertensi, dan dislipidemia. Gula darah yang meninggi akan mengakibatkan kerusakan lapisan endotel pembuluh darah yang berlangsung secara cepat dan progresif. Dislipidemia pada diabetes ditandai dengan meningkatnya kadar trigliserida dan menurunnya kadar HDL kolesterol. Kadar LDL kolesterol tidak banyak berbeda dengan yang ditemukan pada individu non diabetes, namun lebih didominasi oleh bentuk yang lebih kecil dan padat (*small dense* LDL). Partikel-partikel LDL kecil padat ini secara intrinsik lebih bersifat aterogenik daripada partikel-partikel LDL yang lebih besar. Selanjutnya, karena ukurannya yang lebih kecil, kandungan di dalam plasma lebih besar jumlahnya, sehingga lebih meningkatkan risiko aterogenik. Trias dari abnormalitas profil lipid ini dikenal dengan istilah "dislipidemia diabetik".⁶⁴

Adanya dislipidemia diabetik, meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular dan keadaan ini ekuivalen dengan kadar LDL kolesterol antara 150-220 mg/dl. Untuk memahami patofisiologi dislipidemia pada diabetes, perlu diketahui perubahan komposisi lipoprotein yang dapat meningkatkan sifat aterogenisitasnya. Dalam pengamatan the *Multiple Risk Factor Intervention Trial* mendapatkan bahwa mortalitas akibat penyakit kardiovaskular diantara pasien diabetes mencapai 4 kali lebih tinggi daripada individu non DM dengan kadar kolesterol serum yang sama. Selanjutnya, pasien diabetes dengan kadar kolesterol serum terendah, mempunyai angka kematian yang lebih tinggi dibandingkan kelompok individu non DM yang mempunyai kadar kolesterol tertinggi. Meningkatnya sifat aterogenisitas ini disebabkan karena adanya pengaruh proses glikosilasi, oksidasi dan tingginya kandungan trigliserida di dalam lipoprotein. Glikosilasi LDL akan meningkatkan waktu paruhnya, sehingga bentuknya menjadi lebih kecil dan padat serta lebih bersifat aterogenik. Bentuk ini lebih mudah mengalami oksidasi serta lebih mudah diambil oleh makrofag untuk membentuk sel-sel busa (*foam cells*). Glikosilasi HDL akan memperpendek waktu paruhnya dan membentuk lebih banyak varian HDL3 yang kurang bersifat protektif dibandingkan varian HDL2. Kemampuan HDL untuk mengangkut kolesterol

dari jaringan perifer kembali ke hati mengalami penurunan bila HDL banyak mengandung trigliserida. Perbaikan kendali glukosa darah melalui perubahan gaya hidup atau dengan terapi insulin dapat menurunkan kadar trigliserida, meningkatkan kadar HDL, mengurangi glikosilasi lipoprotein dan menurunkan kandungan trigliserida di dalam lipoprotein.⁶⁴

Insulin juga mempunyai efek pacu terhadap sistem saraf simpatik. Mekanismenya belum jelas diketahui. Diduga melalui aktivasi sentral di daerah hipotalamus. Aktivasi saraf simpatik, terutama pada reseptor α -adrenergik, menyebabkan kadar norepinefrin meningkat. Peningkatan kadar norepinefrin menyebabkan detak jantung bertambah cepat, vasokonstriksi, dan retensi natrium, sehingga tekanan darah akan meningkat.⁶⁵