

TESIS

**HUBUNGAN RIWAYAT DIABETES MELITUS TIPE 2 DAN YANG BARU
TERDIAGNOSIS DIABETES MELITUS TIPE 2 TERHADAP HASIL LUARAN
KLINIS PADA PASIEN INFARK MIOKARD AKUT – NON ELEVASI
SEGMENT ST DI RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO**

***THE RELATIONSHIP OF PREVIOUSLY KNOWN TYPE 2 DIABETES
MELLITUS AND NEWLY DIAGNOSED TYPE 2 DIABETES MELLITUS TO
CLINICAL OUTCOMES IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL
INFARCTION – NON ST SEGMENT ELEVATION AT DR. WAHIDIN
SUDIROHUSODO HOSPITAL***

NOVI RIYADHAH MA'SHUM



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI PENYAKIT JANTUNG DAN PEMBULUH DARAH
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

**Hubungan Riwayat Diabetes Melitus Tipe 2 dan Yang Baru Terdiagnosis
Diabetes Melitus Tipe 2 terhadap Hasil Luaran Klinis pada Pasien Infark
Miokard Akut – Non Elevasi Segmen ST di RSUP Dr. Wahidin
Sudirohusodo**

Tesis

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar spesialis
Program Studi PPDS-1 Kardiologi dan Kedokteran Vaskular

Disusun dan diajukan oleh

**NOVI RIYADHAH MA'SHUM
C165201001**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI PENYAKIT JANTUNG DAN PEMBULUH DARAH
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

TESIS

Hubungan Riwayat Diabetes Melitus Tipe 2 dan Yang Baru Terdiagnosis Diabetes Melitus Tipe 2 terhadap Hasil Luaran Klinis pada Pasien Infark Miokard Akut – Non Elevasi Segmen ST di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo

NOVI RIYADHAH MA'SHUM

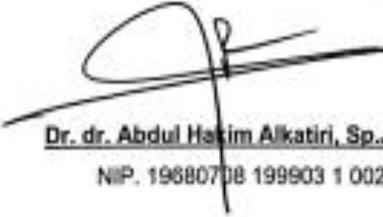
NIM: C165 201 001

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka penyelesaian studi PPDS 1 Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 3 Oktober 2024 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,


Dr. dr. Abdul Hakim Alkatiri, Sp.JP(K)

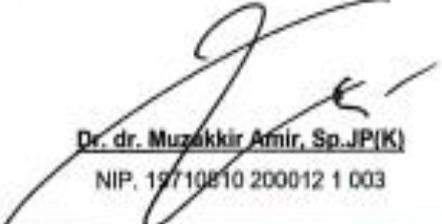
NIP. 19680708 199903 1 002

Ketua Program Studi,


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

NIP. 19820525 200812 1003

Dekan Fakultas Kedokteran,


Dr. dr. Muzakkir Amir, Sp.JP(K)

NIP. 19710810 200012 1 003


Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK

NIP. 19680530 199603 2 001

TESIS

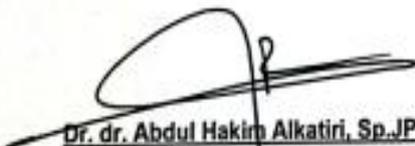
Hubungan Riwayat Diabetes Melitus Tipe 2 dan Yang Baru Terdiagnosis Diabetes Melitus Tipe 2 terhadap Hasil Luaran Klinis pada Pasien Infark Miokard Akut – Non Elevasi Segmen ST di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo

NOVI RIYADHAH MA'SHUM

NIM: C165 201 001

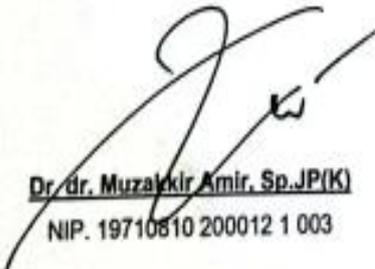
Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka penyelesaian studi PPDS 1 Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 3 Oktober 2024 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Pembimbing Utama,



Dr. dr. Abdul Hakim Alkatiri, Sp.JP(K)
NIP. 19680708 199903 1 002

Ketua Program Studi,



Dr. dr. Muzakir Amir, Sp.JP(K)
NIP. 19710810 200012 1 003

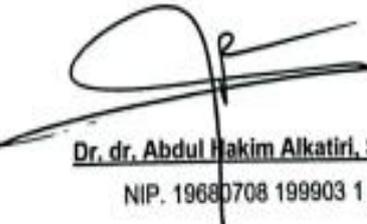
Menyetujui

Pembimbing Pendamping,



Dr. dr. Akhtar Fajar Muzakir, Sp.JP(K)
NIP. 19820525 200812 1003

Ketua Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular,



Dr. dr. Abdul Hakim Alkatiri, Sp.JP(K)
NIP. 19680708 199903 1 002

**PERNYATAAN KEASLIAN TESIS
DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA**

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis yang berjudul "*Hubungan Riwayat Diabetes Melitus Tipe 2 dan Yang Baru Terdiagnosis Diabetes Melitus Tipe 2 terhadap Hasil Luaran Klinis pada Pasien Infark Miokard Akut – Non Elevasi Segmen ST di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo*" adalah benar karya saya dengan arahan komisi pembimbing (Dr. dr. Abdul Hakim Alkatiri, Sp.JP (K) sebagai pembimbing utama dan Dr. dr. Akhtar Fajar Muzakkir, Sp.JP (K) sebagai pembimbing pendamping). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apapun kepada perguruan tinggi manapun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 29 November 2024



dr. Novi Riyadhah Ma'shum

PENETAPAN PANITIA PENGUJI

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji pada Tanggal
03 Oktober 2024

Panitia penguji tesis berdasarkan SK Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin
No. 4210/UN4.6.8/KEP/2024

Ketua : Dr.dr. Abdul Hakim Alkatiri, Sp.JP (K)

Anggota : Dr.dr. Akhtar Fajar Muzakkir, Sp.JP (K)
Prof. Dr. dr. Ali Aspar Mappahya, Sp.PD, Sp.JP (K)
Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, MKM

Ucapan Terima Kasih

Dengan memanjatkan puji syukur kehadirat Allah Azza Wa Jalla, atas segala berkat, karunia, dan lindungan-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan tesis ini sebagaimana mestinya. Penulisan tesis ini merupakan salah satu syarat dalam menyelesaikan pendidikan Spesialis pada Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Saya menyadari bahwa penulisan tesis ini masih jauh dari kesempurnaan baik isi maupun bahasanya, sehingga kritik dan saran yang membangun sangat saya harapkan demi perbaikan selanjutnya. Dalam kesempatan ini penulis dengan tulus menyampaikan terima kasih kepada Dr.dr. Abdul Hakim Alkatiri, Sp.JP (K) sebagai Pembimbing I dan Dr. dr. Akhtar Fajar Muzakkir, Sp.JP (K) sebagai pembimbing II atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan penelitian ini, pelaksanaan sampai dengan penulisan tesis ini, serta kepada Prof. Dr. dr. Ali Aspar Mappahya, Sp.PD, Sp.JP (K) atas seluruh bimbingan yang diberikan kepada penulis. Terima kasih juga penulis sampaikan kepada Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, MKM. sebagai pembimbing statistik yang telah memberikan arahan dan bimbingan dalam bidang statistik dan pengolahan data dalam penelitian ini.

Penulis juga menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Dr. dr. Muzakkir Amir, Sp.JP (K) dan Sekretaris Program Studi dr. Az Hafid Nashar, Sp.JP (K) atas seluruh arahan dan bimbingan yang diberikan kepada penulis selama pendidikan.

2. Seluruh guru-guru kami di Departemen Kardiologi & Kedokteran Vaskular (Alm) Prof. Dr. dr. Junus Alkatiri, Sp.PD-KKV, Sp.JP (K), Prof. Dr. dr. Ali Aspar Mappahya, Sp.PD, Sp.JP (K), Prof. dr. Peter Kabo, Ph.D, Sp.FK, Sp.JP (K), Prof. Dr. dr. Idar Mappangara, Sp.PD, Sp.JP (K), Dr. dr. Abdul Hakim Alkatiri, Sp.JP (K), Dr. dr. Khalid Saleh, Sp.PD-KKV, MARS, dr. Pendrik Tandean, Sp.PD-KKV, Dr. dr. Yulius Patimang, Sp.A, Sp.JP (K), dr. Almudai, Sp.PD, Sp.JP (K), dr. Andi Alief Utama Armyn, M.Kes, Sp.JP, Subsp.KPPJB (K), dr. Fadillah Maricar, Sp.JP (K), dr. Amelia Ariendanie, Sp.JP, dr. Bogie Putra Palinggi, Sp.JP (K), dr. Muhammad Asrul Apris, Sp.JP (K), Dr. dr. Sumarni Sp.JP (K), dr. Irmariyani Sudirman, Sp.JP (K), dr. Sitti Multazam Sp.JP, dr. Fritz Alfred Tandean Sp.JP, dr. Muhammad Nuralim Mallapassi, Sp.B, Sp.BTKV (K), atas seluruh waktu, ilmu, dan bimbingan yang dicurahkan kepada penulis selama pendidikan.
3. Orang tua penulis H. Darsono dan Hj. Dwi Pindahti Utami atas seluruh doa, kasih sayang, pengertian, perhatian, dan dukungan yang diberikan kepada penulis selama menjalani pendidikan.
4. Terkhusus untuk istri tercinta Ishmah Khairina serta anak-anak tersayang Naira Arsyila Ma'shum dan Nahda Amira Ma'shum atas seluruh pengertian, kasih sayang serta dukungan yang diberikan selama pendidikan.
5. Teman sejawat rekan PPDS-1 Kardiologi dan Kedokteran Vaskular khususnya Angkatan Periode Juli 2020 (dr. Ine, dr. Winona, dr. Sri, dr. Fitri, dr. Enos, dr. Irma, dan dr. Nela) atas kebersamaan, bantuan, dan kerja samanya selama proses pendidikan.
6. Staf administrasi Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin (Farida Haryati, Nur Hikmah Nurman, Zaliqa Dewi Andjani, Bara Kresna, Fausi Ramadhan) atas seluruh bantuan selama pendidikan.
7. Seluruh paramedis, pegawai, dan tenaga kerja di dalam lingkup RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo khususnya di Pusat Jantung Terpadu atas bantuan yang diberikan kepada penulis selama pendidikan.
8. Seluruh pasien yang terlibat dalam penelitian ini sehingga penelitian ini dapat berjalan sebagaimana mestinya.
9. Semua pihak yang namanya tidak tercantum namun telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini. Semoga tesis

ini memberikan manfaat dalam perkembangan ilmu pengetahuan pada umumnya serta Ilmu Kardiologi dan Kedokteran Vaskular pada khususnya di masa yang akan datang.

Penulis,

A handwritten signature in black ink, consisting of several fluid, overlapping strokes that form a stylized representation of the author's name.

Novi Riyadhah Ma'shum

The Relationship of Previously Known Type 2 Diabetes Mellitus and Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus to Clinical Outcomes in Patients with Non ST Elevation Myocardial Infarction at Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital

Novi R. Ma'shum , Akhtar Fajar Muzakkir, Abdul H. Alkatiri, Ali A. Mappahya,
Andi Alfian Zainuddin

Abstract

Background: Cardiovascular disease (CVD) is the cause of the highest morbidity and mortality in the world. The increase in cardiovascular cases is increasing rapidly with 17.9 million deaths annually and accounting for 32% of all deaths. Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) is a common comorbidity in patients with cardiovascular disease. Specifically, T2DM was detected in more than 20% of patients treated for suspected ACS, providing a 2-fold increase in in-hospital mortality and a higher risk of Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events (MACCE) events during the follow-up period. This study aims to explore the relationship between Diabetes Mellitus Status on MACCE incidence in NSTEMI patients. As additional data showing the results of the relationship between DM status and the severity of coronary lesions.

Methods: A Retrospective cohort study was conducted by analyzing data from the *Acute Coronary Syndrome Registry* at the Cardiac Center of Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital from January 2021 to December 2023. Data were collected from patients diagnosed with NSTEMI and Previously Known T2DM or Newly Diagnosed T2DM diagnosis. Follow-up assessments were performed 6 months post-discharge to evaluate MACCE incidence, and severity of coronary lesions based on coronary angiography results.

Results: Among 129 patients with NSTEMI and Previously Known T2DM or Newly Diagnosed T2DM, the mean age was 61.62 ± 9.3 years, and 75.19% were male. Patients NSTEMI with Previously Known T2DM had an 2.2 times higher risk of MACCE at 6 months ($p=0.034$) compared to Newly Diagnosed T2DM. Patients NSTEMI with Previously Known T2DM had an 8.1 times higher risk of Heart Failure at 6 months ($p=0.002$) compared to Newly Diagnosed T2DM. Important risk factors related to the occurrence of MACCE in the NSTEMI patients with a previously

known T2DM and newly diagnosed T2DM overall is LVEF ($p = <0.001$) and Revascularization ($p=0.047$). The severity of coronary lesions in patients showed that the number of coronary arteries with stenosis did not differ significantly between patients with previously known T2DM and newly diagnosed T2DM ($p = 0.662$). In addition to our study, we provided an algorithm with an AUC value of 81.56% and Specificity 76.47% to assess the probability of MACCE incidence in NSTEMI patients with previously known T2DM and newly diagnosed T2DM.

Conclusions: NSTEMI with Previously Known T2DM was significantly associated with an increased risk of MACCE. Patients with reduced LVEF and did not undergo revascularization have a high risk of MACCE. These findings underscore the importance of early identification and optimal management of NSTEMI patients with DM to reduce the potential risk of MACCE incidence.

Keywords: Non ST Elevation Myocardial Infarction, Type 2 Diabetes Mellitus, Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events

HUBUNGAN RIWAYAT DIABETES MELITUS TIPE 2 DAN YANG BARU TERDIAGNOSIS DIABETES MELITUS TIPE 2 TERHADAP HASIL LUARAN KLINIS PADA PASIEN INFARK MIOKARD AKUT – NON ELEVASI SEGMENT DI RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO

Novi R. Ma'shum , Akhtar Fajar Muzakkir, Abdul H. Alkatiri, Ali A. Mappahya,
Andi Alfian Zainuddin

Abstrak

Latar Belakang: Penyakit kardiovaskular (PKV) merupakan penyebab morbiditas dan mortalitas tertinggi di dunia. Peningkatan kasus kardiovaskular meningkat pesat dengan 17,9 juta kematian setiap tahunnya dan mencakup 32% dari seluruh kematian. Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2) merupakan komorbiditas umum pada pasien dengan penyakit kardiovaskular. Secara spesifik, DMT2 terdeteksi pada lebih dari 20% pasien yang dirawat karena dugaan SKA, sehingga menyebabkan peningkatan mortalitas di rumah sakit sebanyak 2 kali lipat dan risiko kejadian *Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events* (MACCE) yang lebih tinggi selama periode tindak lanjut. Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi hubungan antara Status Diabetes Melitus dengan kejadian MACCE pada pasien NSTEMI. Sebagai data tambahan yang menunjukkan hasil hubungan antara status DM dan tingkat keparahan lesi koroner.

Metode: Penelitian kohort retrospektif dilakukan dengan menganalisis data dari *Acute Coronary Syndrome Registry* di Pusat Jantung RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo dari Januari 2021 hingga Desember 2023. Data dikumpulkan dari pasien yang didiagnosis dengan NSTEMI dan T2DM Sebelumnya Diketahui atau diagnosis T2DM yang baru didiagnosis. Penilaian tindak lanjut dilakukan 6 bulan pasca-pulang rawat inap untuk mengevaluasi kejadian MACCE, dan tingkat keparahan lesi koroner berdasarkan hasil angiografi koroner.

Hasil: Diantara 129 pasien dengan NSTEMI dan T2DM Sebelumnya Diketahui atau T2DM yang baru didiagnosis, usia rata-rata adalah $61,62 \pm 9,3$ tahun, dan 75,19% adalah laki-laki. Pasien NSTEMI dengan T2DM yang sebelumnya diketahui memiliki risiko MACCE 2,2 kali lebih tinggi pada 6 bulan ($p = 0,034$)

dibandingkan dengan T2DM yang baru didiagnosis. Pasien NSTEMI dengan T2DM yang diketahui sebelumnya memiliki risiko Gagal Jantung 8,1 kali lebih tinggi pada 6 bulan ($p=0,002$) dibandingkan dengan T2DM yang baru didiagnosis. Faktor risiko penting yang terkait dengan terjadinya MACCE pada pasien NSTEMI dengan T2DM yang diketahui sebelumnya dan T2DM yang baru didiagnosis secara keseluruhan adalah LVEF ($p= <0,001$) dan Revaskularisasi ($p=0,047$). Tingkat keparahan lesi koroner pada pasien menunjukkan bahwa jumlah arteri koroner dengan stenosis tidak berbeda secara signifikan antara pasien dengan T2DM yang diketahui sebelumnya dan T2DM yang baru didiagnosis ($p = 0,662$). Kami membuat suatu algoritma prediktif dengan nilai AUC 81,56% dan Spesifisitas 76,47% untuk menilai probabilitas kejadian MACCE pada pasien NSTEMI dengan T2DM yang diketahui sebelumnya dan T2DM yang baru didiagnosis.

Kesimpulan: NSTEMI dengan T2DM yang diketahui sebelumnya secara signifikan terkait dengan peningkatan risiko MACCE. Pasien dengan LVEF rendah dan tidak menjalani revaskularisasi memiliki risiko tinggi terhadap kejadian MACCE. Temuan ini menggarisbawahi pentingnya identifikasi dini dan penanganan optimal pasien NSTEMI dengan DM untuk mengurangi potensi risiko kejadian MACCE.

Kata kunci: Infark Miokard Non Elevasi ST, Diabetes Melitus Tipe 2, Kejadian Jantung dan Serebrovaskular buruk yang utama.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
DAFTAR ISI	xiii
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR ISTILAH.....	xvi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum.....	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Definisi Sindrom Koroner Akut.....	5
2.2 Patofisiologi Sindrom Koroner Akut	5
2.3 Diagnosis Sindrom Koroner Akut.....	7
2.3.1 Presentasi Klinis.....	8
2.3.2 Pemeriksaan Fisik	8
2.3.3 Elektrokardiogram	8
2.3.4 Pemeriksaan Enzim Jantung.....	9
2.3.5 Pemeriksaan Non Invasif.....	10
2.3.6 Pemeriksaan Invasif	10
2.4 Kejadian Kardiovaskular Mayor sebagai Komplikasi IMA	11
2.5 Diabetes Melitus Tipe 2	12
2.6 Patogenesis Hiperglikemia	16
2.7 Efek Hiperglikemia Terhadap Sistem Kardiovaskular	17
2.8 Diabetes Melitus dan Infark Miokard Akut.....	19
2.9 Pradiabetes dan Infark Miokard Akut.....	23
2.10 Major Adverse Cardiovascular, Cerebrovascular Events pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Sindrom Koroner Akut.....	25
BAB III KERANGKA DAN HIPOTESIS PENELITIAN.....	28
3.1 Kerangka Teori.....	28

3.2 Kerangka Konsep.....	29
3.3 Hipotesis Penelitian.....	29
BAB IV METODE PENELITIAN	30
4.1 Rancangan Penelitian	30
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	30
4.3 Populasi Penelitian.....	30
4.4 Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	30
4.5 Perkiraan Jumlah Sampel	30
4.6 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	31
4.7 Izin Penelitian dan Ethical Clearance.....	32
4.8 Cara Kerja	32
4.9 Alur Penelitian	33
4.10 Definisi Operasional	33
4.11 Pengolahan Data dan Analisis Data	37
BAB V HASIL PENELITIAN	39
5.1 Karakteristik Penelitian.....	39
5.2 Karakteristik Responden	39
5.3 Hubungan Status DM dengan Kejadian MACCE	41
5.4 Hubungan Status DM dengan Kejadian MACCE Secara Parsial.....	43
5.5 Hubungan Status DM dengan Severitas Lesi Koroner	44
5.6 Hubungan Variabel Perancu dengan Kejadian MACCE	46
5.6.1. Hubungan Variabel Perancu dengan Kejadian MACCE pada Pasien IMANEST dengan riwayat DM dan baru terdiagnosis DM	46
5.6.2. Hubungan Variabel Perancu dengan Kejadian MACCE pada Pasien IMANEST dengan baru terdiagnosis DM	48
5.6.3. Hubungan Variabel Perancu dengan Kejadian MACCE pada Pasien IMANEST dengan riwayat DM	50
5.6.4. Variabel Penting yang mempengaruhi MACCE	51
BAB VI PEMBAHASAN	54
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN	71
7.1. Kesimpulan	71
7.2. Saran	71
DAFTAR PUSTAKA	72

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Klasifikasi Etiologi Diabetes Melitus	15
Tabel 2. Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus	16
Tabel 3. Distribusi Karakteristik Responden	39
Tabel 4. Hubungan Kejadian MACCE berdasarkan Status DM pada Pasien IMANEST	42
Tabel 5. Hubungan Variabel Perancu terhadap Kejadian MACCE Pasien IMANEST secara Keseluruhan	46
Tabel 6. Hubungan Variabel Perancu terhadap Kejadian MACCE pada Pasien IMANEST dengan Baru Terdiagnosis DM	48
Tabel 7. Hubungan Variabel Perancu terhadap Kejadian MACCE Pasien IMANEST dengan Riwayat DM	50

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Pembentukan Aterosklerosis Koroner	6
Gambar 2. Komplikasi Infark Miokard Akut	11
Gambar 3. Patomekanisme IMA terhadap Hiperglikemia	17
Gambar 4. Mekanisme yang Berkontribusi Terhadap Peningkatan Mortalitas IMA di Rumah Sakit pada Penderita Dengan DM	20
Gambar 5. Patofisiologi ketidakstabilan lesi pada Diabetes Melitus	22
Gambar 6. Hubungan Status DM dengan Risiko Gagal Jantung, Infark Berulang, Stroke, dan Mortalitas pada pasien IMANEST	43
Gambar 7. Hubungan Status DM Terhadap Severitas Lesi Koroner	45
Gambar 8. Model C50 Prediksi MACCE	52

DAFTAR ISTILAH

<u>Singkatan</u>	<u>Arti dan Penejelasan</u>
ACTH	: Adrenocorticotropic Hormone
ADP	: Adenosine Diphosphate
APTS	: Angina Pektoris Tidak Stabil
AUC	: Area Under the Curve
ATP	: Adenosine Triphosphate
BNP	: B-Type Natriuretic Peptide
CABG	: Coronary Artery Bypass Graft
CAD	: Coronary Artery Disease
CAMP	: Cyclic Adenosine Monophosphate
CI	: Confidence Interval
CVD	: Cardiovascular Disease
CCS	: Canadian Cardiovascular Society
CCTA	: Coronary Computed Tomography Angiography
CCU	: Coronary Care Unit
DM	: Diabetes Mellitus
EKG	: Elektrokardiografi
FFA	: Free Fatty Acid
GRACE	: Global Registry of Acute Coronary Syndrome
HDL	: High Density Lipoprotein
HF	: Heart Failure
HR	: Hazard Ratio
IDF	: International Diabetes Federation

IKP	: Intervensi Koroner Perkutan
IMA	: Infark Miokard Akut
IMAEST	: Infark Miokard Akut Elevasi Segmen ST
IMANEST	: Infark Miokard Akut Non Elevasi Segmen ST
IHD	: Ischemic Heart Disease
LBBB	: Left Bundle Branch Block
LDL	: Low Density Lipoprotein
LV	: Left Ventricle
LVEF	: Left Ventricle Ejection Fraction
LVH	: Left Ventricle Hypertrophy
MMP	: Matrix Metalloproteinases
MACCE	: Major Adverse Cardiac, Cerebrovascular Event
MI	: Myocardial Infarction
NSTEMI	: Non ST-Segment Elevation Myocardial Infarction
NO	: Nitric Oxide
OR	: Odds Ratio
PCWP	: Pulmonary Capillary Wedge Pressure
PCI	: Percutaneous Coronary Intervention
PJK	: Penyakit Jantung Koroner
SMC	: Smooth Muscle Cell
SCD	: Sudden Cardiac Death
SKA	: Sindrom Koroner Akut
SNS	: Sympathetic Nervous System
SRAA	: Sistem Renin-Angiotensin-Aldosteron
STEMI	: ST-Segment Elevation Myocardial Infarction
WHO	: World Health Organization

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Cardiovascular disease (CVD) atau penyakit kardiovaskular merupakan penyebab morbiditas dan mortalitas tertinggi di dunia. Pertambahan angka kasus kardiovaskular meningkat cepat dengan 17,9 juta kematian setiap tahunnya dan menyumbang 32% dari seluruh kematian. (Okkonen et al., 2021). Bahkan menurut WHO *Ischemic Heart Disease* (IHD) menempati posisi pertama sebagai penyumbang angka kematian pada tahun 2019. Di Indonesia, penyakit jantung koroner menempati urutan kedua setelah stroke sebagai penyebab kematian utama pada tahun 2012 dengan jumlah kematian sekitar 128,4 ribu orang. (Aditya et al., 2018)

Sindrom Koroner Akut (SKA) merupakan suatu masalah kardiovaskular yang utama karena menyebabkan angka perawatan rumah sakit dan angka kematian yang tinggi. Telah diketahui bahwa Diabetes Melitus (DM) Tipe 2 merupakan komorbiditas umum pada pasien dengan penyakit kardiovaskular. Secara khusus, DM Tipe 2 terdeteksi di lebih dari 20% pasien yang dirawat karena diduga SKA, memberikan peningkatan kematian di rumah sakit 2 kali lipat dan risiko kejadian *Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events* (MACCE) yang lebih tinggi selama masa tindak lanjut. (Cui et al., 2021) Hiperglikemia adalah suatu kondisi medis berupa peningkatan kadar glukosa darah melebihi normal yang menjadi karakteristik beberapa penyakit terutama Diabetes Melitus di samping berbagai kondisi lainnya. (Badiger., 2019) Diabetes Melitus saat ini menjadi salah satu ancaman kesehatan global. Berbagai penelitian epidemiologi menunjukkan adanya kecenderungan peningkatan angka insidensi dan prevalensi DM tipe 2 di berbagai penjuru dunia. WHO memprediksi adanya peningkatan jumlah pasien DM tipe 2 yang cukup 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 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. Prediksi *International Diabetes Federation* (IDF) juga menunjukkan bahwa pada tahun 2019 - 2030 terdapat kenaikan jumlah pasien DM dari 10,7 juta menjadi

13,7 juta pada tahun 2030. Komplikasi yang terjadi akibat penyakit DM dapat berupa gangguan pada pembuluh darah baik makrovaskular maupun mikrovaskular, serta gangguan pada sistem saraf atau neuropati. Gangguan ini dapat terjadi pada pasien DM tipe 2 yang sudah lama menderita penyakit atau DM Tipe 2 yang baru terdiagnosis. Komplikasi makrovaskular umumnya mengenai organ jantung, otak dan pembuluh darah, sedangkan gangguan mikrovaskular dapat terjadi pada mata dan ginjal. (Wild et al., 2004)

Selama dekade terakhir, prevalensi Diabetes pada pasien dengan Infark Miokard Akut (IMA) termasuk didalamnya Infark miokard Akut Non Elevasi Segmen ST (IMANEST) telah meningkat secara signifikan. Angka saat ini menunjukkan bahwa kejadian kardiovaskular bertanggung jawab atas 80% dari semua kematian pada pasien Diabetes. Perkembangan Stroke Iskemik Akut pada pasien yang mengalami IMA jarang terjadi tetapi memiliki risiko kematian yang tinggi. Penurunan fungsi *Left Ventricle* (LV) setelah IMA dikaitkan dengan peningkatan risiko Stroke. Untuk setiap penurunan 5% poin fraksi ejeksi, ada peningkatan risiko sebesar 18% untuk terjadinya Stroke. Risiko Stroke ada bahkan pada pasien dengan disfungsi LV yang menurun secara kronis yakni lebih dari 3 bulan setelah IMA. (Boyanpally et al., 2021). Dalam 25 tahun terakhir, penatalaksanaan dan prognosis IMA telah menunjukkan kemajuan yang substansial. (Okkonen et al., 2021). Mempertimbangkan temuan ini, maka penelitian ini dianggap **perlu** untuk menganalisis hubungan hasil luaran klinis pasien IMANEST dengan Riwayat DM Tipe 2 dan yang baru terdiagnosis DM Tipe 2 di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar. Selain itu, penelitian ini **belum pernah** dilakukan sebelumnya di Indonesia sehingga menjadi nilai novel dari penelitian ini.

1.2. Rumusan Masalah

“Bagaimana Hubungan Riwayat Diabetes Melitus Tipe 2 dan Yang Baru Terdiagnosis Diabetes Melitus Tipe 2 Terhadap Hasil Luaran Klinis Pada Pasien Infark Miokard Akut – Non Elevasi Segmen ST (IMANEST) yang dirawat di RSUP Dr Wahidin Sudirohusodo?”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan luaran klinis jangka pendek pasien IMANEST yang memiliki riwayat Diabetes Melitus Tipe 2 dan yang baru terdiagnosis Diabetes Melitus Tipe 2 di RSUP Dr Wahidin Sudirohusodo.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui hubungan kejadian Gagal Jantung pasien IMANEST yang memiliki riwayat Diabetes Melitus Tipe 2 dan yang baru terdiagnosis Diabetes Melitus Tipe 2.
2. Mengetahui hubungan kejadian Infark Miokard berulang pada pasien IMANEST yang memiliki riwayat Diabetes Melitus Tipe 2 dan yang baru terdiagnosis Diabetes Melitus Tipe 2.
3. Mengetahui hubungan kejadian Stroke pada pasien IMANEST yang memiliki riwayat Diabetes Melitus Tipe 2 dan yang baru terdiagnosis Diabetes Melitus Tipe 2.
4. Mengetahui hubungan kejadian Mortalitas pasien IMANEST yang memiliki riwayat Diabetes Melitus Tipe 2 dan yang baru terdiagnosis Diabetes Melitus Tipe 2.
5. Mengetahui hubungan severitas lesi koroner pada pasien IMANEST yang memiliki riwayat Diabetes Melitus Tipe 2 dan yang baru terdiagnosis Diabetes Melitus Tipe 2.
6. Mengetahui hubungan faktor-faktor yang mempengaruhi terhadap luaran klinis pada pasien IMANEST dengan riwayat Diabetes Melitus Tipe 2 dan yang baru terdiagnosis Diabetes Melitus Tipe 2.

1.4 Manfaat Penelitian

1. 4. 1. Manfaat untuk pengembangan Ilmu

1. Memberikan informasi ilmiah mengenai pengaruh Diabetes Melitus Tipe 2 terhadap luaran klinis Infark Miokard Akut.
2. Memberikan peluang yang lebih besar dalam memprediksi lebih dini terjadinya infark Miokard Akut pada pasien Diabetes Melitus Tipe 2.

3. Memberikan peluang untuk melakukan penelitian lebih lanjut dalam hal tatalaksana ataupun pengobatan dengan harapan luaran klinis penderita Diabetes Melitus Tipe 2 yang mengalami Infark Miokard Akut dapat menjadi lebih baik.

1. 4. 2. Manfaat untuk aplikasi

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi dampak pasien dengan riwayat DM Tipe 2 dan baru terdiagnosis DM Tipe 2 pada pasien IMANEST terhadap luaran klinis sehingga menjadi penting dalam deteksi dini.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat membantu ketepatan penanganan pasien Diabetes Melitus Tipe 2 yang mengalami Infark Miokard Akut untuk meminimalisir komplikasi-komplikasi yang dapat terjadi.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

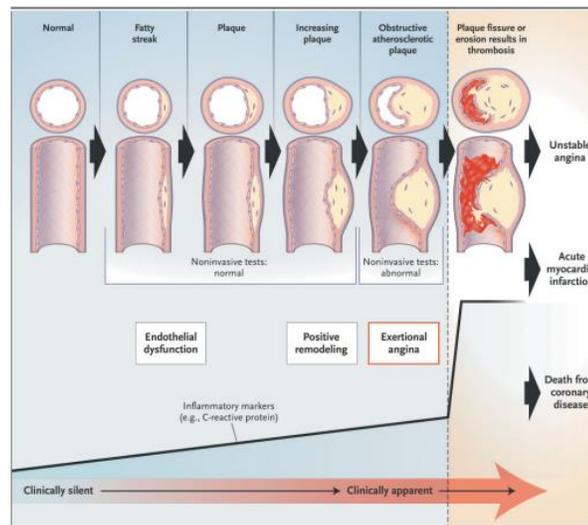
2.1. Definisi Sindrom Koroner Akut

Sindrom koroner akut adalah suatu kumpulan gejala klinis iskemia miokard yang terjadi akibat kurangnya aliran darah ke miokardium dengan klinis berupa nyeri dada, perubahan segmen ST pada Elektrokardiografi (EKG), dengan atau tanpa perubahan biomarker jantung (Kumar et al., 2009). Keadaan iskemia yang akut dapat menyebabkan nekrosis miokardial yang dapat berlanjut menjadi IMA. Nekrosis atau kematian sel otot jantung disebabkan karena adanya gangguan aliran darah ke jantung, daerah otot yang tidak mendapat aliran darah dan tidak dapat mempertahankan fungsinya, dikatakan mengalami infark. Infark Miokard Akut diklasifikasikan berdasarkan hasil EKG menjadi Infark Miokard Akut ST-elevasi (IMAEST) dan Infark Miokard Akut non ST-elevasi (IMANEST). IMAEST terjadi oklusi total arteri koroner sehingga menyebabkan daerah infark yang lebih luas meliputi seluruh miokardium, yang pada pemeriksaan EKG ditemukan adanya elevasi segmen ST, sedangkan pada IMANEST terjadi oklusi yang tidak menyeluruh dan tidak melibatkan seluruh miokardium, sehingga pada pemeriksaan EKG tidak ditemukan adanya elevasi segmen ST. (Juzar et al., 2009; Davies MJ., 2000)

2.2 Patofisiologi Sindrom Koroner Akut

Sebagian besar SKA adalah manifestasi akut dari plak ateroma pembuluh darah koroner yang koyak atau pecah. Hal ini berkaitan dengan perubahan komposisi plak dan penipisan kap yang menutupi plak tersebut. Kejadian ini akan diikuti oleh proses agregasi trombosit dan aktivasi jalur koagulasi. Terbentuklah trombus yang kaya trombosit (white thrombus). Trombus ini akan menyumbat pembuluh darah koroner, baik secara total maupun parsial atau menjadi mikroemboli yang menyumbat pembuluh koroner yang lebih distal. Selain itu terjadi pelepasan zat vasoaktif yang menyebabkan vasokonstriksi sehingga memperberat gangguan aliran darah koroner. Berkurangnya aliran darah koroner menyebabkan iskemia miokardium. Pasokan oksigen yang berhenti selama kurang lebih 20 menit menyebabkan miokardium

mengalami nekrosis (infark miokard). Infark miokard tidak selalu disebabkan oleh oklusi total pembuluh darah koroner. Obstruksi subtotal yang disertai vasokonstriksi yang dinamis dapat menyebabkan terjadinya iskemia dan nekrosis jaringan otot jantung. Akibat dari iskemia, selain nekrosis, adalah gangguan kontraktilitas miokardium karena proses hibernating dan stunning, distritmia dan remodeling ventrikel (perubahan bentuk, ukuran dan fungsi ventrikel). Penyempitan arteri koroner tanpa spasme maupun trombus, dapat diakibatkan oleh progresi plak atau restenosis setelah Intervensi Koroner Perkutan (IKP). Beberapa faktor ekstrinsik, seperti demam, anemia, tirotoksikosis, hipotensi, takikardia, dapat menjadi pencetus terjadinya SKA pada pasien yang telah mempunyai plak aterosklerosis. (Abrams J., 2005)



Gambar 1. Pembentukan Aterosklerosis Koroner

Sumber: Abrams, J. 2005. Clinical Practice. Chronic Stable Angina. N Engl J Med.;352(24):2524-33. doi: 10.1056/NEJMcp042317. Erratum in: N Engl J Med. 2005 Dec 22;353(25):2728. PMID: 15958808.

Pada sebagian besar kasus infark miokard dan angina tidak stabil disebabkan oleh pembentukan trombus pada plak yang pecah atau terkikis dengan atau tanpa vasospasme secara bersamaan. Trombus yang menyebabkan angina tidak stabil dan IMANEST biasanya non oklusif dan dinamis, sedangkan trombus oklusif dan persisten

ditemukan pada pasien IMAEST. Penyebab lain yang lebih jarang dari sindrom koroner akut adalah spasme, emboli, diseksi arteri koroner spontan, vaskulitis, penyalahgunaan kokain, trauma dan kompresi arteri koroner oleh fragmen miokard (fragmen miokardium melintas di atas arteri koroner yang menyebabkan obstruksi dengan kontraksi fisiologis). (Anderson et al., 2017; Davies MJ., 2000)

Makrofag mengeluarkan enzim proteolitik, seperti aktivator plasminogen dan *Matrix Metalloproteinases* (MMPs), yang mampu mendegradasi hampir semua komponen ekstraseluler yang menurunkan matriks jaringan ikat termasuk kolagen. Apoptosis jaringan endotel dengan lisis protein adhesi merupakan dasar dari erosi endotel. Apoptosis SMC dengan *fibrous cap* lisis, menyebabkan ruptur endotel. Sekresi metaloproteinase oleh makrofag diregulasi oleh sitokin inflamasi. Oleh karena itu pecah atau erosi plak dipandang sebagai proses autodestruktif yang berhubungan dengan inflamasi. (Anderson et al., 2017)

Hanya 14% oklusi yang mengarah ke IMA berkembang pada stenosis derajat tinggi (diameter lebih dari 70%) dan lebih dari dua pertiga IMA terjadi pada lesi non-obstruktif (diameter <50%). Oleh karena itu, tingkat keparahan stenosis pada angiografi tidak menentukan tingkat risiko seseorang untuk berkembang menjadi IMA, sedangkan di sisi lain, faktor risiko yang penting adalah jumlah plak yang rentan. Plak ruptur cenderung terjadi di mana *fibrous cap* paling tipis, biasanya pada kap margin. Plak rawan ruptur ditandai dengan tutup berserat tipis, kurang dari 65 µm. Saat ini, plak demikian dapat dideteksi dengan perangkat pencitraan intravaskular modern, seperti ultrasonografi intravaskular, atau lebih tepatnya dengan tomografi koherensi optik. (Davies MJ., 2000; Tibaut et al., 2017)

2.3 Diagnosis Sindrom Koroner Akut

Dalam menegakan diagnosis suatu IMA dapat ditegakkan atas dasar keluhan angina tipikal yang dapat disertai dengan perubahan EKG spesifik, dengan atau tanpa peningkatan enzim jantung. Sebagian besar pasien IMANEST akan mengalami evolusi menjadi infark miokard tanpa gelombang Q. Dibandingkan dengan IMAEST, prevalensi IMANEST dan UAP lebih tinggi, di mana pasien-pasien biasanya berusia lebih lanjut dan memiliki lebih banyak komorbiditas. Selain itu, mortalitas awal IMANEST lebih rendah dibandingkan IMAEST namun setelah 6 bulan, mortalitas

keduanya berimbang dan secara jangka panjang, mortalitas IMANEST lebih tinggi. (Roffi et al., 2016; Juzar et al., 2018)

2.3.1 Presentasi Klinis

Presentasi klinik IMANEST pada umumnya berupa: 1. Angina tipikal yang persisten selama lebih dari 20 menit. Dialami oleh sebagian besar pasien (80%) 2. Angina awitan baru (de novo) kelas III klasifikasi *The Canadian Cardiovascular Society* (CCS). Terdapat pada 20% pasien. 3. Angina stabil yang mengalami destabilisasi (angina progresif atau kresendo): menjadi makin sering, lebih lama, atau menjadi makin berat; minimal kelas III klasifikasi CCS. 4. Angina pascainfark-miokard: angina yang terjadi dalam 2 minggu setelah infark miokard. Presentasi klinik lain yang dapat dijumpai adalah angina ekuivalen, terutama pada wanita dan lanjut usia. (Roffi et al., 2016; Juzar et al., 2018)

2.3.2 Pemeriksaan fisik

Tujuan dilakukannya pemeriksaan fisik adalah untuk menegakkan diagnosis banding dan mengidentifikasi pencetus. Selain itu, pemeriksaan fisik jika digabungkan dengan keluhan angina, dapat menunjukkan tingkat kemungkinan keluhan nyeri dada sebagai representasi SKA. (Juzar et al. 2018)

2.3.3 Elektrokardiogram

Perekaman EKG harus dilakukan dalam 10 menit sejak kontak medis pertama. Bila bisa didapatkan, perbandingan dengan hasil EKG sebelumnya dapat sangat membantu diagnosis. Setelah perekaman EKG awal dan penatalaksanaan, perlu dilakukan perekaman EKG serial atau pemantauan terus-menerus. EKG yang mungkin dijumpai pada pasien NSTEMI dan UAP antara lain: Depresi segmen ST dan/atau inversi gelombang T; dapat disertai dengan elevasi segmen ST yang tidak persisten. (<20 menit), Gelombang Q yang menetap, nondiagnostik dan normal. (Collet JP et al., 2020) Jika pemeriksaan EKG awal menunjukkan kelainan nondiagnostik, sementara angina masih berlangsung, pemeriksaan diulang 10 – 20 menit kemudian dianjurkan untuk membuat rekaman EKG Posterior V7-V9. Pada keadaan di mana EKG ulang tetap menunjukkan kelainan yang nondiagnostik dan

enzim jantung negatif sementara keluhan angina sangat sugestif SKA, maka pasien dipantau selama 12-24 jam untuk dilakukan EKG ulang tiap 6 jam dan setiap terjadi angina berulang. Bila dalam masa pemantauan terjadi perubahan EKG, misalnya depresi segmen ST dan/atau inversi gelombang T yang signifikan, maka diagnosis IMANEST dapat dipastikan. Walaupun demikian, depresi segmen ST yang kecil (0,5 mm) yang terdeteksi saat nyeri dada dan mengalami normalisasi saat nyeri dada hilang sangat sugestif diagnosis IMANEST. (Collet JP et al., 2020; Juzar et al., 2018)

2.3.4 Pemeriksaan Enzim Jantung

Kreatinin kinase-MB (CK-MB) atau troponin I/T merupakan enzim nekrosis miosit jantung dan menjadi marka untuk diagnosis infark miokard. Troponin I/T sebagai marka nekrosis jantung mempunyai sensitivitas dan spesifisitas lebih tinggi dari CK-MB. Peningkatan enzim jantung hanya menunjukkan adanya nekrosis miosit, namun tidak dapat dipakai untuk menentukan penyebab nekrosis miosit tersebut (penyebab koroner/nonkoroner). Troponin I/T juga dapat meningkat oleh sebab kelainan kardiak nonkoroner seperti takiaritmia, trauma kardiak, gagal jantung, hipertrofi ventrikel kiri, miokarditis/perikarditis. Keadaan nonkardiak yang dapat meningkatkan kadar troponin I/T adalah sepsis, luka bakar, gagal napas, penyakit neurologik akut, emboli paru, hipertensi pulmoner, kemoterapi, dan insufisiensi ginjal. (Potter et al., 2022) Pada dasarnya troponin T dan troponin I memberikan informasi yang seimbang terhadap terjadinya nekrosis miosit, kecuali pada keadaan disfungsi ginjal. Pada keadaan ini, troponin I mempunyai spesifisitas yang lebih tinggi dari troponin T. Dalam keadaan nekrosis miokard, pemeriksaan CK-MB atau troponin I/T menunjukkan kadar yang normal dalam 4-6 jam setelah awitan SKA, pemeriksaan hendaknya diulang 8-12 jam setelah awitan angina. Jika awitan SKA tidak dapat ditentukan dengan jelas, maka pemeriksaan hendaknya diulang 6-12 jam setelah pemeriksaan pertama. Kadar CK-MB yang meningkat dapat dijumpai pada seseorang dengan kerusakan otot skeletal (menyebabkan spesifisitas lebih rendah) dengan waktu paruh yang singkat (48 jam). Mengingat waktu paruh yang singkat, CK-MB lebih terpilih untuk mendiagnosis ekstensi infark (infark berulang) maupun infark periprosedural. (Collet JP et al., 2020; Juzar et al., 2018)

Pemeriksaan troponin I/T adalah standard baku emas dalam diagnosis IMANEST, peningkatan kadar enzim jantung tersebut akan terjadi dalam waktu 2 hingga 4 jam. Diagnosis IMANEST ditegakkan jika enzim jantung meningkat sedikit melampaui nilai normal atas (upper limit of normal, ULN). (Potter et al., 2022) Tes yang negatif pada satu kali pemeriksaan awal tidak dapat dipakai untuk menyingkirkan diagnosis infark miokard akut. Kadar troponin pada pasien infark miokard akut meningkat di dalam darah perifer 3 – 4 jam setelah awitan infark dan menetap sampai 2 minggu. Peningkatan ringan kadar troponin biasanya menghilang dalam 2 hingga 3 hari, namun bila terjadi nekrosis luas, peningkatan ini dapat menetap hingga 2 minggu. (Juzar et al., 2018)

2.3.5 Pemeriksaan Noninvasif

Pemeriksaan ekokardiografi transtorakal saat istirahat dapat memberikan gambaran fungsi ventrikel kiri secara umum dan berguna untuk menentukan diagnosis banding. Hipokinesia atau akinesia segmental dari dinding ventrikel kiri dapat terlihat saat iskemia dan menjadi normal saat iskemia menghilang. Selain itu, diagnosis banding seperti stenosis aorta, kardiomiopati hipertrofik, atau diseksi aorta dapat dideteksi melalui pemeriksaan ekokardiografi. (Reed et al., 2017; Juzar et al., 2018) Penurunan LVEF yang parah (<30%) pada pasien IMANEST dengan Diabetes Melitus memiliki hubungan terkuat dengan kematian di rumah sakit, sedangkan penurunan LVEF secara ringan atau sedang tidak memiliki korelasi signifikan dengan mortalitas di rumah sakit. (Ghorashi et al., 2022)

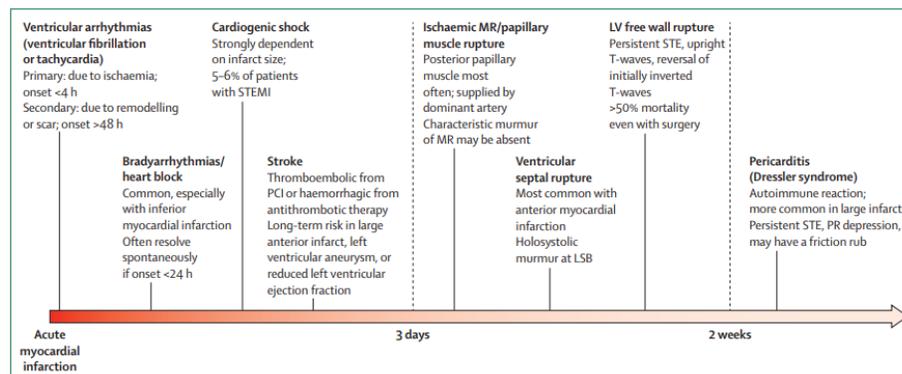
2.3.6 Pemeriksaan Invasif

Angiografi koroner memberikan informasi mengenai keberadaan dan tingkat keparahan PJK, sehingga dianjurkan segera dilakukan untuk tujuan diagnostik pada pasien dengan risiko tinggi dan diagnosis banding yang tidak jelas. Penemuan oklusi trombotik akut, misalnya pada arteri sirkumfleksa, sangat penting pada pasien yang sedang mengalami gejala atau peningkatan troponin namun tidak ditemukan perubahan EKG diagnostik. Pada pasien dengan penyakit pembuluh multipel dan mereka dengan stenosis arteri utama kiri yang memiliki risiko tinggi untuk kejadian kardiovaskular yang serius, angiografi koroner disertai perekaman EKG dan

abnormalitas gerakan dinding regional seringkali memungkinkan identifikasi lesi yang menjadi penyebab. Penemuan angiografi yang khas antara lain eksentrisitas, batas yang ireguler, ulserasi, penampakan yang kabur, dan filling defect yang mengesankan adanya trombus intrakoroner. (Reed et al., 2017; Juzar et al., 2018) Studi otopsi dan angiografi telah menunjukkan bahwa pasien IMANEST dengan Diabetes lebih sering mengalami penyakit arteri koroner kiri utama, penyakit multivessel, penyakit arteri koroner difus, dan keterlibatan cabang koroner distal. (Babes et al., 2022)

2.4 Kejadian Kardiovaskular Mayor sebagai Komplikasi IMA

Kejadian kardiovaskular mayor merupakan istilah yang digunakan untuk menggambarkan kejadian klinis atau komplikasi yang diakibatkan oleh suatu proses mayor dalam sistem kardiovaskular, berupa kematian kardiovaskular, aritmia maligna, syok kardiogenik, dan gagal jantung akut. Komplikasi dapat terjadi karena proses inflamasi, mekanik dan abnormalitas elektrik yang di picu oleh nekrosis miokard. Komplikasi pada fase awal dapat terjadi karena nekrosis miokard itu sendiri sedangkan komplikasi lanjutan yang muncul dalam beberapa hari biasanya terjadi akibat proses inflamasi dan penyembuhan jaringan nekrosis. (Reed et al., 2017)



Gambar 2. Komplikasi Infark Miokard Akut

Sumber: Reed, G.W., Rossi, J.E., Cannon, C.P. 2017. Acute Myocardial Infarction.;389(10065):197-210. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30677-8. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30007-7. PMID: 27502078

Identifikasi pasien dengan infark miokard yang memiliki risiko tinggi untuk mengalami kematian masih terus diteliti. Kejadian kematian pada penyakit kardiovaskular sering kali berhubungan dengan aritmia, syok kardiogenik dan gagal jantung akut. Walaupun panduan menyebutkan bahwa pasien dengan risiko kematian tinggi adalah yang memiliki fraksi ejeksi rendah (<35%), kematian kardiovaskular juga banyak terjadi pada pasien dengan fraksi ejeksi yang masih baik. Setelah melewati fase akut dari infark miokard, pasien bahkan masih memiliki peningkatan risiko untuk kematian kardiovaskular. (Reed et al., 2017)

2.5 Diabetes Melitus Tipe 2

DM Tipe 2 merupakan penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya. Resistensi insulin pada sel otot dan hati, serta kegagalan sel beta pankreas telah dikenal sebagai patofisiologi sentral dari DM tipe 2. Hasil penelitian terbaru telah diketahui bahwa kegagalan sel beta terjadi lebih dini dan lebih berat dari yang diperkirakan sebelumnya. Organ lain yang juga terlibat pada DM tipe 2 adalah jaringan lemak (meningkatnya lipolisis), gastrointestinal (defisiensi inkretin), sel alfa pankreas (hiperglukagonemia), ginjal (peningkatan absorpsi glukosa), dan otak (resistensi insulin), yang berperan menyebabkan gangguan toleransi glukosa. (Adi et al., 2021)

Secara garis besar patogenesis hiperglikemia disebabkan oleh 11 hal yaitu: (Adi et al., 2021)

1. Kegagalan Sel Beta Pankreas

Pada saat diagnosis DM tipe 2 ditegakkan, fungsi sel beta sudah sangat berkurang. Terjadi defisiensi insulin secara relatif maupun absolut.

2. Disfungsi Sel Alfa Pankreas

Sel alfa pankreas merupakan organ ke-6 yang berperan dalam hiperglikemia dan sudah diketahui sejak 1970. Sel alfa berfungsi pada sintesis glukagon yang dalam keadaan puasa kadarnya di dalam plasma akan meningkat. Peningkatan ini menyebabkan produksi glukosa hati (*hepatic glucose production*) dalam keadaan basal meningkat secara bermakna dibanding individu yang normal.

3. Sel Lemak

Sel lemak yang resisten terhadap efek antilipolisis dari insulin, menyebabkan

peningkatan proses lipolisis dan kadar asam lemak bebas (*free fatty acid/FFA*) dalam plasma. Peningkatan FFA akan merangsang proses glukoneogenesis, dan mencetuskan resistensi insulin di hepar dan otot, sehingga mengganggu sekresi insulin. Gangguan yang disebabkan oleh FFA ini disebut sebagai lipotoksitas.

4. Otot

Pada pasien DM tipe 2 didapatkan gangguan kinerja insulin yang multipel di intramioselular, yang diakibatkan oleh gangguan fosforilasi tirosin, sehingga terjadi gangguan transport glukosa dalam sel otot, penurunan sintesis glikogen, dan penurunan oksidasi glukosa.

5. Hepar

Pada pasien DM tipe 2 terjadi resistensi insulin yang berat dan memicu glukoneogenesis sehingga produksi glukosa dalam keadaan basal oleh hepar (*hepatic glucose production*) meningkat.

6. Otak

Insulin merupakan penekan nafsu makan yang kuat. Pada individu yang obese baik yang DM maupun non-DM, didapatkan hiperinsulinemia yang merupakan mekanisme kompensasi dari resistensi insulin.

7. Kolon/Mikrobiota

Perubahan komposisi mikrobiota pada kolon berkontribusi dalam keadaan hiperglikemia. Mikrobiota usus terbukti berhubungan dengan DM tipe 1, tipe 2, dan obesitas sehingga menjelaskan bahwa hanya sebagian individu berat badan berlebih akan berkembang menjadi DM. Probiotik dan prebiotik diperkirakan sebagai mediator untuk menangani keadaan hiperglikemia.

8. Usus Halus

Glukosa yang ditelan memicu respons insulin jauh lebih besar dibanding bila diberikan secara intravena. Efek yang dikenal sebagai efek inkretin ini diperankan oleh 2 hormon yaitu *glucagon-like polypeptide-1* (GLP-1) dan *glucose-dependent insulintrophic polypeptide* atau disebut juga *gastric inhibitory polypeptide* (GIP). Pada pasien DM tipe 2 didapatkan defisiensi GLP-1 dan resisten terhadap hormon GIP. Hormon inkretin juga segera dipecah oleh keberadaan enzim DPP-4, sehingga hanya bekerja dalam beberapa menit.

Saluran pencernaan juga mempunyai peran dalam penyerapan karbohidrat melalui kinerja enzim *Alfa Glukosidase* yang akan memecah polisakarida menjadi monosakarida, dan kemudian diserap oleh usus sehingga berakibat meningkatkan glukosa darah setelah makan.

9. Ginjal

Ginjal merupakan organ yang diketahui berperan dalam patogenesis DM tipe 2. Ginjal memfiltrasi sekitar 163 gram glukosa sehari. Sembilan puluh persen dari glukosa terfiltrasi ini akan diserap kembali melalui peran enzim *sodium glucose co-transporter-2* (SGLT-2) pada bagian *convulated* tubulus proksimal, dan 10% sisanya akan diabsorpsi melalui peran *sodium glucose co-transporter-1* (SGLT-1) pada tubulus desenden dan asenden, sehingga akhirnya tidak ada glukosa dalam urin. Pada pasien DM terjadi peningkatan ekspresi gen SGLT-2, sehingga terjadi peningkatan reabsorpsi glukosa di dalam tubulus ginjal dan mengakibatkan peningkatan kadar glukosa darah.

10. Lambung

Penurunan produksi amilin pada diabetes merupakan konsekuensi kerusakan sel beta pankreas. Penurunan kadar amilin menyebabkan percepatan pengosongan lambung dan peningkatan absorpsi glukosa di usus halus, yang berhubungan dengan peningkatan kadar glukosa *postprandial*.

11. Sistem Imun

Terdapat bukti bahwa sitokin menginduksi respon fase akut (disebut sebagai inflamasi derajat rendah, merupakan bagian dari aktivasi sistem imun bawaan/innate) yang berhubungan erat dengan patogenesis DM tipe 2 dan berkaitan dengan komplikasi seperti dislipidemia dan aterosklerosis. Inflamasi sistemik derajat rendah berperan dalam induksi stres pada endoplasma akibat peningkatan kebutuhan metabolisme untuk insulin.

DM tipe 2 ditandai dengan resistensi insulin perifer dan penurunan produksi insulin, disertai dengan inflamasi kronik derajat rendah pada jaringan perifer seperti adiposa, hepar dan otot. Beberapa dekade terakhir, terbukti bahwa adanya hubungan antara obesitas dan resistensi insulin terhadap inflamasi. Hal tersebut menggambarkan peran penting inflamasi terhadap patogenesis DM tipe 2, yang dianggap sebagai *immune disorder*.

Tabel 1. Klasifikasi Etiologi Diabetes Melitus

Klasifikasi	Deskripsi
Tipe1	Destruksi sel beta pankreas, umumnya berhubungan dengan defisiensi insulin absolut <ul style="list-style-type: none"> - Autoimun - Idiopatik
Tipe2	Bervariasi, mulai yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin.
Diabetesmelitus gestasional	Diabetes yang didiagnosis pada trimester kedua atau ketiga kehamilan dimana sebelum kehamilan tidak didapatkan diabetes
Tipespesifik yangberkaitan denganpenyebab lain	<ul style="list-style-type: none"> - Sindroma diabetes monogenik (diabetes neonatal, <i>maturity - onset diabetes of the young</i> [MODY]) - Penyakit eksokrin pankreas (fibrosis kistik, pankreatitis) - Disebabkan oleh obat atau zat kimia (misalnya penggunaan glukokortikoid pada terapi HIV/AIDS atau setelah transplantasi organ)

Sumber: Adi, S., Suastika, K., Lindarto, D. Decroli, E., Permana, H., Kusnadi, Y., et al. 2021. Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. PB PERKENI

Diagnosis DM ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah dan HbA1c. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatis dengan bahan plasma darah vena. Diagnosis tidak dapat ditegakkan atas dasar adanya glukosuria. Berbagai keluhan dapat ditemukan pada pasien DM. Kecurigaan adanya DM perlu dipikirkan apabila terdapat keluhan seperti: (Adi et al., 2021)

1. Keluhan klasik DM: poliuria, polidipsia, polifagia dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya.
2. Keluhan lain: lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulva pada wanita.

Tabel 2. Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus

Pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam.(B)
Atau
Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dL 2-jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram. (B)
Atau
Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL dengan keluhan klasik atau krisis hiperglikemia.
Atau
Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh <i>National Glycohaemoglobin Standardization Program</i> (NGSP) dan <i>Diabetes Control and Complications Trial assay</i> (DCCT) . (B)

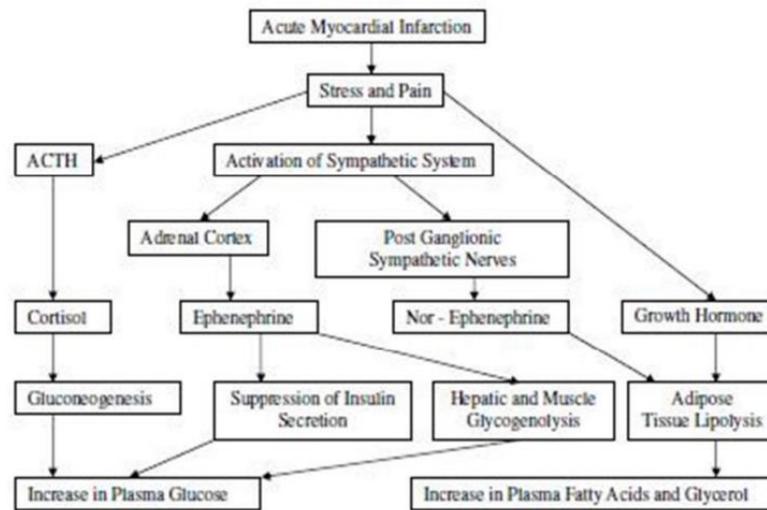
Sumber: Adi, S., Suastika, K., Lindarto, D. Decroli, E., Permana, H., Kusnadi, Y., et al. 2021. Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. PB PERKENI

2.6 Patogenesis Hiperglikemia

Ketika oklusi arteri koroner akut menyebabkan gejala, terdapat stimulasi ujung saraf simpatik postganglionik dengan pelepasan norepinefrin, dan medula adrenal dengan pelepasan epinefrin. Kedua katekolamin hadir dalam konsentrasi tinggi dalam plasma dan urin selama 24-48 jam pertama setelah timbulnya gejala. Konsentrasi katekolamin dalam plasma mencapai tingkat tinggi dalam beberapa jam pertama setelah timbulnya gejala dan kemudian tampaknya terkait dengan tingkat keparahan infark. Norepinefrin bekerja melalui reseptor betaadrenergik, untuk mengaktifkan sistem adenilsiklase dalam jaringan adiposa yang menyebabkan konversi adenosin trifosfat (ATP) menjadi siklik adenosin monofosfat (cAMP) dan cAMP mengaktifkan sistem lipolitik yang menyebabkan hidrolisis trigliserida yang disimpan menjadi digliserida, asam lemak bebas (FFA) dan juga gliserol. Pada infark miokard akut, konsentrasi FFA plasma meningkat dalam waktu 4 jam setelah timbulnya gejala. Nilai tertinggi ditemukan pada hari pertama, dan pada hari keenam nilai normal biasanya tercapai. (Badiger S., 2019)

Ada hubungan erat antara katekolamin darah dan nilai FFA pada infark miokard. Epinefrin memiliki efek yang lemah pada lipolisis jaringan adiposa tetapi tindakan utamanya saat ini adalah untuk merangsang glikogenolisis di hati dan otot dengan peningkatan kadar glukosa darah. Epinefrin juga menekan aktivitas sel beta

di pankreas dengan penurunan sekresi insulin yang menyebabkan peningkatan glukosa darah lebih lanjut. Dengan demikian, hiperglikemia terjadi setelah infark miokard akut, dan lebih dari separuh pasien ini memiliki tes toleransi glukosa yang abnormal selama 72 jam pertama serangan. Pengurangan sekresi insulin telah dibuktikan pada pasien setelah infark miokard akut setelah beban glukosa intravena dan uji Tolbutamid intravena. Sekresi kortisol dan kadar hormon pertumbuhan plasma meningkat selama 24 jam pertama setelah onset infark miokard akut. Ketika kondisi klinis membaik, derajat intoleransi glukosa berkurang dan sekresi insulin meningkat. Pada minggu kedua kadar insulin plasma di atas normal, dan pada tahap ini efek anabolik insulin dalam meningkatkan transpor asam amino ke dalam sel dan penggabungannya ke dalam protein penting untuk perbaikan cedera miokardium. Kortisol menstimulasi penguraian protein untuk tujuan glukoneogenesis dan juga enzim kunci glukoneogenesis, tetapi diragukan apakah aksi ini bekerja sampai periode akut berlalu. (Adi et al., 2021; Badiger S., 2019)



Gambar 3. Patomekanisme IMA terhadap Hiperglikemia

Sumber: Badiger, S. 2019. Hyperglycaemia and Myocardial Infarction. British Journal of Medical Practitioners. Volume 12 Number 2. BJMP 2019;12(2):a010

2.7 Efek Hiperglikemia Terhadap Sistem Kardiovaskular

Hiperglikemia akut dikaitkan dengan banyak efek samping yang berkontribusi pada hasil yang buruk pada IMANEST. Hiperglikemia akut dengan cepat menekan

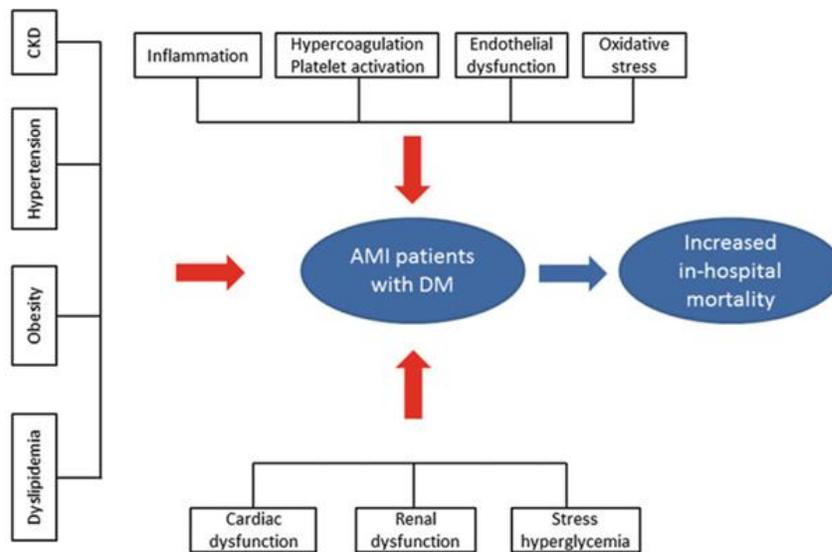
vasodilatasi yang dimediasi aliran, kemungkinan melalui peningkatan produksi radikal bebas turunan oksigen. Hiperglikemia meningkatkan pengikatan faktor-B nuklir intranuklear dan mengaktifkan faktor transkripsi proinflamasi, yang meningkatkan ekspresi matriks metaloproteinase, faktor jaringan, dan penghambat aktivator plasminogen-1. Tingkat stres oksidatif berkorelasi paling dekat dengan fluktuasi glukosa akut, bukan kronis. Peningkatan stres oksidatif mengganggu vasodilatasi yang dimediasi oksida nitrat dan mengurangi aliran darah koroner pada tingkat mikrovaskular. Pada subjek IMANEST, hiperglikemia akut dikaitkan dengan penurunan aliran TIMI grade 3 sebelum intervensi dibandingkan dengan euglikemia dan merupakan prediktor paling penting dari tidak adanya perfusi koroner. Demikian pula, pasien diabetes telah mengurangi nilai myocardial blush dan penurunan resolusi segmen ST setelah intervensi koroner yang berhasil pada IMANEST, konsisten dengan penurunan perfusi mikrovaskular. (Badiger S., 2019)

Alawaji et al. menyatakan perbedaan kadar glukosa darah antara pasien DM dan non-DM ditemukan signifikan secara statistik, dengan nilai ($p < 0,00001$). Pada pasien DM, hiperglikemia secara statistik dikaitkan secara signifikan dengan mortalitas, dengan HR sebesar 1,92 (95% CI: 1,45, 2,55, $p < 0,00001$) dan OR sebesar 1,76 (95% CI: 1,15, 2,7, $p = 0,01$). (Alawaji et al., 2024) Hiperglikemia akut dikaitkan dengan gangguan fungsi mikrosirkulasi yang dimanifestasikan oleh “no reflow” pada ekokardiografi kontras miokard setelah intervensi koroner perkutan. Kadar HbA1c yang sudah ada sebelumnya dan status diabetes tidak berbeda antara subset dengan dan tanpa reflow, menunjukkan bahwa hiperglikemia akut, bukan kronis, adalah faktor dominan. Akhirnya, efek samping hiperglikemia yang terkenal pada fungsi trombosit, fibrinolisis, koagulasi, dan prakondisi iskemik kemungkinan berkontribusi pada efek buruk hiperglikemia akut pada IMANEST. Hiperglikemia adalah cerminan dari insulinopenia relatif, yang berhubungan dengan peningkatan lipolisis dan pembentukan asam lemak bebas, serta berkurangnya penyerapan glukosa miokard dan penurunan substrat glikolitik untuk kebutuhan energi miokard pada IMANEST. Iskemia miokard menyebabkan peningkatan laju glikogenolisis dan pengambilan glukosa melalui translokasi reseptor GLUT-4 ke sarkolema. Karena oksidasi glukosa membutuhkan lebih sedikit oksigen daripada oksidasi asam lemak bebas per molekul ATP yang dihasilkan, energetik miokard lebih efisien selama peningkatan ketergantungan pada oksidasi glukosa dengan iskemia. (Badiger S., 2019)

2.8 Diabetes Melitus dan Infark Miokard Akut

Hiperglikemia akut sering terjadi pada pasien dengan IMANEST bahkan tanpa adanya riwayat DM tipe 2. Hiperglikemia ditemui hingga 50% dari semua pasien IMANEST, sedangkan DM yang didiagnosis sebelumnya hanya ada pada 20% hingga 25% pasien NSTEMI. Prevalensi DM tipe 2 atau gangguan toleransi glukosa dapat setinggi 65% pada pasien infark miokard tanpa DM sebelumnya ketika tes toleransi glukosa oral dilakukan. Peningkatan glukosa plasma dan kadar hemoglobin terglikasi saat masuk adalah prognostikator independen untuk hasil di rumah sakit dan jangka panjang terlepas dari status diabetes. Untuk setiap peningkatan kadar glukosa 18 mg/dl, terjadi peningkatan kematian sebesar 4% pada subjek nondiabetes. Ketika kadar glukosa saat masuk melebihi 200 mg/dl, mortalitas serupa pada subjek non-DM dan DM dengan infark miokard. (Milazzo et al., 2020)

Kadar Glukosa saat pasien admisi telah diidentifikasi sebagai prediktor independen utama dari gagal jantung kongestif di rumah sakit dan kematian pada NSTEMI. Pasien dengan peningkatan glukosa saat masuk dan peningkatan glukosa puasa pada hari berikutnya memiliki peningkatan mortalitas 3 kali lipat. Pasien dengan peningkatan glukosa saat masuk memiliki peningkatan kematian 21,3% dalam 2,5 tahun berikutnya. (Dirkali et al., 2007) Demikian pula, kegagalan penurunan kadar glukosa dalam waktu 24 jam setelah masuk berhubungan dengan angka kematian. Keberadaan dan derajat hiperglikemia tidak berkorelasi dengan ukuran infark, seperti yang umumnya dipikirkan. Kontra regulasi hormon seperti katekolamin, hormon pertumbuhan, glukagon dan kortisol dilepaskan secara proporsional dengan tingkat stres kardiovaskular dan dapat menyebabkan hiperglikemia dan peningkatan FFA, yang keduanya menyebabkan peningkatan glukoneogenesis hati dan penurunan insulin. (Milazzo et al., 2020)



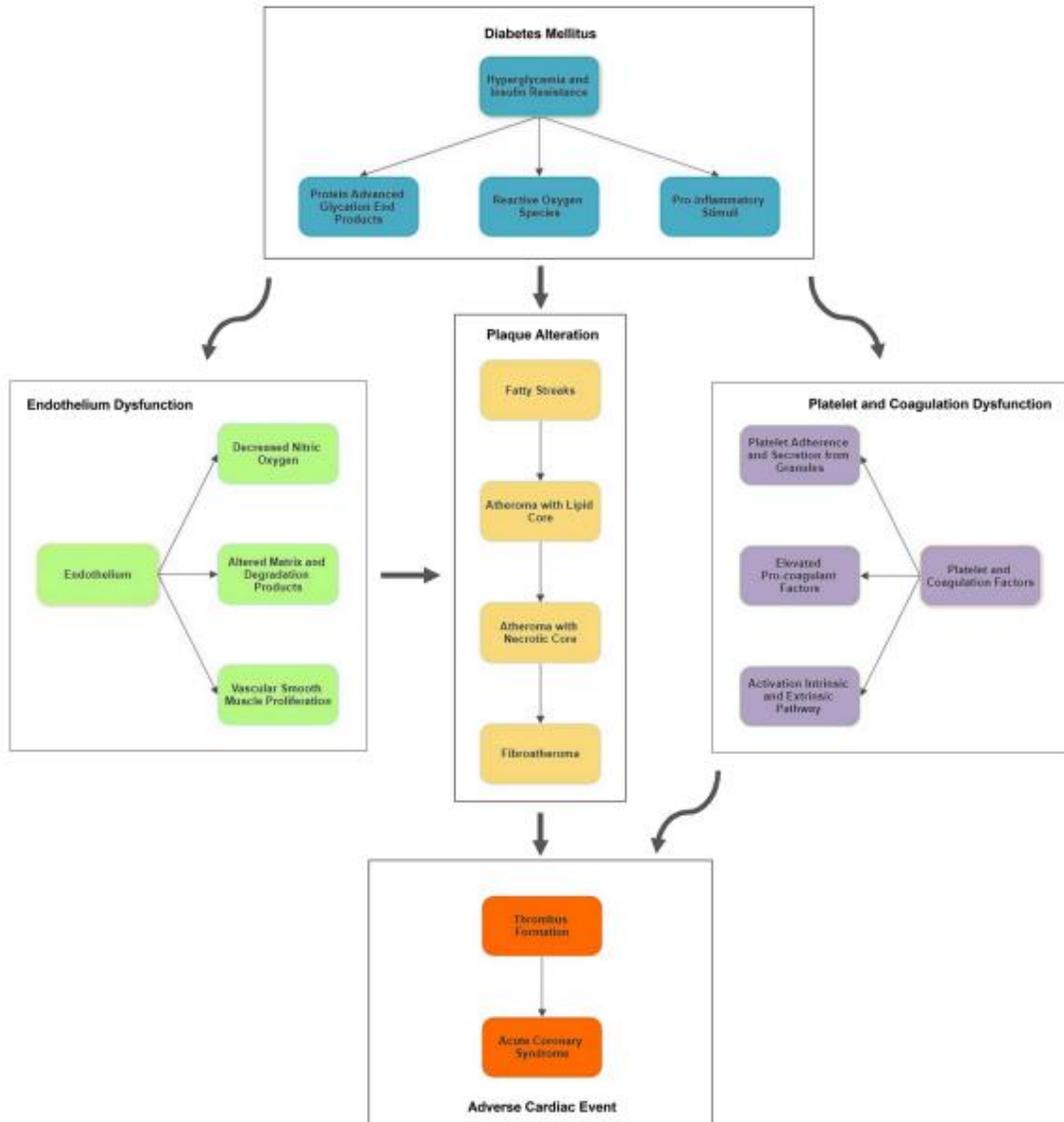
Gambar 4. Mekanisme yang Berkontribusi Terhadap Peningkatan Mortalitas IMA di Rumah Sakit pada Penderita dengan DM. AMI, acute myocardial infarction; DM, diabetes mellitus; CKD, chronic kidney disease

Sumber: Milazzo, V., Cosentino, N., Genovese, S., Campodonico, J., Mazza M, De Metrio, M., et al. 2021. Diabetes Mellitus and Acute Myocardial Infarction: Impact on Short and Long-Term Mortality. *Adv Exp Med Biol.*;1307:153-169. doi: 10.1007/5584_2020_481. PMID: 32020518.

Patofisiologi terjadinya IMA pada DM disebabkan oleh proses multifaktorial pada DM yang berkontribusi terhadap peningkatan risiko berkembangnya CAD dan ACS. Hiperglikemia persisten dan resistensi insulin menyebabkan gangguan metabolisme dan stres oksidatif melalui berbagai proses molekuler yang merangsang percepatan perkembangan, progresi dan ketidakstabilan plak aterosklerotik. Gangguan kompleks ini dibagi menjadi tiga kategori fungsional utama: disfungsi endotel, perubahan plak, dan aktivasi trombosit dengan gangguan koagulasi. Pada endotelium, gangguan ini menyebabkan disfungsi dengan penurunan produksi NO dan peningkatan produksi ROS. Sel otot polos vaskular berproliferasi ke dalam intima dan mengembangkan komponen matriks yang mendukung komposisi fibrosis. Pembentukan plak dimulai dengan akumulasi lipid sebagai lapisan lemak di dinding pembuluh darah, yang dipercepat karena terperangkapnya partikel LDL di lingkungan yang berubah. Pada tahap yang lebih lanjut, akumulasi lipid ekstraseluler menyebabkan pembentukan inti lipid, yang juga dikenal sebagai ateroma. Karena

integritas endotel yang terganggu dan neovaskularisasi di vasa vasorum, monosit mampu menembus dan menginternalisasi lipoprotein ini sebagai makrofag pelepas sitokin, yang akhirnya berakhir sebagai *Foam cell* dalam proses tersebut. Dengan banyaknya *Foam cell*, inti nekrotik terbentuk melalui apoptosis berulang, yang selanjutnya berkontribusi pada keadaan inflamasi. (Hommels et al., 2023)

Pada tahap akhir, lesi ini membentuk lapisan fibrosa tipis yang berubah menjadi fibroateroma, yang lebih rentan pecah. Ketika endotelium yang tidak berfungsi atau lapisan fibrosa bersentuhan dengan aliran darah, ia mengaktifkan trombosit yang menempel pada dinding pembuluh darah. Mekanisme yang diusulkan untuk fenomena ini adalah interaksi antara peningkatan konsentrasi faktor prokoagulan yang diinduksi diabetes dan penurunan sifat antitrombotik endotel yang dikombinasikan dengan keberadaan ROS dan rangsangan inflamasi yang disebutkan sebelumnya. Trombosit yang teraktivasi selanjutnya melepaskan banyak mediator yang menyebabkan lingkaran setan destabilisasi plak yang semakin cepat. Akhirnya, jalur koagulasi intrinsik dan ekstrinsik (yang diinduksi oleh faktor jaringan) diaktifkan, yang menghasilkan bekuan darah. (Hommels et al., 2023)



Gambar 5. Patofisiologi ketidakstabilan lesi pada Diabetes Mellitus

Sumber: Hommels, T.M., Hermanides, R.S., Fabris, E., Kedhi, E. 2023. Exploring New Insights in Coronary Lesion Assessment and Treatment in Patients with Diabetes Mellitus: The Impact of Optical Coherence Tomography. *Cardiovasc Diabetol.*;22(1):123. doi: 10.1186/s12933-023-01844-1. PMID: 37226183; PMCID: PMC10210327

2.9 Pradiabetes dan Infark Miokard Akut

Pradiabetes adalah suatu kondisi yang mencerminkan metabolisme glukosa abnormal dan berhubungan dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskuler. Diabetes yang tidak terdiagnosis sebelumnya dan gangguan toleransi glukosa sering terjadi pada pasien dengan infark miokard akut. Tes toleransi glukosa oral (TTGO) 75g yang dilakukan dalam waktu 1 minggu setelah kejadian mengungkapkan bahwa sebanyak 50% memiliki toleransi glukosa abnormal yang sebelumnya tidak diketahui berdasarkan glukosa plasma puasa (FPG), 2 jam selama tes toleransi glukosa (TTGO) atau HbA1c. Namun, kejadian *cardiovascular event* berulang pada pasien dengan toleransi glukosa abnormal tidak sepenuhnya dipahami. Pentingnya diketahui keadaan toleransi glukosa abnormal pada pasien dengan IMA tanpa riwayat DM sebelumnya dapat meningkatkan kesadaran tentang kondisi terkait dan menyebabkan skrining yang lebih sistematis. Juga, deteksi dini individu dengan pradiabetes/diabetes dengan SKA dan strategi pengurangan risiko sekunder yang agresif dapat secara nyata mengurangi tingkat komplikasi penyakit aterosklerosis kardiovaskuler berulang. (Laichuthai et al., 2020)

Suatu metaanalisis menunjukkan tingginya prevalensi toleransi glukosa abnormal yang baru ditemukan pada individu dengan MI akut dan tidak diketahui memiliki homeostasis glukosa sebelumnya. Pasien dengan pradiabetes yang baru didiagnosis dengan IMA memiliki peningkatan risiko MACE berulang dan angka kematian dibandingkan dengan pasien DM. Pada pasien Pradiabetes memiliki risiko kematian yang lebih tinggi daripada toleransi glukosa normal (HR 1,36 [95% CI 1,13–1,63], $P < 0,001$) dan MACE (1,42 [1,20–1,68], $P < 0,001$). Diabetes yang baru didiagnosis memiliki risiko kematian yang lebih tinggi daripada toleransi glukosa normal (1,74 [1,48–2,05], $P < 0,001$). Adanya keadaan toleransi glukosa abnormal, apakah pradiabetes atau diabetes, pada pasien dengan IMA merupakan prediktor kuat untuk mortalitas dan MACE berulang. Meskipun demikian, individu dengan pradiabetes, yang mengalami MI akut, sering menerima pengobatan yang kurang agresif dibandingkan dengan diabetes karena ketidaksadaran dokter akan risiko *cardiovascular event* yang tinggi. Meskipun intervensi gaya hidup dan intervensi farmakologis dapat mengurangi perkembangan TGT menjadi DM Tipe 2. (Laichuthai et al. 2020)

Faktor risiko yang dapat menyertai kondisi pradiabetes dapat meningkatkan kejadian IMA. Studi INTERHEART menjelaskan sembilan faktor risiko yang mencakup > 95% Infark Miokard Akut. Delapan faktor risiko termasuk dislipidemia, merokok, hipertensi, DM, obesitas sentral, faktor psikososial, kurangnya konsumsi buah, sayur, dan aktivitas fisik teratur secara signifikan terkait dengan infark miokard ($p < 0,0001$), sedangkan konsumsi alkohol memiliki hubungan yang lebih lemah ($p = 0,03$). Analisis multivariat menunjukkan dua faktor risiko terkuat adalah kebiasaan merokok saat ini dan peningkatan rasio apolipoprotein B100 / apolipoprotein A-I, diikuti oleh riwayat DM, HT, dan faktor psikososial. Faktor risiko baru yang langka adalah penanda inflamasi dan kadar homosistein yang tinggi. Studi INTERHEART menunjukkan prevalensi hipertensi pada kelompok Asia Selatan adalah 31,1%. Hiperaktivitas simpatis pada HT berkontribusi terhadap risiko kematian mendadak, spasme koroner, dan trombosis yang lebih tinggi. HT kronis menyebabkan hipertrofi ventrikel kiri yang menyebabkan peningkatan kebutuhan oksigen yang mengakibatkan pembentukan kolateral. Kolateral ini lebih efektif di lapisan subepikardial daripada lapisan subendokardial yang mengakibatkan infark ketebalan parsial. Pengurangan aliran darah diastolik menyebabkan iskemia tanpa oklusi pembuluh darah total. Hal ini dapat menjelaskan mengapa HT lebih mungkin menjadi risiko IMANEST dan UAP daripada IMAEST. (Ralapanawa et al., 2019)

Merokok merupakan faktor risiko untuk PJK dan hampir 30% dari semua kematian akibat SKA ditemukan disebabkan oleh merokok. Penyalahgunaan alkohol merupakan faktor risiko terjadinya SKA dini dan pasien dengan kombinasi penyalahgunaan alkohol dan merokok memiliki risiko yang lebih tinggi untuk mengembangkan SKA sangat dini daripada mereka yang hanya memiliki dua faktor risiko individu saja. Merokok saat ini merupakan prediktor independen dari beban plak aterosklerotik. Merokok menyebabkan ketidakstabilan plak dengan lapisan plak tipis yang menyebabkan peningkatan ruptur plak dan trombosis tambahan karena efek protrombotik dari merokok. (Ralapanawa et al., 2019)

2.10 Major Adverse Cardiac, Cerebrovascular Events (MACCE) pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 Dengan Sindrom Koroner Akut

MACCE didefinisikan sebagai mortalitas kardiovaskular, MI baru, kematian mendadak, kejadian serebrovaskular, atau episode HF. Seperti dijelaskan sebelumnya bahwa Diabetes Mellitus merupakan keadaan pro-inflamasi yang mencetuskan dan mempercepat aterosklerosis. Telah diketahui dengan baik bahwa orang dengan diabetes dan riwayat SKA memiliki risiko kematian yang lebih tinggi akibat penyakit kardiovaskular dibandingkan penyebab non-kardiovaskular. Pada penderita diabetes, risiko kematian setelah SKA meningkat dibandingkan dengan non-penderita diabetes meskipun ukuran infark dan fraksi ejeksi ventrikel kiri (LVEF) serupa. Dalam sub-studi *VALsartan In Acute myocardial infarcTion* (VALIANT), untuk setiap LVEF tertentu, kehadiran DM dikaitkan dengan risiko 37% lebih tinggi dari semua penyebab kematian. Setelah masuk rawat inap dengan SKA, stratifikasi risiko sering digunakan untuk memprediksi risiko kematian di rumah sakit. Skor Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) umumnya digunakan untuk tujuan ini dan telah terbukti menawarkan prediksi yang baik untuk mortalitas di rumah sakit pada pasien diabetes juga. Sayangnya, meramalkan kejadian jantung dan serebrovaskular mayor yang merugikan di luar rumah sakit setelah tindak lanjut tetap sulit dan tidak ada alat sederhana yang tervalidasi dengan baik untuk saat ini. (Baluja et al., 2019)

Pasien gagal jantung dengan riwayat SKA menunjukkan hasil yang lebih buruk dengan penurunan progresif LVEF. Savonitto et al. menetapkan bahwa pada pasien dengan diabetes dengan SKA, prediksi kematian didominasi oleh penanda disfungsi jantung. Prediktor paling kuat yang diidentifikasi adalah N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-ProBNP). Seperti yang dinyatakan dalam skor risiko PG-HACKER, fungsi ventrikel kiri merupakan prediktor hasil yang penting, tetapi DM sangat terkait dengan gagal jantung dan kematian terlepas dari LVEF. (Baluja et al., 2019; Savonitto et al., 2018) Penurunan fungsi ejeksi fraksi ventrikel kiri pada pasien dengan diabetes yang telah lama menderita diabetes cenderung lebih buruk dibandingkan dengan pasien yang baru terdiagnosis karena beberapa faktor patologis yang terjadi akibat Diabetes Kronis. (Asghar et al., 2009) Bila tidak terkontrol dengan baik, memiliki dampak kumulatif dan progresif terhadap jantung, yang dapat

menyebabkan *Diabetic Cardiomyopathy*. Hal ini disebabkan oleh adanya peningkatan *Advanced Glycation End Products (AGEs)* dan *Reactive Oxygen Species (ROS)* yang berkepanjangan. (Boudina et al., 2007) The Multinational MONItoring of trends and determinants in CArdiovascular disease (MONICA) studi ini menunjukkan bahwa kematian dari infark miokard akut pada penderita diabetes adalah empat kali lebih tinggi pada pria dan tujuh kali lebih tinggi pada wanita daripada non-diabetes. (Baluja et al., 2019)

Pada pasien DM dengan CAD keunggulan CABG dibandingkan PCI telah dibuktikan dalam beberapa penelitian di seluruh dunia, dan merupakan penanganan pilihan standar dan strategi revaskularisasi yang lebih disukai yang direkomendasikan oleh pedoman saat ini (Kelas IA). Hal ini dikaitkan dengan hasil luaran klinis jangka panjang yang lebih baik dan dapat mengurangi kejadian MACCE. Selain itu, patensi stent tidak efektif pada pasien diabetes dibandingkan pada pasien non diabetes, dengan risiko 2–4 kali lebih tinggi untuk berkembang menjadi in-stent restenosis setelah PCI. Sehingga dapat dikaitkan dengan kejadian Infark Miokard berulang pada pasien DM dengan IMANEST. (Ram et al., 2022) Hilangnya waktu terapi optimal untuk reperfusi arteri koroner yang bermasalah telah dikaitkan dengan kejadian komposit negatif, termasuk infark miokard yang luas, durasi rawat inap yang lama, dan tingkat kematian yang lebih tinggi. (Li Z et al., 2021)

Perkembangan akut iskemik stroke pada pasien yang mengalami IMA jarang terjadi tetapi memiliki risiko kematian yang tinggi. Patogenesis oklusi serebral dan koroner berbeda. Oklusi serebral akut sifatnya lebih heterogen, termasuk dari emboli thrombus yang berasal dari jantung dan aterosklerosis dengan trombosis yang berasal dari arteri di atasnya. Dalam satu studi, prevalensi emboli jantung setelah IMA adalah 2,9%, termasuk 73% pasien dengan fibrilasi atrium dan 15% dengan koroner multivessel. Akinesia LV atau diskinesia menyebabkan hemostasis juga perubahan inflamasi dan hiperkoagulabilitas selama 3 bulan pertama setelah IMA. Penurunan fungsi LV setelah IMA dikaitkan dengan peningkatan risiko stroke. Untuk setiap penurunan 5% poin fraksi ejeksi, ada peningkatan risiko sebesar 18% untuk terjadinya stroke. Risiko stroke ada bahkan pada pasien dengan disfungsi LV yang menurun secara kronis (lebih dari 3 bulan setelah IMA). (Boyanpally et al., 2021)

Pada populasi pasien dengan DM Banerjee et al. melaporkan bahwa Setiap tahunnya penderita DM mengalami peningkatan risiko stroke sebesar 3%. Beberapa

mekanisme potensial dapat menjelaskan hubungan durasi diabetes dan stroke. Ada bukti hubungan antara durasi diabetes dan lesi aterosklerotik, termasuk ketebalan intima medial dan fibroateroma kap yang tipis. Ketebalan plak karotis telah terbukti memprediksi stroke iskemik. Selain itu, hipertensi dua kali lebih umum terjadi pada mereka yang menderita DM daripada pada orang tanpa diabetes, dan hipertensi jangka panjang menyebabkan komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular yang dipercepat di antara mereka yang menderita DM. Risiko mikroalbuminuria telah terbukti meningkat seiring dengan meningkatnya durasi DM dan mikroalbuminuria telah dilaporkan sebagai faktor risiko stroke yang kuat dan independen di antara pasien diabetes. Mediator potensial lainnya mungkin adalah disfungsi endotel dan kelainan pada fibrinogen dan mekanisme pembekuan. (Banerjee et al., 2012)

Dalam meta-analisis, risiko relatif yang disesuaikan dari setiap stroke yang terkait dengan diabetes adalah 2,28 (95% CI: 1,93–2,69) pada wanita, sedangkan pada pria adalah 1,83 (95% CI: 1,60–2,08) jika dibandingkan dengan individu tanpa diabetes. Stroke iskemik dapat disebabkan oleh tiga penyebab umum utama, termasuk aterosklerosis arteri besar, penyakit pembuluh darah kecil otak, dan emboli jantung (Gambar 12), serta sejumlah penyebab yang kurang umum. Diabetes mungkin berperan aktif dalam masing-masing dari tiga mekanisme utama tersebut. Peradangan juga memainkan peran penting dalam perkembangan plak aterosklerotik, dan peningkatan respons peradangan sering diamati pada individu dengan diabetes, ditunjukkan dengan peningkatan kadar protein C-reaktif (CRP), suatu penanda sensitif peradangan sistemik. (Mosenzon et al., 2023)