

**EVALUASI RISIKO HIPOKALEMIA DAN ARITMIA AKIBAT
PENGUNAAN INSULIN PADA PASIEN PENYAKIT JANTUNG
KORONER KOMPLIKASI DIABETES MELLITUS DI PUSAT JANTUNG
TERPADU RUMAH SAKIT WAHIDIN SUDIROHUSODO**

(HYPOKALEMIA AND ARRHYTHMIA RISK EVALUATION DUE TO
INSULIN THERAPY IN CORONARY HEART DISEASE WITH DIABETES
MELLITUS IN THE INTEGRATED HEART CENTER OF WAHIDIN
SUDIROHUSODO HOSPITAL)

HASTUTI TAJUDDIN

N012201002



SEKOLAH PASCASARJANA

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2022

**EVALUASI RISIKO HIPOKALEMIA DAN ARITMIA AKIBAT
PENGUNAAN INSULIN PADA PASIEN PENYAKIT
JANTUNG KORONER KOMPLIKASI DIABETES MELLITUS
DI PUSAT JANTUNG TERPADU RUMAH SAKIT WAHIDIN
SUDIROHUSODO**

Tesis
Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi
Farmasi

Disusun dan diajukan oleh

HASTUTI TAJUDDIN

Kepada

**PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2022

**EVALUASI RISIKO HIPOKALEMIA DAN ARITMIA AKIBAT
PENGUNAAN INSULIN PADA PASIEN PENYAKIT
JANTUNG KORONER KOMPLIKASI DIABETES MELLITUS
DI PUSAT JANTUNG TERPADU RUMAH SAKIT WAHIDIN
SUDIROHUSODO**

Disusun dan diajukan oleh

**HASTUTI TAJUDDIN
NIM N012201002**

telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Tesis yang dibentuk, dalam
rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Magister
Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin

pada tanggal

dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan
Menyetujui,

Pembimbing Utama

Prof. Dr. Elly Wahyudin, DEA., Apt
Nip. 195601141986012001

Pembimbing Pendamping

Yulia Yusrini Djabir, M.Si, MBM. SC., Phd., Apt
Nip. 197807282002122003

Ketua Program Studi Magister
Ilmu Farmasi Fakultas Farmasi,

Muhammad Aswad, M. Si., Ph.D., Apt
Nip. 1980001012003121004

Dekan Fakultas Farmasi
Universitas Hasanuddin



Prof. Dr. rer.nat. Marianti Manggau., Apt
Nip. 196703191992032002

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : Hastuti Tajuddin
NIM : N012201002
Program studi : Farmasi
Jenjang : S2

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul

“Evaluasi Risiko Hipokalemia dan Aritmia Akibat Penggunaan Insulin pada Pasien Penyakit Jantung Koroner Komplikasi Diabetes Mellitus di Pusat Jantung Terpadu Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain bahwa tesis yang saya tulis ini benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Juni 2022

Yang Menyatakan

Hastuti Tajuddin



Prakata

Alhamdulillah Rabbil'alamiin, Puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah سُبْحَانَهُ وَ تَعَالَى karena atas Rahmat dan Hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini sebagai salah satu syarat memperoleh gelar Magister Ilmu Farmasi di Universitas Hasanuddin.

Penulis menyadari bahwa banyak kekurangan yang terdapat dalam penulisan tesis ini, sebagai akibat keterbatasan pengetahuan penulis. Olehnya karena itu, kritik dan saran dari berbagai pihak sangat diharapkan untuk penyempurnaan tesis ini.

Alhamdulillah penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan tesis ini karena adanya bantuan dan dorongan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis banyak menyampaikan rasa terima kasih yang tulus dan ikhlas, serta penghargaan yang setinggi-tingginya, terutama kepada Allah سُبْحَانَهُ وَ تَعَالَى yang telah memberikan kemudahan dalam penulisan ini, hamba senantiasa bersyukur atas segala limpahan nikmat dan rahmat yang senantiasa Engkau berikan. Terima kasih kepada Tim pembimbing ibu Prof. Dr. Elly Wahyudin, DEA., Apt. dan terkhusus Ibu Yulia Yusrini Djabir, M.Si, MBM.SC., Ph.D., Apt yang telah banyak meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan, saran dan dukungan selama proses penelitian sampai pada penyelesaian tesis ini. Terima kasih kepada tim penguji bapak Firzan Nainu, M.Biomed., Ph.D., Apt ibu Prof. DR. Latifah Rahman, DESS., Apt dan ibu Prof. Asnah Marzuki, M.Si., Apt yang telah memberikan masukan dan saran dalam

tesis ini. Tidak lupa pula penulis mengucapkan terima kasih kepada Dekan/Wakil Dekan, Ketua Prodi, Staf Dosen Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.

Terima kasih juga penulis sampaikan kepada kedua orang tua yang saya muliakan bapak Alm. Drs. H. Tajuddin, M. Pd dan ibu Dra. Hj. Hafsah juga ananda tercinta Aisyah Yusriyyatunnisa dan Adelia Latisha Izzatunnisa serta adik-adik Yusriani Tajuddin, S.KM, Yusran Tajuddin, M.Pd, Rahmayanti, M.T dan Apt. Nursakinah serta seluruh keluarga yang telah memberikan dukungan dalam doa dan semangat selama penulis menjadi mahasiswa magister di Fakultas Farmasi. Terima kasih kepada rekan-rekan mahasiswa/i Magister Farmasi Angkatan 2020, terkhusus teman-teman klinik Akhmad Ardiansyah, Yayuk Sri Rahayu, Matra Novalia, Raudhatul Jannah, Azima kalian luar biasa atas dukungan, kerjasama, motivasi dan kekompakannya selama ini.

Semoga Allah **سُبْحَانَهُ وَ تَعَالَى** memberikan balasan atas kebaikan yang telah Bapak/ibu/saudara/i berikan. Akhirnya, penulis berharap semoga tesis ini bermanfaat untuk ilmu pengetahuan khususnya dibidang farmasi.

Makassar, Juli 2022

Penyusun

Hastuti Tajuddin

ABSTRAK

HASTUTI TAJUDDIN. *EVALUASI RISIKO HIPOKALEMIA DAN ARITMIA AKIBAT PENGGUNAAN INSULIN PADA PASIEN PENYAKIT JANTUNG KORONER KOMPLIKASI DIABETES MELLITUS DI PUSAT JANTUNG TERPADU RUMAH SAKIT WAHIDIN SUDIROHUSODO*

(dibimbing oleh Elly Wahyudin dan Yulia Yusrini Djabir).

Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab paling umum morbiditas dan mortalitas pada pasien diabetes. Penderita Diabetes Mellitus (DM) seringkali membutuhkan terapi insulin untuk mengontrol hiperglikemia, namun hal ini berhubungan dengan risiko hipokalemia dan disritmia penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi prevalensi dan risiko hipokalemia dan aritmia akibat terapi insulin pada pasien DM dengan komorbiditas Penyakit Jantung Koroner (PJK). Penelitian dilakukan secara retrospektif berdasarkan data rekam medis dari Januari 2021 sampai Desember 2021 di RSUP Wahidin Sudirohusodo. Kriteria inklusi meliputi pasien rawat jalan yang didiagnosis DM dengan komorbiditas PJK. Para pasien dibagi menjadi 2 kelompok, mereka yang menerima insulin dan mereka yang menerima obat antidiabetik oral (OAD). Hipokalemia didefinisikan jika elektrolit ditandai dengan konsentrasi kalium serum yang rendah dengan kisaran normal 3,5 – 5,0 mEq/L. Aritmia didefinisikan jika perubahan abnormal pada detak jantung yang teratur, termasuk detak jantung yang tidak teratur, detak jantung yang dilewati, detak jantung yang cepat (takikardia), atau detak jantung yang lambat (bradikardia). Hasil, data diperoleh dari rekam medis 322 pasien, 161 dirawat dengan insulin, dan 161 menerima OAD. Pasien yang diobati dengan insulin memiliki kadar kalium darah yang secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan kelompok OAD. Kelompok insulin mengalami 63,40% kejadian hipokalemia, sedangkan pada kelompok OAD hanya 16,80% yang mengalami hipokalemia ($p < 0,05$). Adanya aritmia terdeteksi pada 63,40 % pasien yang mendapat terapi insulin, sedangkan pada kelompok OAD hanya 29,80% yang mengalami aritmia ($p < 0,05$). Oleh karena itu, dapat disimpulkan terapi insulin pada pasien DM dengan penyakit jantung koroner dapat meningkatkan kejadian hipokalemia yang dapat mengakibatkan aritmia pada pasien penyakit jantung koroner.

Kata Kunci : Hipokalemia, Insulin, Aritmia, Diabetes Mellitus, Penyakit Jantung Koroner

ABSTRACT

Cardiovascular disease is the most common cause of morbidity and mortality in diabetic patients. Patients with Diabetes Mellitus (DM) often require insulin therapy to control hyperglycemia, yet, it is associated with the risk of hypokalemia and dysrhythmia this research aims to evaluate the prevalence and the risk of hypokalemia and arrhythmia due to insulin therapy in DM patients with Coronary Heart Disease (CHD) comorbidity. The study was conducted retrospectively based on medical record data from January 2021 to December 2021 in Wahidin Sudirohusodo general hospital. The inclusion criteria include the out-hospital patients diagnosed with DM with CHD comorbidity. The patients were divided into 2 groups, those who received insulin and those who received oral antidiabetic drugs (OAD). Hypokalemia was defined if an electrolyte characterized by a low serum potassium concentration with a normal range of 3.5 – 5.0 mEq/L. Arrhythmia was defined if abnormal changes in a regular heartbeat, including an irregular heartbeat, a skipped heartbeat, a fast heart rate (tachycardia), or a slow heart rate (bradycardia). Results The data were obtained from 322 patients' medical record, 161 was treated with insulin, and 161 received OAD. The insulin-treated patients had a significantly lower blood potassium level compared to the OAD group. The insulin group had 63,40% incidents of hypokalemia, while in the OAD group only 16,80% experienced hypokalemia ($p < 0.05$). The presence of arrhythmia was detected in 63,40 % of insulin-treated patients, while only 29,80% had arrhythmia in the OAD group ($p < 0,05$). Therefore it can be concluded Insulin Therapy in DM patients with coronary heart disease can increase the incidence of hypokalemia, which may result in arrhythmia in patients with coronary heart disease.

Keywords: Hypokalemia, Insulin, Arrhythmia, Diabetes mellitus, Coronary heart disease

DAFTAR ISI

Prakata.....	v
ABSTRAK.....	vii
ABSTRACT.....	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
BAB I	
PENDAHULUAN	
A.Latar Belakang.....	1
B.Rumusan Masalah.....	4
C.Tujuan Penelitian.....	5
D.Manfaat Penelitian.....	6
BAB II	
TINJAUAN PUSTAKA	
A.Penyakit Jantung Koroner.....	7
B.Diabetes Mellitus.....	12
C.Insulin.....	19
D.Kalium.....	22
a. Efek insulin terhadap pengaturan kalium.....	25
b. Efek hipokalemia terhadap kejadian kardiovaskular.....	26
E.Kerangka Teori.....	28
F. Kerangka Konsep.....	29
BAB III	
METODE PENELITIAN	
A.Rancangan Penelitian.....	30
B.Waktu dan Lokasi Penelitian.....	30
C.Populasi dan Sampel Penelitian.....	30
1. Populasi.....	30
2. Sampel.....	31
D.Defenisi Operasional.....	32
E.Pengumpulan Data.....	35

F. Analisis Data.....	36
BAB IV	
HASIL DAN PEMBAHASAN	
1. Data Demografi Pasien.....	37
2. Data Pemeriksaan Kadar Kalium	39
3. Data Prevalensi Kejadian Aritmia	43
4. Data Pemeriksaan GDS.....	44
5. Data Pemeriksaan Tanda Vital.....	45
BAB V	
PENUTUP	
A.KESIMPULAN.....	51
B.SARAN.....	51
DAFTAR PUSTAKA.....	52
LAMPIRAN.....	58

DAFTAR TABEL

Tabel 1: Spesifikasi obat dan faktor pasien dalam memilih antihyperglykemik orang dewasa.....	18
Tabel 2 Kadar elektrolit dalam cairan ekstrasel dan intrasel	24

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Pengobatan penurun glukosa pada diabetes	19
Gambar 2 Modified diagnostic criteria for diabetes	20
Gambar 3 Kation dan anion utama dalam cairan ekstrasel dan intrasel...23	

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Proses seleksi data.....	58
Lampiran 2 Tabel data.....	59
Lampiran 3 Analisis statistik.....	88
Lampiran 4 Kode etik.....	114

BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Penyakit jantung koroner atau PJK menjadi penyebab sekitar 30% kematian di seluruh dunia. Menurut WHO tahun 2005, jumlah kematian penyakit kardiovaskular (terutama penyakit jantung koroner, stroke, dan penyakit jantung rematik) meningkat secara global dari 14,4 juta menjadi 17,5 juta pada tahun 1990. *American Heart Association* (AHA) pada tahun 2004 memperkirakan prevalensi penyakit jantung koroner di Amerika Serikat sekitar 13.200.000 (Zahrawardani et al., 2013).

Di Indonesia penyakit kardiovaskular menempati peringkat ke-4 penyebab kematian setelah stroke, hipertensi dan diabetes mellitus (DM). Angka kejadian penyakit jantung berdasarkan Riset Kesehatan Dasar di Provinsi Sulawesi Selatan sebesar 1,46% (Riskesdas, 2018). Penyakit Jantung Koroner atau PJK terjadi akibat penyempitan atau penyumbatan di dinding pembuluh darah koroner karena adanya endapan lemak dan kolesterol sehingga mengakibatkan suplai darah ke jantung menjadi terganggu.

Terdapat hubungan erat antara DM dan penyakit kardiovaskular, yang merupakan penyebab morbiditas dan mortalitas paling umum pada pasien diabetes. Faktor risiko kardiovaskular seperti obesitas, hipertensi,

dan dislipidemia sering terjadi pada pasien DM, menyebabkan peningkatan risiko kejadian jantung (*cardiovascular event*) (Leon 2015). Salah satu mekanisme yang menghubungkan DM dan obesitas dengan penyakit kardiovaskular adalah inflamasi tingkat rendah. DM dan resistensi insulin dikaitkan dengan ekspresi berlebih dari banyak sitokin oleh jaringan adiposa, interleukin (IL) -1, IL-6, leptin, resistin MCP-1, PAI-1, fibrinogen dan angiotensin (Leon 2015).

Studi epidemiologi dan prospektif awal telah mengamati seringnya kedua kondisi tersebut hidup berdampingan, diabetes mellitus dapat memicu atau memperburuk penyakit jantung karena terjadi akumulasi produk akhir glikasi, stress oksidatif, gangguan inflamasi, penumpukan kalsium intraseluler, perubahan ekspresi microRNA, belum lagi terbentuknya aterosklerosis dan penyakit arteri koroner (Lehrke & Marx, 2017).

Penatalaksanaan diabetes mellitus merekomendasikan penggunaan insulin pada pasien yang sudah tidak dapat mencapai target HbA1C <7% dengan terapi kombinasi obat hipoglikemik oral (AHA 2020), Namun beberapa literatur telah mengasosiasikan timbulnya efek samping hipokalemia dengan penggunaan insulin yang dapat memicu kejadian kardiovaskular seperti aritmia yang mengancam hidup pasien. Hipokalemia merupakan gangguan elektrolit kalium yang biasanya

disebabkan oleh perubahan asupan kalium, perubahan ekskresi, namun dapat pula disebabkan oleh perubahan transeluler (Viera *et. al*, 2015)

Namun, insulin dapat menyebabkan hipokalemia ringan karena insulin bekerja mendorong masuknya K^+ ke dalam otot rangka dan sel hati dengan meningkatkan aktivitas pompa $Na^+-K^+-ATPase$. Peningkatan sekresi epinefrin akibat hipoglikemia yang diinduksi insulin juga dapat berperan memperburuk hipokalemia. Mayoritas pasien dengan ketoasidosis diabetik (DKA) dan hiperosmolar dan hiperglikemia(HHS) mengalami kekurangan K^+ dengan defisit K^+ rata-rata 3-5 mEq / kg, tetapi dalam beberapa kasus dapat melebihi 10 mEq / kg. Sejumlah faktor berkontribusi terhadap penurunan kadar kalium termasuk muntah, peningkatan kehilangan kalium akibat diuresis osmotik dan ekskresi anion ketoasid, dan hilangnya K^+ dari sel karena glikogenolisis dan proteolisis. Oleh karena itu, terapi insulin ada kemungkinan dapat meningkatkan risiko hipokalemia berat terutama pada pasien dengan konsentrasi K^+ serum yang normal atau rendah pada saat masuk rumah sakit (Liamis, 2014).

Kekurangan kalium (hipokalemia) dapat mengubah fungsi beberapa organ dan yang paling utama mempengaruhi sistem kardiovaskular, sistem neurologik, otot, serta ginjal. Kondisi ini dapat menentukan mortalitas dan morbiditas pasien (David & Wingo, 1997). Dua efek samping utama hipokalemia yang mempengaruhi sistem kardiovaskular yaitu hipertensi dan aritmia ventrikel. Penelitian

menunjukkan bahwa kekurangan kalium dapat meningkatkan tekanan darah, ekspansi volume intravaskular, dan dapat meningkatkan efek hipertensi berbagai neurohormonal. Hipokalemia dapat menjadi kondisi predisposisi berkembangnya berbagai aritmia ventrikel termasuk fibrilasi ventrikel (David & Wingo, 1997). Hipokalemia juga menyebabkan hiperpolarisasi dan tidak responsifnya membran. Jika keseimbangan kalium terganggu dapat mengakibatkan terganggunya konduksi listrik jantung, disritmia bahkan kematian mendadak (Kardalas et al., 2018).

Berdasarkan uraian diatas maka perlu dilakukan penelitian mengenai evaluasi risiko penggunaan insulin terhadap insiden hipokalemia dan aritmia pada pasien jantung komplikasi diabetes di Pusat Jantung Terpadu Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar. Hal ini dapat bermanfaat dalam memberikan informasi untuk meningkatkan sistem monitoring terapi insulin dan efek samping hipokalemia pada pasien.

B. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan pada latar belakang yang telah diuraikan diatas, maka dapat dirumuskan masalah yaitu:

1. Bagaimana pengaruh penggunaan insulin terhadap risiko terjadinya hipokalemia pada pasien jantung koroner dengan komplikasi diabetes mellitus di Pusat Jantung Terpadu Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar.
2. Bagaimana pengaruh penggunaan insulin terhadap risiko terjadinya aritmia pada pasien jantung koroner dengan komplikasi diabetes mellitus di Pusat Jantung Terpadu Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar.

C. TUJUAN PENELITIAN

Penelitian ini bertujuan untuk:

1. Mengevaluasi tingkat risiko terjadinya hipokalemia pada pasien penyakit jantung koroner yang menggunakan terapi insulin untuk mengontrol hiperglikemia di Pusat Jantung Terpadu Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar.
2. Mengevaluasi tingkat risiko terjadinya aritmia pada pasien penyakit jantung koroner yang menggunakan terapi insulin untuk mengontrol hiperglikemia di Pusat Jantung Terpadu Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar.

D. MANFAAT PENELITIAN

Penelitian ini diharapkan mampu memberikan manfaat antara lain:

1. Bagi tenaga medis: memberikan data dan informasi tentang resiko terjadinya hipokalemia dan aritmia pada pasien jantung yang menggunakan insulin.
2. Bagi tenaga kefarmasian: memberikan data dan informasi tentang pengaruh insulin terhadap resiko terjadinya hipokalemia dan aritmia.
3. Dalam bidang akademik: menambah pustaka dan dapat menjadi acuan bagi pengembangan penelitian untuk terapi insulin pada pasien jantung
4. Bagi peneliti : menambah pengetahuan dan pengalaman peneliti dalam menjalankan praktek kefarmasian terkhusus farmasi klinik terutama dalam penanganan pemakaian insulin terhadap pasien jantung.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. PENYAKIT JANTUNG KORONER

Gangguan sistem kardiovaskular disebabkan oleh berbagai faktor risiko. Faktor tersebut ada yang tidak dapat diubah, antara lain: usia, jenis kelamin, riwayat keluarga dengan infark miokard, sementara itu faktor risiko yang dapat diubah antara lain : kebiasaan merokok, berat badan berlebihan, aktifitas fisik yang kurang, kadar lemak dan gula yang tinggi, serta hipertensi. Keberadaan faktor-faktor tersebut akan meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular. Semakin tinggi faktor tersebut, semakin tinggi pula risiko seseorang menderita penyakit jantung (Syamsudin, 2011) Penyakit Jantung adalah suatu keadaan dimana jantung tidak dapat melakukan fungsinya dengan baik sehingga kerja jantung sebagai pemompa darah dan oksigen ke seluruh tubuh terganggu, terganggunya peredaran oksigen dan darah tersebut dapat disebabkan karena otot jantung yang melemah, adanya celah antara serambi kiri dan serambi kanan yang mengakibatkan darah bersih dan darah kotor tercampur (Anies, 2015).

Menurut WHO (2018) ada beberapa jenis penyakit jantung antara lain adalah :

1. Penyakit Jantung Koroner adalah kelainan pada pembuluh darah yang menyuplai otot jantung yang menjadikan jantung tidak dapat memompa darah dengan baik karena timbunan plak.
2. Penyakit Serebrovaskular (CVD) adalah kelainan pada pembuluh darah yang menyuplai otak yang berupa penyumbatan, terutama arteri otak.
3. Penyakit Arteri Perifer adalah sebuah kondisi penyempitan pembuluh darah arteri yang menyebabkan aliran darah tersumbat. Penyempitan ini disebabkan oleh timbunan lemak pada dinding arteri yang berasal dari kolesterol atau zat buangan lain.
4. Penyakit Jantung Rematik adalah kerusakan pada otot jantung dan katup jantung dari demam rematik, yang disebabkan oleh bakteri streptokokus.
5. Penyakit Jantung Bawaan adalah kelainan struktur jantung yang dialami sejak bayi dilahirkan.
6. Gagal jantung adalah kondisi saat otot jantung menjadi sangat lemah sehingga tidak bisa memompa cukup darah ke seluruh tubuh pada tekanan yang tepat.

Penyakit kardiovaskular (CVD) adalah sekelompok penyakit yang meliputi jantung dan pembuluh darah, dengan demikian termasuk penyakit

jantung koroner (PJK) dan penyakit arteri koroner (CAD), dan sindrom koroner akut (ACS) diantara beberapa kondisi lainnya. Meskipun ahli kesehatan sering menggunakan kedua istilah CAD dan ACS secara bergantian, serta PJK, keduanya tidak sama. ACS adalah subkategori CAD, sedangkan PJK hasil dari CAD. Di sisi lain, CAD ditandai dengan aterosklerosis di arteri koroner dan dapat asimtomatik, sedangkan ACS hampir selalu muncul dengan gejala, seperti angina tidak stabil, dan sering dikaitkan dengan infark miokard (MI) terlepas dari adanya CAD pada akhirnya, PJK biasanya digunakan untuk merujuk pada proses patologis yang mempengaruhi arteri koroner (biasanya aterosklerosis) sedangkan PJK meliputi diagnosis angina pektoris, MI, dan silent myocardial ischemia (Sanchis *et. al*, 2016).

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. Pada waktu jantung harus bekerja lebih keras terjadi ketidak seimbangan antara kebutuhan dan asupan oksigen.

Kadar kolesterol plasma telah lama ditetapkan sebagai faktor risiko penyakit jantung koroner, dan menurunkan kadar kolesterol, terutama kolesterol lipoprotein densitas rendah (LDL-C), cedera atau infeksi dapat mengganggu fungsi endotel normal dan memulai pembentukan lesi

aterosklerotik yang dikenal sebagai garis lemak. Garis lemak biasanya terdiri dari makrofag dan sel T yang tertanam dalam lapisan tipis lipid di dinding arteri. 2-5 Makrofag menelan lipid, menjadi sel busa aktif yang melepaskan serangkaian molekul kemoatraktan, sitokin, dan faktor pertumbuhan. Lebih banyak limfosit tertarik ke lesi dan pada gilirannya, menambah kumpulan molekul efektor yang mengembang dan mempercepat respons inflamasi. Saat siklus ini berulang, plak membentuk inti berlemak yang ditutupi oleh matriks berserat yang menstabilkan struktur. Bukti yang terkumpul menunjukkan bahwa perkembangan aterosklerotik terjadi akibat peradangan mikro yang dimediasi oleh sitokin proinflamasi. Pengamatan bahwa monosit dan limfosit T hadir di semua tahap perkembangan plak konsisten dengan inflamasi aktif. Inflamasi kronis tingkat rendah meningkatkan deposisi plak aterosklerotik pada model hewan. Selain itu, peningkatan level reaktan fase akut C-reactive protein (CRP) diyakini menjadi penanda proses inflamasi dan mungkin juga berguna untuk memprediksi kejadian koroner. Laporan menunjukkan bahwa CRP lebih dari sekadar penanda dan mungkin menjadi mediator aterosklerosis (Chilton, 2004).

Aterosklerosis, penyebab penyakit jantung koroner (PJK), adalah kondisi peradangan kronis yang melibatkan lapisan subendotel koroner serta arteri besar. Disfungsi endotel dan infiltrasi lipid sangat penting untuk inisiasi dan perkembangan proses aterosklerotik. Setelah beberapa dekade tanpa gejala, sindrom koroner akut umumnya dipicu oleh oklusi

koroner, yang disebabkan oleh trombosis yang dipicu oleh gangguan pada plak sarat lipid yang rentan dengan tutup fibrosis tipis yang tidak kalsifikasi. Berbagai faktor risiko berkontribusi pada etiologi penyakit ini. Faktor biologis (genetika, penuaan, jenis kelamin) dan faktor fisiologis yang dapat diubah (terutama dislipidemia, tekanan darah tinggi, diabetes mellitus, dan kapasitas aerobik rendah) dan faktor risiko gaya hidup (terutama kebiasaan makan, merokok, ketidakaktifan fisik, dan kelebihan berat badan / obesitas). Endotel memainkan peran penting dalam mengatur tonus vaskular regional aliran darah dan renovasi dan perbaikan arteri. Sel endotel yang sehat juga melindungi arteri dari proses inflamasi yang bertanggung jawab atas perkembangan aterosklerosis, serta melawan konsekuensi trombotiknya. Disfungsi endotel (DE) atau cedera biasanya disebabkan oleh peningkatan stres oksidatif, penuaan, dan faktor risiko konvensional dan baru untuk PJK, termasuk gaya hidup yang tidak banyak bergerak. DE memainkan peran sentral dalam inisiasi dan perkembangan aterosklerosis dan gejala sisa trombotiknya. Dengan adanya DE, terjadi gangguan hiperemia reaktif akibat penurunan vasodilatasi yang dimediasi aliran endothelial (A. S. Leon & Bronas, 2009).

Aterosklerosis adalah penyakit peradangan arteri yang kompleks, kronis, dan berukuran besar dan sedang, akibat interaksi antara sel dinding arteri dan sel darah putih, dan peningkatan pengambilan, penjeratan, dan pengendapan lipid, terutama lipoprotein densitas rendah

(LDL), di subendothelium dinding arteri. Kejadian koroner yang lebih serius, biasanya disebut sebagai sindrom koroner akut (yaitu angina tidak stabil, infark miokard, atau takiaritmia ventrikel yang menyebabkan kematian mendadak), umumnya dipicu oleh trombosis koroner yang terbentuk di lokasi gangguan pada plak aterosklerotik yang rentan. Plak rentan, yang biasanya menyebabkan penyempitan lumen koroner kurang dari 50%, ditandai dengan adanya inti lipid eksentrik yang besar dan adanya banyak sel inflamasi, terutama makrofag (A. S. Leon & Bronas, 2009).

B. DIABETES MELLITUS

Defenisi Diabetes mellitus (DM) adalah kelainan metabolisme. Meskipun jumlahnya banyak penyebab etiologi, defek sekresi insulin, kerja insulin (sensitivitas), atau keduanya menyebabkan peningkatan glukosa darah serta metabolisme lemak dan protein yang berubah (DiPiro et al., 2020).

Diabetes Mellitus, lebih sederhana disebut diabetes adalah kondisi serius, jangka Panjang atau kronis yang terjadi Ketika ada peningkatan kadar glukosa dalam darah seseorang karena tubuh tidak dapat memproduksi atau cukup hormon insulin, atau tidak dapat secara efektif menggunakan insulin yang dihasilkannya (L'Heveder & Nolan, 2013).

Menurut International Diabetes Federation 2019 terdapat beberapa klasifikasi DM berikut adalah penjelasan klasifikasi :

1. DM Tipe 1

DM Tipe 1 disebabkan oleh reaksi autoimun dimana sistem kekebalan tubuh menyerang sel β penghasil insulin di pankreas. Akibatnya, tubuh menghasilkan insulin yang sangat sedikit dengan defisiensi insulin relatif atau absolut. Kombinasi kerentanan genetik dan pemicu lingkungan seperti infeksi virus, racun atau beberapa faktor diet telah dikaitkan dengan DM tipe 1. Penyakit ini bisa berkembang pada semua umur tapi DM tipe 1 paling sering terjadi pada anak-anak dan remaja. Orang dengan DM tipe 1 memerlukan suntikan insulin setiap hari untuk mempertahankan tingkat glukosa dalam kisaran yang tepat dan tanpa insulin tidak akan mampu bertahan.

2. DM Tipe 2

DM tipe 2 adalah jenis DM yang paling umum, terhitung sekitar 90% dari semua kasus DM. Pada DM tipe 2, hiperglikemia adalah hasil dari produksi insulin yang tidak adekuat dan ketidakmampuan tubuh untuk merespon insulin secara sepenuhnya, didefinisikan sebagai resistensi insulin. Selama keadaan resistensi insulin, insulin tidak bekerja secara efektif dan oleh karena itu pada awalnya mendorong peningkatan produksi insulin untuk mengurangi kadar glukosa yang meningkat namun seiring waktu, suatu keadaan produksi insulin yang relatif tidak memadai dapat berkembang. DM tipe 2 paling sering terlihat pada

orang dewasa yang lebih tua, namun semakin terlihat pada anak-anak, remaja dan orang dewasa muda. Penyebab DM tipe 2 ada kaitan kuat dengan kelebihan berat badan dan obesitas, bertambahnya usia serta riwayat keluarga.

3. DM Gestasional

DM gestasional adalah jenis DM yang mempengaruhi ibu hamil biasanya selama trimester kedua dan ketiga kehamilan meski bisa terjadi kapan saja selama kehamilan. Pada beberapa wanita DM dapat didiagnosis pada trimester pertama kehamilan namun pada kebanyakan kasus, DM kemungkinan ada sebelum kehamilan, namun tidak terdiagnosis. DM gestasional timbul karena aksi insulin berkurang (resistensi insulin) akibat produksi hormon oleh plasenta (IDF, 2019).

Diabetes Mellitus, salah satu gangguan metabolisme yang paling umum, disebabkan oleh kombinasi dua faktor utama: sekresi insulin yang rusak oleh sel β pankreas dan ketidak mampuan jaringan sensitif insulin untuk merespons insulin dengan tepat. Karena pelepasan dan aktivasi insulin merupakan proses penting untuk homeostasis glukosa, mekanisme molekuler yang terlibat dalam sintesis dan pelepasan insulin, serta dalam pendeteksiannya diatur dengan ketat (Galicia *et. al*, 2020).

Secara keseluruhan gangguan ini bersifat merusak terhadap diri sendiri dan memburuk secara progresif dengan berjalannya waktu.

Resistensi insulin dianggap sebagai salah satu mekanisme yang mendasari terjadinya diabetes. Resistensi insulin secara dramatis mengganggu ambilan glukosa di jaringan perifer dan mengakibatkan produksi glukosa yang berlebihan oleh hati (Galiccia *et. al*, 2020).

Dipandang dari sudut metabolisme karbohidrat secara *in vivo*, otot merupakan tempat penyimpanan glukosa yang utama, dimana pemasukannya ke dalam sel otot dirangsang oleh insulin sisa glukosa yang lainnya diangkut ke jaringan adiposa. Glukose Transporter 4 (GLUT4) adalah pengangkut utama glukosa yang responsif terhadap insulin dan terletak terutama pada sel otot dan adiposit. Pada sel otot dan adiposit yang normal, GLUT4 mengalami daur ulang di antara membran plasma dan pool penyimpanan intraselular. Pada keadaan terdapat insulin, ekuilibrium proses daur ulang ini diubah untuk memudahkan terjadinya translokasi reseptor dari vesikel penyimpanan intraselular ke membran plasma. Pergerakan intraselular GLUT4 yang dirangsang oleh insulin diinisiasi dengan terikatnya insulin pada bagian ekstraselular dari reseptor insulin trans membran. Ikatan ini memicu serangkaian reaksi fosforilasi yang kritis untuk kerja insulin. Otofosforilasi residu tirosin yang dirangsang oleh insulin dalam domain sitoplasmik reseptor insulin memperkuat tirosin kinase, yang kemudian memfosforilasi protein intraselular multipel, termasuk substrat reseptor insulin-1 (insulin receptor substrate-1=IRS-1) (Tjandrawinata, 2016).

Fosforilasi IRS-1 menghasilkan sinyal sekunder yang kemudian berpasangan dengan jalur reseptor insulin menuju transpor glukosa transmembran. Selain itu, aktivasi Phosphoinositol-3 kinase (PI-3K) berikutnya diperlukan untuk perangsangan transpor glukosa oleh insulin, dan aktivasi ini juga sudah cukup untuk menginduksi translokasi GLUT4 ke membran plasma. Insulin, selain menimbulkan efek menguntungkan yang diperantarai oleh insulin, sekaligus juga menimbulkan sejumlah efek yang merugikan. Insulin juga dapat meningkatkan kerja sel otot polos vaskular (vascular smooth muscle cells=VSMCs) yang berkontribusi terhadap terjadinya aterosklerosis dan restenosis (Tjandrawinata, 2016).

VSMCs dapat bermigrasi dari tunika media ke tunika intima arteri. Sinyal yang digunakan oleh insulin adalah insulin terikat pada reseptor, mengaktifkan RAS, RAF, Mitogen-activated protein kinase (MAPK), dan akhirnya, merangsang pertumbuhan dan migrasi VSMC. Insulin juga merangsang produksi plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), yang menghambat fibrinolysis (Le Roith & Zick, 2001).

Usaha kolektif dari pemberian sinyal ini adalah pertumbuhan dan migrasi VSMC, yang cenderung menyebabkan aterosklerosis dan restenosis. Karena pada subyek yang mengalami resistensi insulin terdapat hambatan pada jalur pertama pemberian sinyal insulin, maka penurunan kecepatan masuknya glukosa dari aliran darah ke dalam sel terjadi pada subyek ini, pengaturan metabolisme glukosa itu diperkirakan

terdapat pada enzim Glikogen Sintase, Hexokinase II, atau GLUT4 (Tjandrawinata, 2016)

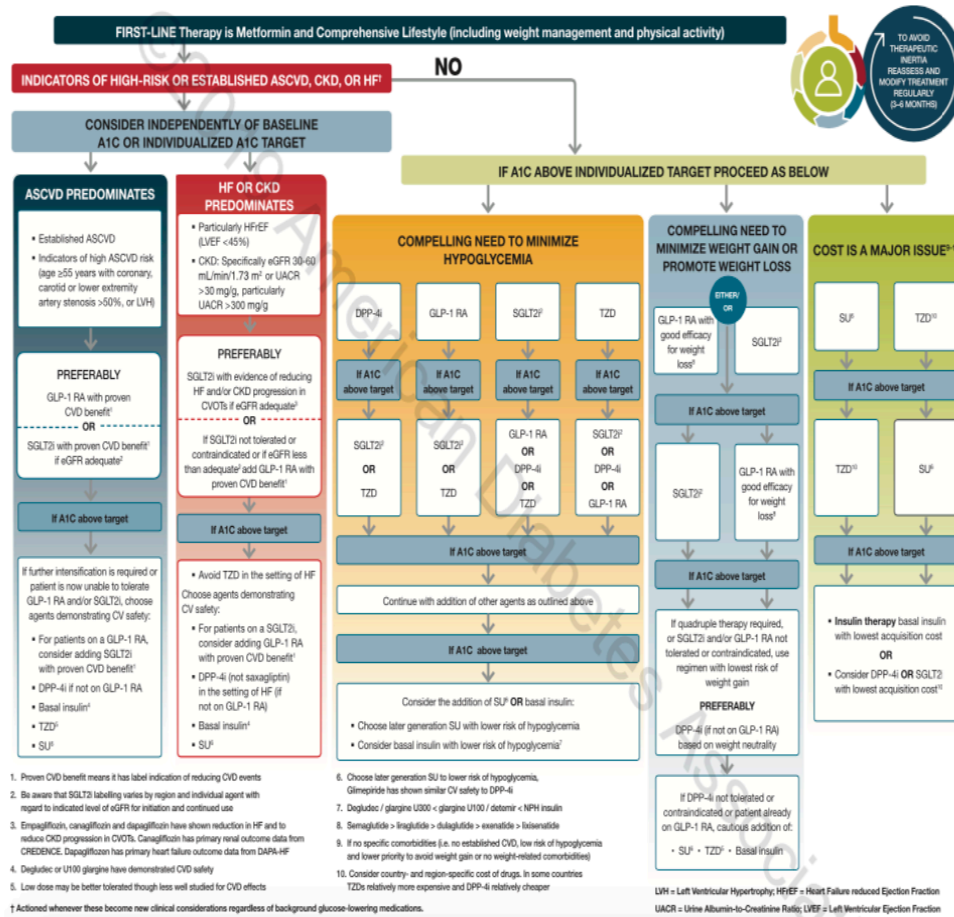
Penurunan aktivitas transpor glukosa dapat terjadi karena efek langsung FFA pada GLUT4 atau karena perubahan pada permulaan transduksi sinyal insulin, yang mengakibatkan turunnya jumlah transporter glukosa yang ditranslokasikan ke membran plasma. FFA dapat menyebabkan tingginya kadar diacylglycerol (DAG), fatty acyl CoA, dan ceramide. Metabolit-metabolit ini dapat mengaktivasi kaskade serine/threonine kinase lewat protein kinase C tipe theta dan menyebabkan fosforilasi IRS-1 dan IRS-2 pada residu-residu asam amino serine dan threonine. Fosforilasi residu-residu ini menyebabkan IRS-1 dan IRS-2 tidak bisa mengaktivasi enzim PI 3-kinase, dan akhirnya transpor glukosa dan reaksi-reaksi lainnya terhambat sehingga menyebabkan tingginya glukosa darah (Le Roith & Zick, 2001).

Penatalaksanaan Diabetes Mellitus, pada dasarnya ada dua pendekatan dalam penatalaksanaan DM yang pertama adalah pendekatan secara non farmakologi dan yang kedua adalah pendekatan dengan farmakologi, langkah pertama yang harus dilakukan adalah penatalaksanaan non farmakologi berupa pengaturan diet dan olahraga, jika penatalaksanaan non farmakologi belum berhasil mengendalikan kadar glukosa darah maka perlu dikombinasikan dengan langkah berikutnya berupa penatalaksanaan terapi farmakologi berupa insulin

atau terapi obat hipoglikemik oral ataupun kombinasi keduanya (Rudijanto *et.al*; 2015) penatalaksanaan berdasarkan Asosiasi Diabetes Amerika (ADA) dapat dilihat pada Tabel 1 dan Gambar 1 (Riddle 2020).

Tabel 1. Spesifikasi obat dan faktor pasien yang perlu dipertimbangkan saat memilih pengobatan antihyperglikemik pada orang dewasa

	Efficacy	Hypoglycemia	Weight change	CV effects		Cost	Oral/SQ	Renal effects		Additional considerations
				ASCVD	HF			Progression of DKD	Dosing/use considerations*	
Metformin	High	No	Neutral (potential for modest loss)	Potential benefit	Neutral	Low	Oral	Neutral	<ul style="list-style-type: none"> Contraindicated with eGFR <30 mL/min/1.73 m² 	<ul style="list-style-type: none"> Gastrointestinal side effects common (diarrhea, nausea) Potential for B12 deficiency
SGLT-2 inhibitors	Intermediate	No	Loss	Benefit: empagliflozin, canagliflozin	Benefit: empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin	High	Oral	Benefit: canagliflozin, empagliflozin, dapagliflozin	<ul style="list-style-type: none"> Renal dose adjustment required (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin) 	<ul style="list-style-type: none"> FDA Black Box: Risk of amputation (canagliflozin) Risk of bone fractures (canagliflozin) DKA risk (all agents, rare in T2DM) Genitourinary infections Risk of volume depletion, hypotension ↑LDL cholesterol Risk of Fournier's gangrene
GLP-1 RAs	High	No	Loss	Neutral: lixisenatide	Neutral	High	SQ, oral (semaglutide)	Benefit: liaglutide	<ul style="list-style-type: none"> Renal dose adjustment required (exenatide, lixisenatide) Caution when initiating or increasing dose due to potential risk of acute kidney injury 	<ul style="list-style-type: none"> FDA Black Box: Risk of thyroid C-cell tumors (liaglutide, albiglutide, dulaglutide, exenatide extended release) Gastrointestinal side effects common (nausea, vomiting, diarrhea) Injection site reactions Acute pancreatitis risk
DPP-4 inhibitors	Intermediate	No	Neutral	Neutral	Potential risk: saxagliptin	High	Oral	Neutral	<ul style="list-style-type: none"> Renal dose adjustment required (sitagliptin, saxagliptin, alogliptin); can be used in renal impairment No dose adjustment required for linagliptin 	<ul style="list-style-type: none"> Potential risk of acute pancreatitis Joint pain
Thiazolidinediones	High	No	Gain	Potential benefit: pioglitazone	Increased risk	Low	Oral	Neutral	<ul style="list-style-type: none"> No dose adjustment required Generally not recommended in renal impairment due to potential for fluid retention 	<ul style="list-style-type: none"> FDA Black Box: Congestive heart failure (pioglitazone, rosiglitazone) Fluid retention (edema; heart failure) Benefit in NASH Risk of bone fractures Bladder cancer (pioglitazone) ↑LDL cholesterol (rosiglitazone)
Sulfonylureas (2nd generation)	High	Yes	Gain	Neutral	Neutral	Low	Oral	Neutral	<ul style="list-style-type: none"> Glyburide: not recommended Glipizide and glimepiride: initiate conservatively to avoid hypoglycemia 	<ul style="list-style-type: none"> FDA Special Warning on increased risk of cardiovascular mortality based on studies of an older sulfonylurea (tolbutamide)
Insulin	Human insulin	Yes	Gain	Neutral	Neutral	Low	SQ, inhaled	Neutral	<ul style="list-style-type: none"> Lower insulin doses required with a decrease in eGFR; titrate per clinical response 	<ul style="list-style-type: none"> Injection site reactions Higher risk of hypoglycemia with human insulin (NPH or premixed formulations) vs. analogs
	Analog					High	SQ			

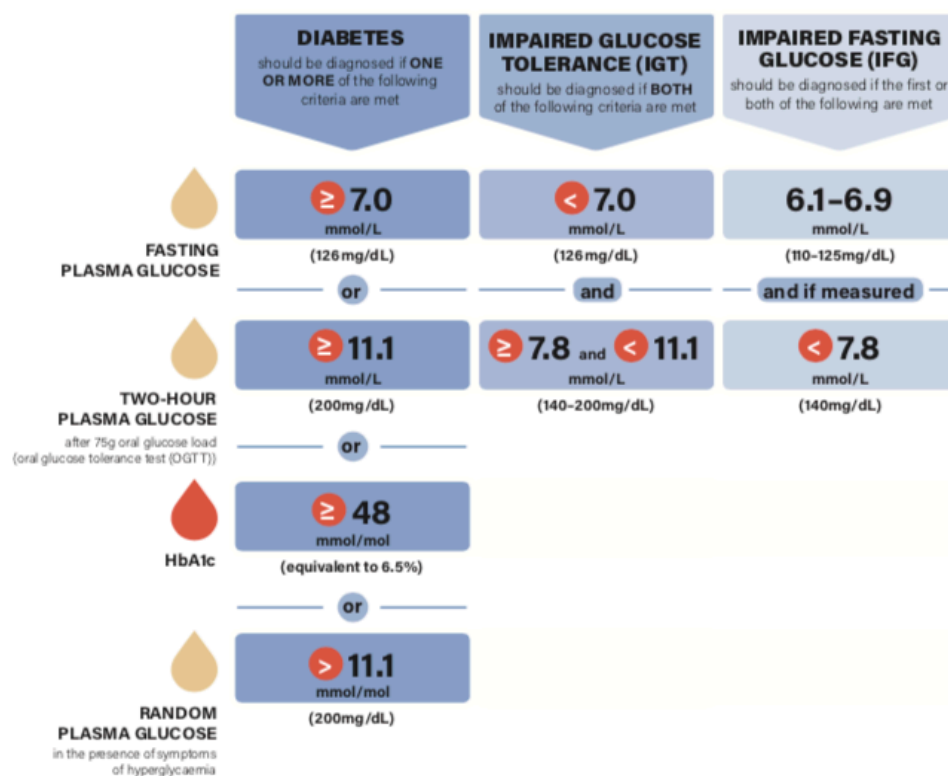


Gambar 1. Pengobatan penurunan glukosa pada Diabetes (ADA, 2020)

C. INSULIN

Insulin adalah hormon esensial yang diproduksi pankreas, ini memungkinkan glukosa dari aliran darah memasuki sel tubuh dimana glukosa diubah menjadi energi. Insulin juga penting untuk metabolisme protein dan lemak. Kekurangan insulin atau ketidak mampuan sel untuk meresponnya, menyebabkan tingginya kadar glukosa darah (hiperglikemia) diluar ambang batas, tingkat ambang batas dapat dilihat pada gambar 2, defisit insulin jika dibiarkan dalam jangka panjang dapat

menyebabkan kerusakan pada banyak organ tubuh, menyebabkan komplikasi Kesehatan yang melumpuhkan dan mengancam jiwa seperti penyakit kardiovaskular, kerusakan saraf, kerusakan ginjal, dan penyakit mata namun jika manajemen diabetes yang tepat tercapai maka komplikasi serius ini dapat ditunda atau dicegah sama sekali (IDF, 2019).



Gambar 2. Modified diagnostic criteria for diabetes (IDF 2019)

Aktivitas utama insulin, dapat dikelompokkan menjadi aktivitas cepat, sedang dan lambat. Dalam waktu beberapa detik, insulin meningkatkan transpor glukosa, asam amino dan K^+ ke dalam sel yang sensitif insulin. Efek jangka sedang terjadi dalam beberapa menit dimana

terjadi stimulasi sintesa protein, inhibisi degradasi protein, aktivasi enzim glikolitik dan glikogen sintase, dan inhibisi fosforilase dan enzim glukoneogenik. Efek jangka lama (dalam beberapa jam) adalah meningkatkan mRNA untuk enzim lipogenik dan enzim lain. Glukosa memasuki sel melalui facilitated diffusion, atau pada usus dan ginjal melalui transpor aktif Na sekunder. Pada jaringan otot, lemak dan beberapa lainnya insulin memfasilitasi masuknya glukosa ke dalam sel dengan meningkatkan jumlah glukose transporter pada membran sel yang bertanggung jawab untuk facilitated diffusion glukosa (Cefalu, 2001).

Ketika reseptor insulin dari sel yang sensitif mengikat insulin, aktivitas tirosin kinase terpicu yang memicu fosforilasi dan defosforilasi dan juga sistem efektor lain dan mediator sekunder. Pada otot rangka, jantung, polos dan jaringan sensitif lain, aktivasi reseptor insulin menyebabkan aktivasi phosphatidylinositole 3-kinase (PI3K) aktivasi yang mempercepat translokasi endosom yang mengandung GLUT-4 ke membran sel. GLUT-4 kemudian memediasi transport glukosa ke dalam sel (Cefalu, 2001).

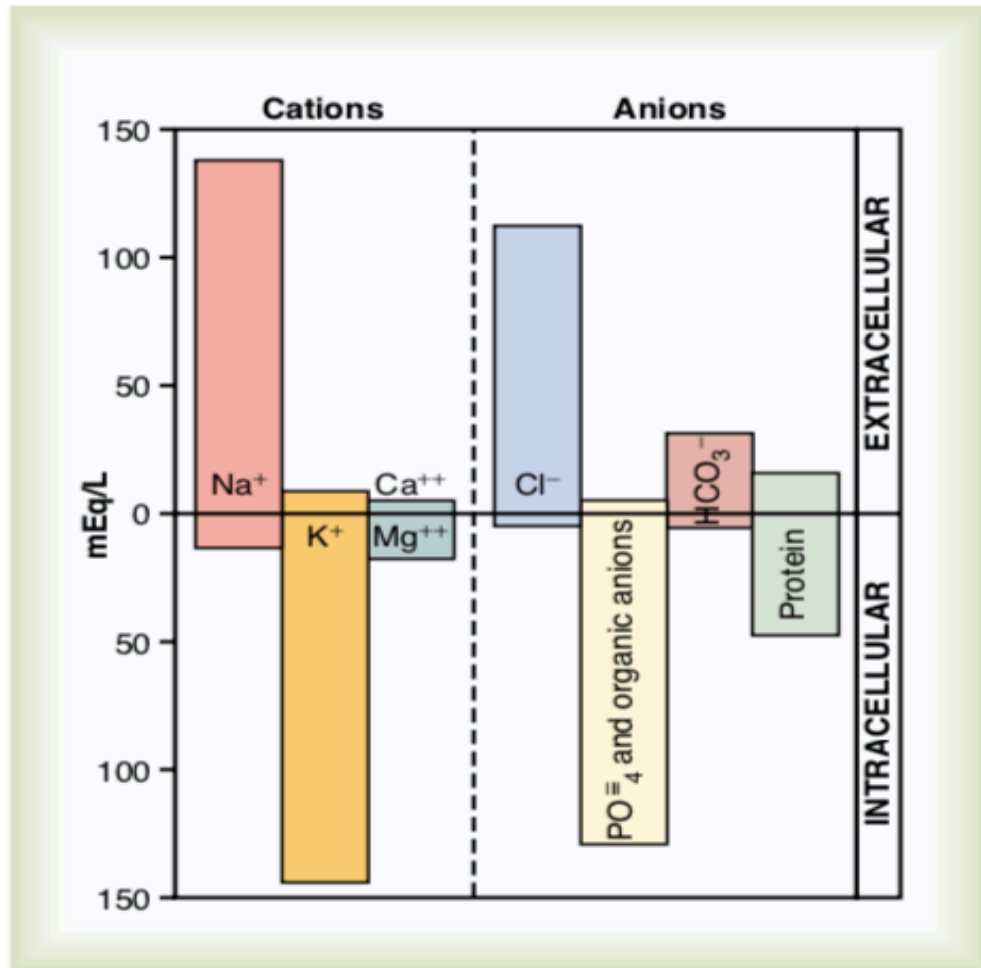
Setelah berikatan dengan reseptor, insulin mempengaruhi endotel melalui dua jalur signal yang berbeda. Efek utama ambilan glukosa dan vasodilatasi terjadi melalui perangsangan jalur PI3-K, sedangkan efek vasokonstriksi dan proliferasi terjadi melalui perangsangan jalur yang tergantung pada mitogen activated protein kinase (MAPK) (Cersosimo & DeFronzo, 2006).

Insulin memulai aksinya dengan mengikat reseptor glikoprotein di permukaan sel. Reseptor ini terdiri dari (X-subunit, yang mengikat hormon, dan J1-subunit, yang merupakan protein kinase spesifik tirosin yang distimulasi insulin. Aktivasi kinase ini diyakini menghasilkan sinyal yang pada akhirnya menghasilkan aksi insulin pada metabolisme glukosa, lipid, dan protein. Aritmia yang sering terjadi pada hipoglikemia yang diinduksi insulin dapat disebabkan oleh kerja epinephrin pada jantung yang sensitif secara abnormal akibat hipokalemia yang biasa menyertai hipoglikemia (Kahn, 1985).

D. KALIUM

Elektrolit adalah senyawa di dalam larutan yang berdisosiasi menjadi partikel yang bermuatan (ion) positif atau negatif. Sebagian besar proses metabolisme memerlukan dan dipengaruhi oleh elektrolit. Konsentrasi elektrolit yang tidak normal dapat menyebabkan banyak gangguan. Pemeliharaan tekanan osmotik dan distribusi beberapa kompartemen cairan tubuh manusia adalah fungsi utama empat elektrolit mayor, yaitu natrium (Na^+), kalium (K^+), klorida (Cl^-), dan bikarbonat (HCO_3^-) jumlah natrium, kalium dan klorida dalam tubuh merupakan cermin keseimbangan antara yang masuk terutama dari saluran cerna dan yang keluar terutama melalui ginjal. Gangguan keseimbangan natrium, kalium dan klorida berupa hipo- dan hiper-. Hipo- terjadi bila konsentrasi elektrolit tersebut dalam tubuh turun lebih dari beberapa miliekuivalen

dibawah nilai normal dan hiper- bila konsentrasinya meningkat diatas normal (Yaswir & Ferawati, 2012).



Gambar 3. Kation dan Anion Utama dalam Cairan Ekstrasel dan Intrasel

Kalium merupakan logam alkali yang sangat reaktif, mempunyai rumus atom K⁺, berwarna putih perak dan merupakan logam yang lunak. Kalium mempunyai nomor atom 19, titik didih 1033° K, titik lebur 336,8° K, dan massa jenis 0,86 gram/cm³. Kalium dapat teroksidasi di udara dan bereaksi dengan air yang menghasilkan kalium hidroksida dan gas

hydrogen. Reaktif dengan air sehingga reaksinya dapat menimbulkan ledakan dan nyala api (Sunardi, 2006).

Tabel 2 Kadar Elektrolit dalam Cairan Ekstrasel dan Intrasel

	Plasma mEq/L	Cairan Interstitial mEq/L	Cairan Intraseluler mEq/L
Na ⁺	140	148	13
K ⁺	4,5	5,0	140
Ca ²⁺	5,0	4,0	1x10 ⁻⁷
Mg ²⁺	1,7	1,5	7,0
Cl ⁻	104	115	3,0
HCO ₃	24	27	10
SO ₄ ²⁺	1,0	1,2	--
PO ₄ ²⁻	2,0	2,3	107
Protein	15	8	40
Anion Organik	5,0	5,0	--

Bila kadar kalium kurang dari 3,5 mEq/L disebut sebagai hipokalemia dan kadar kalium lebih dari 5,3 mEq/L disebut sebagai hiperkalemia. Kekurangan ion kalium dapat menyebabkan frekuensi denyut jantung melambat (Priest et al., 1996). Peningkatan kalium plasma 3-4 mEq/L dapat menyebabkan aritmia jantung, konsentrasi yang lebih tinggi lagi dapat menimbulkan henti jantung atau fibrilasi jantung (Priest, et.al 1996).

Jumlah kalium dalam tubuh merupakan cermin keseimbangan kalium yang masuk dan keluar. Pemasukan kalium melalui saluran cerna tergantung dari jumlah dan jenis makanan. Orang dewasa pada keadaan normal mengkonsumsi 60-100 mEq kalium perhari (hampir sama dengan konsumsi natrium). Kalium difiltrasi di glomerulus, sebagian besar (70-80%) direabsorpsi secara aktif maupun pasif di tubulus proksimal dan direabsorpsi bersama dengan natrium dan klorida di lengkung henle. Kalium dikeluarkan dari tubuh melalui traktus gastrointestinal kurang dari 5%, kulit dan urine mencapai 90% (Yaswir & Ferawati, 2012).

Nilai rujukan kalium serum pada :

- Serum bayi : 3,6 – 5,8 mmol/L
- Serum anak : 3,5 – 5,3 mmol/L
- Serum dewasa : 3,5 – 5,3 mmol/L
- Urine anak : 17 – 57 mmol/24 jam
- Urine dewasa : 40 – 80 mmol/24 jam
- Cairan lambung : 10 mmol/L

a. Efek Insulin Terhadap Pengaturan Kalium

Hipoglikemia adalah efek samping yang umum dari terapi penurunan glukosa dengan insulin, sulfonilurea, dan meglitinida. Selain efek klinis akut, studi eksperimental menunjukkan bahwa hipoglikemia dapat secara langsung atau tidak langsung menyebabkan repolarisasi miokard abnormal, perpanjangan interval QT, aritmia ventrikel, dan miokardial (Mellbin, 2013).

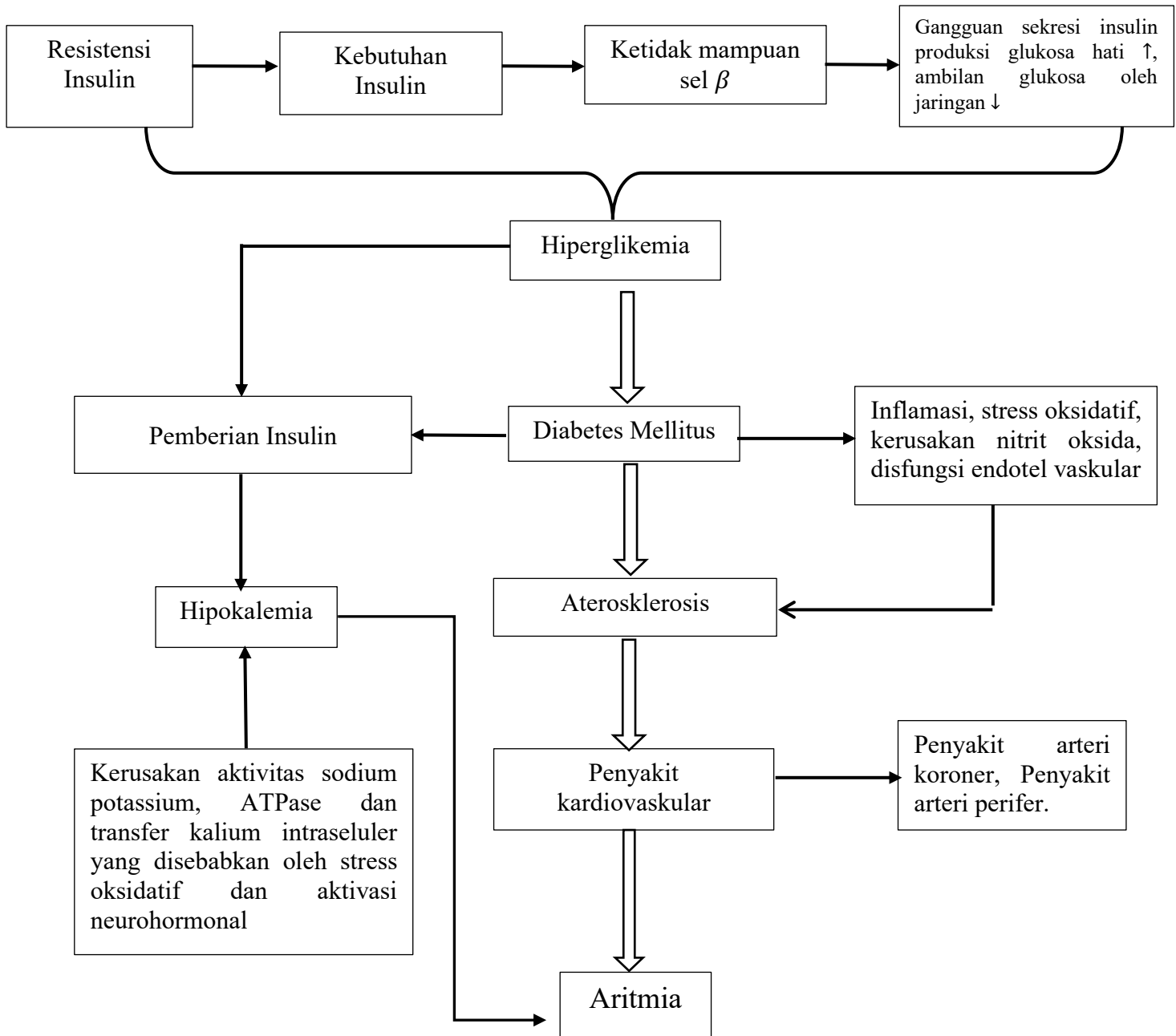
Pergeseran kalium ke penyimpanan dapat menyebabkan penurunan cepat konsentrasi kalium serum di bawah 3,5 mmol / L. Ini mungkin terjadi akibat stimulasi aktivitas pompa Na^+ / K^+ di otot rangka. Jadi, kalium dipindahkan dari plasma ke sel otot rangka. Jenis hipokalemia ini dapat timbul dan hilang dalam hitungan detik hingga menit karena kapasitas pompa Na^+ / K^+ dan saluran K^+ otot rangka yang besar. Karena terjadi tanpa deplesi kalium, kadang disebut pseudohypokalemia untuk membedakannya dari hipokalemia yang berhubungan dengan deplesi kalium. Pada pasien jantung, efek hipokalemia dari agonis beta-adrenoseptor ini serta penghambatannya oleh antagonis adrenoseptor beta. Hipoglikemia iatrogenik mengubah repolarisasi jantung dan menyebabkan aritmia pada orang dengan diabetes tipe 1 dan tipe 2 (Kjeldsen, 2010).

b. Efek Hipokalemia Terhadap Kejadian Kardiovaskular

Penyebab utama hipokalemia pada gagal jantung adalah penggunaan diuretik dan aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron yang menyebabkan hilangnya K^+ dalam urin. Peningkatan kadar katekolamin juga berkontribusi dengan menggeser K^+ ke dalam kompartemen intraseluler, sedangkan kelebihan volume pada HF yang lebih progresif dapat menyebabkan efek pengenceran (Skogestad & Aronsen, 2018).

Hipokalemia tidak hanya mengurangi cadangan repolarisasi dengan menekan konduktansi K^+ , tetapi juga secara signifikan menghambat aktivitas Na^+ - K^+ , ATPase, menyebabkan akumulasi intraseluler Na^+ dan Ca^{2+} . Peningkatan Ca^{2+} intraseluler memuat mengaktifkan Ca^{2+} - Calmodulin kinase (CaMK) memberi sinyal untuk mengurangi cadangan repolarisasi dengan menginduksi akhir Na^+ dan Ca^{2+} (Weiss et al., 2017).

E. KERANGKA TEORI



F. KERANGKA KONSEP