

**PERBANDINGAN ANTARA RETINOPATI PADA PENDERITA
DIABETES MELITUS TIPE 2 DENGAN ATAU TANPA
PENYAKIT JANTUNG KORONER SERTA FAKTOR RISIKO
YANG MEMPENGARUHINYA**

*COMPARISON OF RETINOPATHY INCIDENT ON TYPE 2
DIABETES MELLITUS (DM) PATIENTS WITH OR
WITHOUT CORONARY HEART DISEASE (CHD) AND
INFLUENTIAL RISK FACTORS*

ANDI ELIZAR ASRIYANI



**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU
BIDANG ILMU KESEHATAN MATA
PROGRAM STUDI BIOMEDIK PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKSSAR**

2012

**PERBANDINGAN ANTARA RETINOPATI PADA PENDERITA
DIABETES MELITUS TIPE 2 DENGAN ATAU TANPA
PENYAKIT JANTUNG KORONER SERTA FAKTOR RISIKO
YANG MEMPENGARUHINYA**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi Biomedik

Disusun dan diajukan oleh

ANDI ELIZAR ASRIYANI

kepada

**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU
BIDANG ILMU KESEHATAN MATA
PROGRAM STUDI BIOMEDIK PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKSSAR**

2012

TESIS

**PERBANDINGAN KEJADIAN RETINOPATI PADA PENDERITA MELITUS TIPE 2
DENGAN ATAU TANPA PENYAKIT JANTUNG KORONER SERTA FAKTOR RISIKO
YANG MEMPENGARUHINYA**

Yang disusun dan diajukan oleh

Dr. A. Elizar Asriyani

Nomor Pokok : P1507207074

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

Pada tanggal 12 Agustus 2012

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

**Menyetujui
Komisi Penasihat,**

Dr. dr. Habibah S. Muhiddin, Sp.M(K)

Ketua

dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K)

Sekretaris

Ketua Program Studi Biomedik

Prof. Dr. Rosdiana Natzir, Ph.D

Direktur Program Pascasarjana
Universitas Hasanuddin

Prof. Dr. Ir. Mursalim, M.Sc

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Andi Elizar Asriyani

Nomor Induk Mahasiswa : P 1507207074

Program Studi : Biomedik

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa tesis ini hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Agustus 2012

Yang Menyatakan

Andi Elizar Asriyani

PRAKATA

Puji Syukur kita panjatkan ke Hadirat Allah SWT, atas Rahmat dan Taufik-Nya sehingga semua proses belajar mengajar pada Program Studi Biomedik Konsentrasi pendidikan dokter spesialis terpadu bidang ilmu kesehatan mata Program Pascasarjana Unhas sampai dengan penulisan tesis ini dapat dilalui dengan baik. Upaya Maksimal telah penulis tempuh dengan sebaik-baiknya untuk menyempurnakan penyelesaian tesis ini, namun penulis mengharapkan saran dan masukan demi lebih sempurnanya tesis ini.

Secara khusus dengan hormat ucapan terima kasih penulis kepada **Dr. dr. Habibah S. Muhiddin, Sp.M (K)** selaku Ketua Komisi Penasehat dan **dr. Budu, PhD, SpM (K)** selaku Anggota Komisi penasehat atas bimbingan dan arahan yang telah diberikan kepada penulis sejak proses awal hingga akhir penyusunan tesis ini.

Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada :

1. Rektor Universitas Hasanuddin dan Direktur Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin yang telah memberikan kesempatan kepada penulis melanjutkan studi pada Program Studi Biomedik Konsentrasi pendidikan dokter spesialis terpadu bidang ilmu kesehatan mata Program Pascasarjana Unhas. Dekan Fakultas Kedokteran dan Ketua Konsentrasi Program Studi Biomedik.

2. Seluruh staf/pengelola yang telah banyak membantu dan membimbing penulis selama mengikuti pendidikan di Pascasarjana Universitas Hasanuddin Makassar.
3. Direktur Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo yang telah memberikan izin kepada penulis untuk melanjutkan studi serta melakukan penelitian di lingkungan Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo.
4. Rekan-rekan seangkatan pada Program Studi Biomedik Konsentrasi pendidikan dokter spesialis terpadu bidang ilmu kesehatan mata Program Pascasarjana Unhas, atas segala kekompakan dan segala kebersamaannya selama mengikuti pendidikan.

Secara khusus penulis mengucapkan terima kasih yang tak terhingga kepada suami tercinta dan anak-anakku tersayang serta kepada kedua orang tua dan mertua tercinta yang telah banyak membantu penulis dan selalu memberikan motivasi dan doanya, semoga senantiasa dalam lindungan dan ridho Allah SWT.

Akhirnya kepada semua pihak yang penulis tidak dapat sebutkan satu persatu yang telah memberikan bantuan dan dukungannya kepada penulis sejak awal studi hingga penyelesaiannya, penulis ucapkan terima kasih.

Makassar, Agustus 2012

Andi Elizar Asriyani

ABSTRAK

ANDY ELIZAR ASRIYANI. *Perbandingan Kejadian Retinopati pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 dengan atau Tanpa Penyakit Jantung Koroner serta Faktor Risiko yang Memengaruhinya* (dibimbing oleh **Habibah Muhidin, Budu, Ali Aspar Mappahya**)

Penelitian ini bertujuan (1) menentukan kejadian retinopati dan OJK pada penderita diabetes melitus (DM) tipe 2, (2) membandingkan kejadian retinopati berdasarkan keadaan PJK, dan (3) menilai kejadian retinopati berdasarkan faktor risiko PJK.

Penelitian ini menggunakan rancangan cross sectional study. Sampel yang diambil sebanyak 40 orang kelompok DM tipe 2 tanpa PJK dan 40 orang kelompok DM tipe 2 dengan PJK pada bulan Desember sampai Pebruari. Penarikan sampel dilakukan secara consecutive sampling. Penelitian dilakukan melalui anamnesa dan pemeriksaan oftalmologis yang dikelompokkan tanpa retinopati, nonproliferative, dan proliferative. Data dianalisis dengan uji statistik dengan menggunakan chi square, fisher exact, dan independent t test.

Hasil penelitian menunjukkan terdapat hubungan yang signifikan antara PJK dengan terjadinya retinopati ($p < 0,001$), kejadian retinopati signifikan pada kelompok PJK (82,5%) dibandingkan dengan non-PJK (35,0%). Terdapat hubungan yang signifikan antara kolesterol total dengan terjadinya retinopati ($p < 0,001$). Kejadian retinopati lebih tinggi pada hiperkolesterolemia (63,3%) dibandingkan kadar kolesterol total normal (35%). Terjadi hubungan yang signifikan dari kadar HbA1c dengan terjadinya retinopati ($p < 0,05$). Kejadian retinopati signifikan pada penderita HbA1cnya tidak normal (69,8%) dibandingkan dengan yang normal (45,9%).



ABSTRACT

ANDI ELIZAR ASRIYANI. *Comparison of Retinopathy Incident on Type 2 Diabetes Mellitus (DM) Patients with or without Coronary Heart Disease (CHD) and Influential Risk Factors* (supervised by Habibah Muhiddin, Budu and Ali Aspar Mappahya).

The research aimed to determine the retinopathy incident and CHD on the type 2 diabetes mellitus patients, to compare the retinopathy incident based of CHD condition, and to assess the retinopathy incident based on CHD risk factors. The research used a *cross-sectional* design method. Samples comprised 40 patients of the type 2 DM without CHD group and 40 patients of type 2 DM with CHD group from December to February by the consecutive sampling technique. Anamnestic and ophthalmologic examinations were conducted, they were grouped into the groups without retinopathy, non-ploriferative and ploriferative. The data were analysed by using a statistic test and *Chi-square*, *Fischer Exact*, and *Independent t Tests*.

The research result indicates that there is the significant relationship between CHD and retinopathy incident ($p < 0.001$). The significant retinopathy incident on the CHD group (82.5%) is compared with the non-CHD (35.0%). There is the significant relationship between the total cholesterol and the retinopathy incident ($p < 0.001$). The retinopathy incident is higher on the hypercholesterolemia (63.3%) than the normal total cholesterol content (45%). There the is significant relationship between HbA1c content and the retinopathy incident ($p < 0.05$). The significant retinopathy incident is found on the abnormal HbA1c patients (69.8%) compared with the normal HbA1c (45.9%).



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSETUJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	iv
PRAKATA	v
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI	ix

BAB I PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah	1
B. Rumusan Masalah	6
C. Tujuan Penelitian	6
D. Hipotesis	7
E. Manfaat Penelitian	7

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Diabetes Melitus	8
B. Retinopati Diabetik	16
C. Penyakit Jantung Koroner	27
D. Kerangka teori	35
E. Kerangka Konsep	36

BAB III METODE PENELITIAN

A. Desain Penelitian	37
B. Tempat Penelitian	37
C. Populasi	37
D. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	38
E. Perkiraan Besar Sampel	38
F. Kriteria Pemilihan Sampel Subyek	39
G. Metode Pengumpulan Data	39
H. Izin Penelitian	40
I. Identifikasi Variabel	40
J. Defenisi Operasional	41
K. Cara Kerja	42
L. Alur Penelitian	43
M. Pengelolaan dan Analisis Data	44

BAB IV HASIL PENELITIAN	45
--------------------------------------	-----------

BAB V PEMBAHASAN	53
-------------------------------	-----------

BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan	66
B. Saran	67

DAFTAR PUSTAKA



BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. (Gustaviani R, 2006).

Pada penderita DM dapat terjadi hiperglikemia yang berkepanjangan karena kurang terkontrolnya glukosa darah dengan baik. Adanya gangguan pada metabolisme lemak dan protein, maupun adanya resistensi insulin dan hipertensi, menyebabkan terjadinya komplikasi kronik pada pembuluh darah berupa mikroangiopati seperti : retinopati, nefropati dan neuropati diabetika, maupun makroangiopati seperti : penyakit jantung koroner dan stroke. (Escandon JC, Cipolla M, 2001)

Penyebab mortalitas dan morbiditas utama pada pasien DM (baik DM tipe I maupun tipe II) adalah Penyakit Jantung Koroner (PJK) yang merupakan salah satu komplikasi makrovaskular pada DM. (Shahab A. 2006) Risiko individu diabetes untuk mengalami PJK adalah 2-3 kali lebih tinggi dibanding individu tanpa diabetes. Kombinasi antara diabetes melitus tipe 2 dengan riwayat PJK sebelumnya menunjukkan pasien mempunyai risiko tinggi mengalami

kematian akibat koroner. (Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia, 2009)

Disamping makrovaskular sebagai mekanisme patogenik primer yang mendasari PJK secara umum, kemungkinan mikrovaskular juga memiliki peran dalam perkembangan PJK pada penderita diabetes. (Miettinen H, Haffner SM, et al, 1996) Pasien DM tidak hanya mengalami gangguan pada arteri koroner namun juga gangguan pada mikrosirkulasi koroner (mikroangiopati) dan berperan pada perkembangan PJK. Disfungsi endothel yang ditandai dengan menurunnya sintesis serta bioavailabilitas dari *potent vasodilator nitric oxide*, umumnya dijumpai pada pasien DM yang disertai *vasculature coronary* yang memicu terjadinya abnormalitas kontrol aliran darah. Autopsi dan spesimen biopsi dari pasien DM dengan gagal jantung memperlihatkan sejumlah perubahan morfologis termasuk hipertrophy miokardial, hipertrophy miosit, deplesi myofibril, fibrosis interstisial, peningkatan jumlah matriks dan membran basal dalam dinding arteriolar serta mikroangiopati intramiokardial. (Domanski M, Krause-Steinrauf H, Deedwania P, et al, 2003.)

Retinopati diabetik merupakan suatu penanda yang spesifik dari gangguan mikrovaskular pada pasien DM tipe 2. Retinopati diabetik adalah manifestasi dari perubahan-perubahan proses biokimiawi, struktur jaringan dan mikrosirkulasi di dalam mata khususnya retina. (Benson WE, Brown GC, Tasman W, 1986)

Perkembangan retinopati diabetik melalui 2 stadium yaitu : retinopati diabetik non-proliferatif dan retinopati diabetik proliferaatif. Pasien dengan retinopati proliferaatif memiliki risiko tinggi terjadinya serangan jantung, stroke, nefropati diabetik, amputasi dan kematian. Retinopati diabetik merupakan komplikasi mikrovaskular yang paling sering terjadi dan paling spesifik pada penderita diabetes serta penyebab kebutaan pada usia produktif pada penduduk di seluruh dunia. (Wilardjo, 1993)

Pada dua dekade yang lalu, Framingham Heart and Eye Study menyatakan bahwa gejala klinis retinopati dapat memberikan gambaran proses mikroangiopati secara menyeluruh yang mempengaruhi miokardium pada penderita DM. Hipotesis ini didasari oleh penelitian sebelumnya berdasarkan pemeriksaan oftalmoskopi, dimana retinopati berhubungan dengan perubahan T-wave pada elektrokardiogram, derajat keparahan *coronary artery stenosis* pada angiografi, histologi penyakit mikrovaskular pada miokardium serta insidens penyakit jantung koroner. Dalam beberapa tahun terakhir ini, dengan penggunaan standarisasi pengelompokan gejala retinopati berdasarkan fotografi retina, maka penelitian menjadi lebih berkualitas dalam menentukan hubungan retinopati dengan penyakit kardiovaskular, sehingga pemeriksaan retina berperan dalam meningkatkan prediksi resiko terjadinya penyakit kardiovaskular pada penderita diabetes. (Hammes H, Porta M, 2010)

Gejala klinis retinopati diabetik tidak hanya berhubungan dengan peningkatan risiko penyakit pada arteri koroner namun juga komplikasi mayor berupa *congestive heart failure*. Penelitian yang dilakukan oleh ARIC memperlihatkan bahwa dengan ditemukannya gejala klinis retinopati diabetik berhubungan dengan peningkatan risiko terjadinya PJK (serta infark miokardial) hingga dua kali lipat, risiko PJK yang fatal tiga kali lipat, serta gagal jantung empat kali lipat, dimana durasi diabetes, kontrol glukosa darah, merokok, profil lipid dan faktor-faktor risiko lainnya adalah faktor yang independen.

Hubungan antara retinopati dan penyakit jantung sangat didukung oleh penelitian observasi yang menilai hubungan antara retinopati diabetik dan *subclinical coronary micro- dan macrovascular pathology*. Pada penelitian patologi dan radiologi memperlihatkan bahwa pasien dengan retinopati lebih sering mengalami abnormalitas arteri miokardial, *coronary perfusion defects*, rendahnya aliran balik koroner, dan rendahnya *lower coronary collateral score* jika dibandingkan pada pasien tanpa retinopati. Gejala klinis retinopati juga berhubungan dengan tingginya derajat kalsifikasi arteri koroner dan lebih beratnya stenosis arteri koroner pada angiogram, yang merupakan dua penanda kelainan subklinikal aterosklerotik koroner. (Hammes H, Porta M, 2010)

Terdapat peningkatan kejadian komplikasi diabetes baik mikroangiopati maupun makroangiopati dengan patomekanisme yang

bersamaan. Hal ini mungkin dapat menjelaskan mengapa mikroangiopati berhubungan dengan makroangiopati serta mortalitas. Sebagai contoh, mikroalbuminuria sangat berpengaruh dan berhubungan secara independen dengan perkembangan penyakit jantung serta mortalitas pada pasien DM tipe 2. Sehingga, retinopati juga berhubungan dengan resiko penyakit jantung dan mortalitas, utamanya pada pasien DM tipe 2. (Klein R, Klein BEK, et al,1999)

Dari beberapa penelitian dikatakan retinopati diabetik stadium lanjut berhubungan dengan faktor risiko penyakit kardiovaskuler. Pasien dengan retinopati diabetik stadium proliferasi mengalami peningkatan risiko terjadinya serangan jantung, gangguan pembuluh darah otak (stroke), nefropati dan kematian. (Wilardjo, 1993)

Pasien DM dapat digolongkan menjadi dua kelompok yaitu Insulin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM) atau DM tipe 1 dan Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM) atau DM tipe 2. Kedua kelompok ini dapat mengalami komplikasi retinopati diabetik walaupun waktu timbulnya berbeda. Pada DM tipe 1 disebabkan tidak adanya produksi insulin sedangkan pada DM tipe 2 disebabkan oleh resistensi insulin. Pada DM tipe 2, retinopati dapat dijumpai pada saat pertama kali didiagnosis. Umumnya perkembangan retinopati diabetik ditemukan setelah 5 tahun menderita DM. (Benson WE, Brown GC, Tasman W, 1986)

Pada penelitian ini dipilih sampel dengan DM tipe 2 karena prevalensinya lebih banyak DM tipe 2 dan adanya perbedaan klinik, etiologi serta patologinya.

Semakin lama seseorang menderita DM tipe 2 maka semakin besar kemungkinannya untuk mengalami komplikasi vaskular berupa angiopati, baik mikroangiopati dalam hal ini retinopati yang bersamaan dengan terjadinya makroangiopati berupa penyakit jantung koroner. Sehingga perlu untuk dikaji lebih lanjut adanya hubungan retinopati dengan penyakit jantung koroner pada penderita DM tipe 2.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah yang dikemukakan, maka rumusan masalah yang muncul adakah hubungan antara kejadian retinopati diabetik dengan kejadian penyakit jantung koroner (PJK) pada penderita DM tipe 2?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara kejadian retinopati diabetik dengan penyakit jantung koroner (PJK) pada penderita DM tipe 2.

2. Tujuan khusus

- a. Menentukan kejadian retinopati dan PJK pada penderita DM tipe 2.

- b. Membandingkan kejadian retinopati diabetik berdasarkan keadaan PJK.
- c. Menilai kejadian retinopati diabetik berdasarkan faktor risiko PJK.

D. Hipotesis

Pasien DM tipe 2 dengan retinopati diabetik memiliki risiko lebih besar untuk menderita penyakit jantung koroner.

E. Manfaat Penelitian

1. Mengetahui secara dini petunjuk adanya indikasi penyakit jantung koroner pada penderita DM tipe 2 melalui pemeriksaan retina sehingga retinopati diabetik dapat dijadikan sebagai penanda awal akan kelainan vaskuler pada penderita DM tipe 2.
2. Hasil penelitian diharapkan dapat dijadikan landasan untuk penelitian selanjutnya dalam menilai hubungan antara retinopati diabetik dengan kejadian penyakit sistemik lainnya.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Diabetes Melitus

1. Pendahuluan

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. Hiperglikemia kronik pada diabetes berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi atau kegagalan beberapa organ tubuh terutama mata, saraf, jantung dan pembuluh darah. (Gustaviani R, 2006)

Dari berbagai penelitian epidemiologis sudah jelas terbukti bahwa insidensi diabetes melitus (DM) meningkat menyeluruh di semua tempat di bumi kita ini. Peningkatan insidensi diabetes melitus yang eksponensial ini tentu akan diikuti oleh meningkatnya kemungkinan terjadinya komplikasi kronik diabetes melitus. (Waspadji S, 2006)

Diabetes memberikan pengaruh terhadap terjadinya komplikasi kronik melalui adanya perubahan sistem vaskular. Pada penyandang diabetes melitus terjadi berbagai macam perubahan biologis vaskular dan perubahan-perubahan tersebut meningkatkan kemungkinan terjadinya komplikasi kronik diabetes melitus. Adanya

pertumbuhan sel dan juga kematian sel yang tidak normal merupakan dasar terjadinya komplikasi kronik diabetes melitus. Kelainan dasar tersebut sudah dibuktikan terjadi pada penderita diabetes melitus maupun juga pada binatang percobaan. Perubahan dasar atau disfungsi tersebut terutama terjadi pada endotel pembuluh darah, sel otot polos pembuluh darah maupun sel mesangial ginjal, semuanya menyebabkan perubahan pada pertumbuhan dan kesintasan sel, yang kemudian pada gilirannya akan menyebabkan terjadinya komplikasi vaskular diabetes. (Waspadji S, 2006)

2. Angiopati Diabetik

Jika dibiarkan tidak dikelola dengan baik, diabetes melitus akan menyebabkan terjadinya komplikasi kronik, baik mikroangiopati maupun makroangiopati. (Waspadji S, 2006)

Banyak pendapat mengenai pengertian tentang makro dan mikroangiopati, arteriosklerosis. Untuk praktisnya, Tjokroprawiro A, menyimpulkan klasifikasi angiopati diabetik sebagai berikut :

- a. Mikroangiopati Diabetik (Mi-DM) yaitu : angiopati yang terjadi pada kapiler dan arteriol. Proses adhesi dan agregasi trombosit yang kemudian terbentuk mikrotrombus merupakan basis kimiawi utama. Disfungsi endotel dan thrombosis merupakan penyebab utamanya.

- b. Makroangiopati Diabetik (Ma-DM) yaitu : arteriosklerosis diabetik yaitu penebalan dan hilangnya elastisitas dinding arteri.
 - c. Aterosklerosis Diabetik yaitu : arteriosklerosis dimana terjadi deposit plak yang kekuningan (ateroma) yang berisi kolesterol, material lipid dalam intima media arteri besar dan sedang.
 - d. Mönckeberg's Arteriosclerosis yaitu : arteriosklerosis medial dengan deposit kalsium yang ekstensif di dalam tunika media arteri (monckeberg's calcification).
 - e. Arteriosklerosis yaitu : proses sklerosis yang terjadi pada arteriol.
3. Patogenesis

Patogenesis terjadinya kelainan vaskular pada diabetes melitus meliputi terjadinya imbalance metabolik maupun hormonal. Pertumbuhan sel otot polos pembuluh darah maupun sel mesangial keduanya distimulasi oleh sitokin. Kedua macam sel tersebut juga berespon terhadap berbagai substansi vasoaktif dalam darah, terutama angiotensin II. Di pihak lain adanya hiperinsulinemia seperti yang tampak pada DM tipe 2 ataupun juga pemberian insulin eksogen ternyata akan memberikan stimulus mitogenik yang akan menambah perubahan yang terjadi akibat pengaruh angiotensin pada sel otot polos pembuluh darah maupun pada sel mesangial. Jelas baik faktor hormonal maupun faktor metabolik

berperan dalam pathogenesis terjadinya kelainan vaskuler diabetes.(Waspadji S,2006)

Jaringan kardiovaskular, demikian juga jaringan lain yang rentan terhadap terjadinya komplikasi kronik diabetes (jaringan saraf, sel endotel pembuluh darah, sel retina serta lensa) mempunyai kemampuan untuk memasukkan glukosa dari lingkungan sekitar ke dalam sel tanpa harus memerlukan insulin (insulin independent), agar dengan demikian jaringan yang sangat penting tersebut akan diyakinkan mendapat cukup pasokan glukosa sebelum glukosa tersebut dipakai untuk energi di otot maupun untuk kemudian disimpan sebagai cadangan lemak. Tetapi pada keadaan hiperglikemia kronik, tidak cukup terjadi down regulation dari sistem non-insulin dependent ini, sehingga sel akan kebanjiran masuknya glukosa, suatu keadaan yang disebut sebagai hiperglisolia. (Waspadji S,2006)

Hiperglisolia kronik akan mengubah homeostasis biokimiawi sel tersebut yang kemudian berpotensi untuk terjadinya perubahan dasar terbentuknya komplikasi kronik diabetes, yang meliputi beberapa jalur biokimiawi seperti jalur reduktase aldosa, jalur stress oksidatif sitiplasmik, jalur pleiotropik, protein kinase C dan terbentuknya spesies glikosilasi lanjut intraselular. (Waspadji S,2006)

Dzau pada tahun 1990 dan kemudian Deanfield menyatakan bahwa disfungsi endotel merupakan kejadian awal aterogenesis. Sebagian besar faktor-faktor tersebut mempunyai pengaruh besar pada fungsi endotel, sehingga dapatlah dilihat bahwa makroangiopati DM maupun mikroangiopati DM mudah terjadi apabila sudah terjadi disfungsi endotel. (Tjokroprawiro A, 1996)

4. Gangguan Faal Endotel pada DM

Endotel yang utuh akan resisten terhadap penempelan trombosit padanya dan akan menghindarkan timbulnya adhesi dan agregasi trombosit; adanya lesi endotel akan mempermudah timbulnya proses tersebut dan juga kebocoran. Endotel memiliki enzim aldose reduktase yang merubah glukosa menjadi sorbitol sehingga terbentuklah fruktosa. Kedua bahan ini bersifat menyerap air sehingga endotel membengkak dan akan merusak endotel melalui proses biokimiawi antara lain kebocoran dan agregasi trombosit. Hiperkolesterolemia, hipertensi, kompleks imun, epinefrin, virus, bakteri, nikotin homosistein juga dapat merusak endotel. Gangguan faal endotel ini akan mempermudah timbulnya makroangiopati dan mikroangiopati.

5. Gangguan Faal Trombosit pada DM

Gangguan faal trombosit ini memegang peran sangat penting pada proses terjadinya mikroangiopati. Trombosit DM mempunyai sifat antara lain :

- a. Mudah mengalami adhesi (kerjasama dengan F VIII R : WF dari endotel dan glikoprotein I dari trombosit) mudah pula terjadi agregasi (dibantu oleh glikoprotein II dan III, tromboksan) agregasi trombosit, fibrinogen dan thrombin mempermudah terbentuknya mikrotrombus.
- b. Umur trombosit DM lebih pendek dan keluarlah bahan-bahan yang memudahkan koagulasi dan keluar pula growth factor yang merangsang proliferasi sel otot polos pembuluh darah (salah satu mekanisme terbentuknya mikroangiopati).

Beberapa kejadian pada trombosit yang memudahkan timbulnya mikroangiopati dan makroangiopati adalah :

- a. Produksi glikoprotein (GP) I didalam trombonist DM bekerjasama dengan F VIII R : WF dari endotel merangsang terjadinya adhesi; dan ADP dari trombosit, dan fibrinogen dari plasma.
- b. Meningkatnya proses axis arachidonic – PGG – *thromboxan pathway* di trombosit DM akan menaikkan kadar PGG₂ (TXA₂) yang keduanya adalah proagregant.
- c. Kadar GSH (glutation) trombosit pada DM menurun, sedangkan GSH ini penting untuk menghambat terbentuknya TXA₂ dari *arachidonic acid*.
- d. Kadar c-AMP trombosit DM juga menurun sehingga trombosit mudah pecah atau rusak.

- e. Apabila trombosit rusak, maka keluarlah PF₃, PF₄, CPFA, CICA dan serotonin. Bahan-bahan ini merangsang proses koagulasi darah, selain itu akan keluar pula *growth factor* yang memacu proliferasi otot polos pembuluh darah. *Beta thromboglobulin* (BTG) merupakan protein spesifik hasil pemecahan trombosit (indeks adanya agregasi trombosit) dan dapat merupakan indikator adanya makroangiopati dan mikroangiopati yang lanjut.

6. Struktur Membran Basalis pada DM

Beberapa kelainan MB yang dapat mengganggu faalnya antara lain

:

- a. Meningkatnya deposit kolagen tipe I,II dan IV di MB.
- b. Meningkatnya kadar glikoprotein di MB.
- c. Turunnya kadar sistin di MB sehingga memudahkan kebocoran.
- d. Turunnya kadar GAG (*glucosaminoglycans*) di MB, bahan ini penting untuk mengatur metabolisme lipoprotein, karena kadarnya menurun maka akan mudah timbul pengendapan lipoprotein di jaringan.

Penebalan MB dengan kualitas rendah (akibat banyak endapan glikoprotein) akan memudahkan kebocoran. Tergantung pada status regulasi DM, MB pasien DM mempunyai kecenderungan menebal, endotel tidak intak lagi, sehingga faal

kapiler terganggu, timbullah kebocoran, dan keluarlah protein dan butir-butir darah.

7. Faktor-Faktor Agregasi dan Koagulasi pada DM

Faktor VIII : C (*procoagulant factor VII*), F VIIIr : AG dan V VIII R : WR (*factor VIII related Willebrand Factor*) pada DM meningkat. F-VIII ini memegang peran penting dalam proses adhesi dan agregasi trombosit yang akhirnya akan terbentuk mikrotrombus.

AT III penting untuk menghambat faktor Xa dan dengan demikian menghambat pembentukan trombin. Karena pada DM kadar fibrinogen juga meningkat, thrombin meningkat dan pembentukan plasmin menurun, maka pada DM kadar faktor VIII meningkat, sekresi *activator* oleh endotel menurun, terutama pada nefropati diabetik kadar AT III (Antitrombin III) menurun, sehingga pembentukan fibrin dan agregasi trombosit meningkat dan pembentukan mikrotrombus bertambah cepat.

8. Sel-sel Otot Polos di Bawah Membran Basalis (MB) pada DM

Kerusakan endotel akan menyebabkan kebocoran dengan akibat deposit lemak, proliferasi sel otot dibawah MB atas rangsangan dari insulin, *growth hormone*, dan *growth factor* yang dikeluarkan oleh trombosit yang rusak.

B. Retinopati Diabetik

1. Pendahuluan

Retinopati diabetik adalah kelainan retina, sebagai komplikasi dari diabetes melitus. Kelainan retina yang timbul dapat dideteksi dengan pemeriksaan sederhana, menggunakan oftalmoskop maupun dengan pemeriksaan yang lebih canggih, yaitu *Fundus Fluorescein Angiography (FFA)*. Dimana dengan pemeriksaan FFA retinopati diabetik dapat diketahui dengan lebih tegas dan lebih dini. (Constable I. J, 1997)

Insidens retinopati diabetik dari beberapa laporan didapatkan angka yang sangat bervariasi. Insidens retinopati diabetik terus bertambah dari tahun ke tahun akibat semakin bertambahnya umur harapan hidup penderita diabetes melitus dimana hal ini dipengaruhi oleh beberapa faktor terutama ; lama menderita DM, umur waktu menderita DM, dan terkontrol tidaknya DM. (constable I J, 1997, Flynn et al, 2002)

2. Patofisiologi Retinopati Diabetik

Akibat hiperglikemi persisten, pada DM dapat timbul berbagai gangguan di berbagai organ seperti mata (katarak, retinopati), ginjal (nefropati), susunan saraf (neuropati) dan pembuluh darah (aterosklerosis, penyakit jantung koroner). Pada dasarnya kerusakan di berbagai organ ini mempunyai mekanisme umum yang sama. (Flynn et al, 2002)

Perubahan pada pembuluh darah kapiler merupakan kelainan yang paling awal dan khas dari retinopati diabetik. Perubahan itu dapat terjadi pada membrane basalis, sel perisit dan sel endotel dinding pembuluh darah kapiler retina, yaitu penebalan membran basalis, hilangnya sel perisit dan kerusakan sel endotel dinding pembuluh darah kapiler retina, menyebabkan sumbatan pada kapiler tersebut. (Constable I J,1997, Flynn et al, 2002)

Secara histologis, tahap awal retinopati diabetik ditandai dengan adanya mikroaneurisma pada kapiler, hilangnya sel perisit dan aseluler pada kapiler. Oklusi kapiler terjadi pada pasien diabetes tanpa gejala klinis yang bermakna. Semakin lama kapiler ini mengalami oklusi, area lokal pada retina ini mengalami kekurangan oksigen dan nutrisi yang memicu terbentuknya *growth factor* misalnya *vascular endothelial growth factor* (VEGF), penyebab utama terbentuknya neovaskularisasi retina. (Hammes H,Porta M,2010)

Selain perubahan-perubahan yang terjadi pada dinding pembuluh darah, juga terjadi perubahan pada aliran dan komposisi darah, dimana viskositas darah meningkat dan mudah menggumpal. Keadaan tersebut menyebabkan terjadinya oklusi vaskuler sehingga pembuluh darah nampak melebar, berkelok dan dijumpai perdarahan perivaskuler. Oklusi vaskuler menimbulkan area non perfusi yang menyebabkan iskemik pada makula

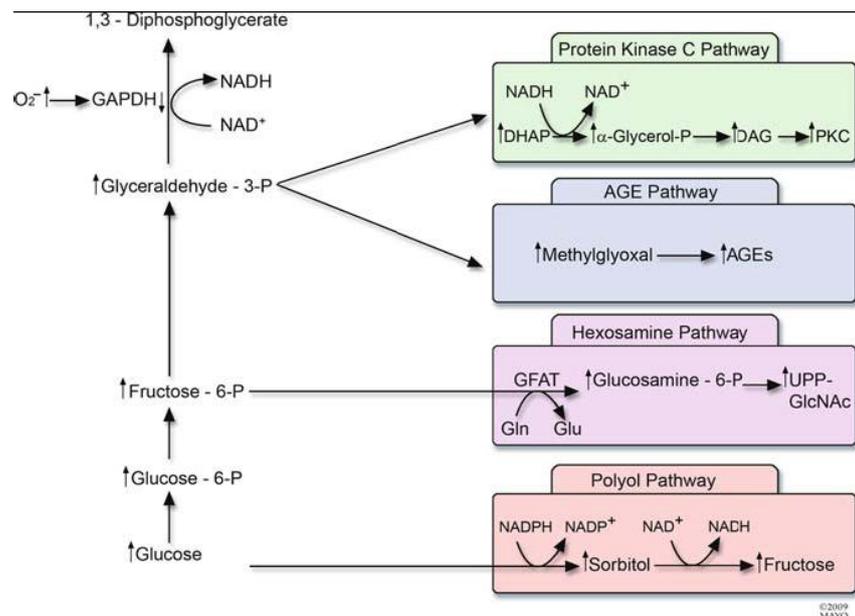
sedangkan perubahan permeabilitas vaskuler menyebabkan edema pada makula yang kemudian diikuti pembentukan pembuluh darah baru. (constable I J,1997, Flynn et al, 2002)

Diabetes menyebabkan kelainan mikrovaskuler yang sama pada pembuluh darah retina, glomeruli dan vasa vasorum pada ginjal. Pada tahap awal diabetes, hiperglikemia kronik menyebabkan terhambatnya aliran darah serta meningkatnya permeabilitas pembuluh darah. Hal ini ditandai dengan menurunnya aktivitas vasodilator seperti *nitric oxide* serta terjadinya peningkatan aktivitas vasokonstriktor seperti *angiotensin II* dan *endothelin-1* dengan dilepaskannya VEGF. Kerusakan matriks ekstraseluler baik secara kualitatif maupun kuantitatif, berperan dalam peningkatan permeabilitas vaskuler secara irreversibel. Kehilangan sel mikrovaskuler akibat *programmed cell death*, produksi protein matriks ekstraseluler yang berlebihan dan deposisi dari protein *periodic acid – Schiff – positive* yang dipicu oleh *growth factors* seperti TGF- β , yang kesemuanya menyebabkan oklusi kapiler yang progresif. Hiperglikemia menyebabkan penurunan produksi *endothelial* dan *neuronal cell trophic* sehingga terjadilah edema, iskemia, dan hipoksia yang memicu terjadinya neovaskularisasi. (Brownlee M, 2001)

Saat ini, dikenal ada 4 hipotesis mekanisme dari hiperglikemia yang menginduksi kerusakan mikrovaskuler, diantaranya (Bhaushar A R, Emerson G, et al, 2010) :

1. Peningkatan polyol pathway
2. Advanced glycation end products (AGEs)
3. Aktivasi dari protein kinase C (PKC)
4. Peningkatan hexosamine pathway

Pada gambar dibawah ini memperlihatkan mekanisme produksi superoksida dalam mitokondria yang mengaktivasi keempat jalur biokimia dan menyebabkan terjadinya retinopati diabetik. Dalam keadaan hiperglikemia, produksi superoxide (O_2) akan menghambat GAPDH (glyceraldehyde-3-aldehyde dehydrogenase) sehingga terjadi akumulasi metabolit-metabolit. Terdapat 4 jalur metabolik alternatif dan setiap jalurnya akan menyebabkan kerusakan vaskuler serta jaringan interstisial. (Bhaushar A R, Emerson G, et al, 2010)



Gambar 1: Skema empat jalur bikomia yang menyebabkan diabetik retinopati (Bhaushar A R, Emerson G,et al,2010)

Poliol pathway merupakan jalur metabolisme dengan dua langkah yang akan merubah glukosa menjadi sorbitol lalu dikonversi menjadi fruktosa. Polioli pathway terdiri atas dua enzim soluble sitoplasmik. Enzim yang pertama, Renin Angiotensin (aldose reduktase) dapat mengkonversi glukosa intraseluler dan NADPH menjadi sorbitol dan NADP, enzim yang kedua sorbitol dehidrogenase, dapat mengubah sorbitol dan NAD⁺ menjadi fruktosa dan NADH. Beberapa gambaran klinis dan sejumlah data mengimplikasikan polioli pathway sebagai kontributor penting dalam retinopati diabetik serta komplikasi lain dalam diabetes. (Bhaushar A R, Emerson G,et al,2010)

Kapiler retina merupakan target utama untuk AGE toksisitas melalui beberapa cara. AGE dapat menyebabkan efek toksik pada perisit retina dengan cara merangsang jalur apoptosis melalui peningkatan stress oksidatif dan deplesi aktivitas superoxide dismutase (SOD). Adanya peningkatan stress oksidatif memberikan kontribusi pada kehilangan perisit kapiler retina. (Bhaushar A R, Emerson G, et al, 2010)

Pada jalur Protein Kinase C, hiperglikemia dapat meningkatkan aktivitas jalur ini baik secara langsung maupun tidak langsung melalui produk oksidan dan glikasi. Efek yang ditimbulkan pada pembuluh darah antara lain ialah perubahan pada aliran pembuluh darah retina, penebalan pada membrane basalis dan matriks ekstraselular, peningkatan permeabilitas vaskuler dan angiogenesis. Keadaan hiperglikemia juga dapat mengaktifkan PKC isoforms secara tidak langsung melalui ligasi oleh reseptor AGE dan melalui peningkatan aktivitas poliol pathway. Aktivasi PKC-b isoform memediasi abnormalitas aliran darah pada retina dan ginjal dengan cara menghambat produksi nitric oxide dan meningkatkan aktivitas endothelin-1. Hiperglikemi juga menyebabkan ekspresi VEGF pada sel-sel otot polos. (Bhaushar A R, Emerson G, et al, 2010)

3. Klasifikasi Retinopati Diabetik

Retinopati diabetik diklasifikasikan ke dalam stadium awal yaitu nonproliferative diabetic retinopathy (NPDR) dan stadium akhir yaitu proliferative diabetic retinopathy (PDR). Stadium akhir ini merupakan manifestasi dari iskemia yang mencetuskan terjadinya neovaskularisasi akibat diabetes. Progresifitas dari stadium menengah menuju ke stadium akhir dapat diperkirakan dari gambaran yang tampak. Waktu yang dibutuhkan juga bervariasi pada setiap pasien. NPDR juga dikenal sebagai *background diabetic retinopathy* dibagi lagi menjadi *mild, moderate, severe* dan *very severe*. PDR dibagi menjadi *early, high risk*, atau *advanced*. (Chew EY, Ferris FL, 2001)

Non Proliferative Diabetic Retinopathy (NPDR).

Perubahan mikrovaskuler retina yang terjadi pada stadium ini terbatas pada retina dan tidak berada pada Membrana Limitan Interna (MLI). Gejala klinis yang ditemukan berupa mikroaneurisma, perdarahan blot dot, edema retina, hard eksudat, vena retina melebar dan berkelok-kelok, intraretinal microvascular abnormalities (IRMA), infark pada lapisan serat saraf (cotton wool spot), abnormalitas dari arteriolar, serta area kapiler non perfusi. NPDR dapat mempengaruhi visus melalui 2 mekanisme :

1. Penyempitan kapiler intraretina menyebabkan iskemia pada makula.
2. Meningkatnya permeabilitas vaskuler retina menyebabkan edema makula.

Proliferative Diabetic Retinopathy (PDR)

Merupakan proliferasi fibrovaskuler ekstraretina yang berada dibawah membrana limitan interna (MLI), terdapat beberapa tingkatan perkembangan PDR. Pembuluh darah baru yang terjadi pada PDR terdiri atas 3 tingkatan :

1. Pembuluh darah yang utuh dengan jaringan ikat yang minimal.
2. Pembuluh darah baru yang lebih meningkat ukuran dan eksistensinya, serta jaringan ikat yang lebih banyak.
3. Pembuluh darah baru ini mengalami regresi, meninggalkan sisa proliferasi fibrovaskuler di sepanjang hyaloid posterior.

Pada stadium severe NPDR, sesuai dengan percobaan yang dilakukan oleh ETDRS, dikategorikan berdasarkan rumus 4:2:1 yaitu apabila ditemukan salah satu dari tanda-tanda dibawah ini :

1. Perdarahan intraretina yang menyeluruh dan mikroaneurisma ditemukan pada 4 kuadran.

2. Adanya pelebaran pembuluh darah vena di 2 kuadran.
3. Intraretinal microvascular abnormalities (IRMA) pada 1 kuadran.

Para peneliti di ETDRS mengembangkan rumus 4:2:1 ini bertujuan untuk memudahkan praktisi klinis dalam mengidentifikasi pasien dengan resiko tinggi mengalami PDR. ETDRS menemukan bahwa severe NPDR memiliki 15% kemungkinan mengalami progresifitas menjadi *high risk* PDR dalam 1 tahun. *very severe* NPDR, apabila ditemukan 2 dari tanda-tanda tersebut diatas, memiliki kesempatan 45% untuk mengalami progresifitas menjadi PDR dalam 1 tahun.

Secara oftalmoskopik, tanda pertama yang dapat dikenali yaitu mikroaneurisma. Mikroaneurisma adalah penonjolan dinding kapiler berbentuk gelembung disebabkan oleh kelemahan dinding kapiler sebagai akibat dari hilangnya perisit. Pada pemeriksaan oftalmoskopik, mikroaneurisma yang masih baru tampak sebagai titik-titik kecil yang berwarna merah. Mikroaneurisma yang matur berwarna kekuningan karena proliferasi sel endotel dan penebalan membrane basalis sehingga lumennya menyempit dan akhirnya tertutup oleh fibrin. Jika kebocoran kapiler semakin berat, maka terjadi perfusi plasma kedalam retina, terutama pada lapisan pleksiform eksterna. (Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RL, et al 2003)

Pengendapan dan reabsorpsi eksudat lipid merupakan proses yang dinamis. Eksudat diamankan oleh makrofag, membutuhkan waktu berbulan-bulan bahkan sampai bertahun-tahun. Meskipun eksudat lipid pada makula dapat diserap, namun biasanya visus tetap jelek oleh karena adanya kerusakan yang menetap pada epitel pigmen retina dan sensorik retina. Bila dinding kapiler dan mikroaneurisma menjadi lemah, maka dapat terjadi robekan sehingga menimbulkan perdarahan-perdarahan intraretina. Perdarahan pada lapisan profunda biasanya berbentuk titik-titik (pinpoint dots) atau bercak-bercak (blots), karena mengisi ruangan-ruangan diantara serta saraf yang berjalan tegak lurus terhadap permukaan retina. Perdarahan pada lapisan-lapisan superficial biasanya berbentuk nyala api (flame), goresan (streak), atau pecahan (splinter) karena mengisi ruangan-ruangan diantara susunan serat saraf yang berjalan sejajar dengan permukaan retina. Suatu tanda penting adanya hipoksia retina adalah timbulnya infark lapisan serat saraf yang disebabkan oleh oklusi arteriole-arteriole prekapiler. (Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RL, et al 2003)

Hiperglikemia menyebabkan meningkatnya viskositas darah yang kemudian secara mekanis menyebabkan dilatasi vena. Hiperglikemia juga menyebabkan aliran darah menjadi lambat, hal ini akan memperberat kondisi vena tersebut, vena menjadi dilatasi dan berkelok-kelok. Suatu kelainan yang unik pada vena ialah

kaliber vena menjadi tidak teratur sehingga memberikan gambaran seperti merjan (Beading) atau rangkaian sosis (sausaging). Penyebab kelainan belum jelas, mungkin karena aliran darah yang berubah-ubah atau oleh karena perbedaan kemampuan berkontraksi dari otot-otot halus vena akibat kekecauan metabolik. Ada beberapa kelainan vena yang lain yaitu : Venous loop, intraretinal microvascular abnormaliites (IRMA), meluasnya area-area non perfusi kapiler / iskemik retina. Venous loop adalah suatu pembuluh darah yang mengalami by-pass pada vena yang obstruksi. IRMA adalah dilatasi dan sering telangiectasis kapiler-kapiler yang bekerja sebagai shunts antara arteriole dan venule menembus area-area non perfusi. (Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RL, et al 2003)

Pada stadium PPDR area iskemik retina semakin luas sehingga kadang-kadang dapat terlihat secara oftalmoskopik berupa area-area yang avaskuler, lebih tipis dan dan lebih suram dibandingkan retina normal disekelilingnya. Oleh karena tidak ada sirkulasi darah, maka tidak didapatkan mikroaneurisma maupun hard exudates pada area-area ini. Tanda lain dari iskemik retina adalah terdapatnya sheating pada pembuluh-pembuluh darah besar. (Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RL, et al 2003)

C. Penyakit Jantung Koroner

1. Pendahuluan

Diabetes dan penyakit kardiovaskuler sering diumpamakan seperti dua sisi mata koin. Diabetes dianggap equivalent dengan penyakit jantung koroner, demikian pula sebaliknya banyak pasien dengan penyakit jantung koroner sudah mempunyai diabetes atau kondisi pre-diabetes. (Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia, 2009)

Penyebab kematian yang utama bagi orang dewasa di Eropa dengan diabetes ialah penyakit jantung koroner. Resiko individu diabetes untuk mengalami penyakit jantung koroner adalah 2 – 3 kali lebih tinggi dibanding individu tanpa diabetes. Kombinasi antara diabetes melitus tipe II dan riwayat penyakit jantung koroner sebelumnya menunjukkan pasien ini mempunyai resiko tinggi mengalami kematian akibat koroner. (Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia, 2009)

Penyakit jantung koroner yang merupakan penyulit makrovaskuler pada diabetes melitus ini bermanifestasi sebagai aterosklerosis dini yang dapat mengenai organ – organ vital seperti jantung dan otak. (Shahab A,2006)

2. Patofisiologi

Dasar terjadinya peningkatan resiko penyakit jantung koroner pada pasien DM belum diketahui secara pasti. Dari hasil penelitian didapatkan kenyataan bahwa 1). Angka kejadian aterosklerosis lebih tinggi pada pasien DM dibandingkan populasi non DM ; 2). Pasien DM mempunyai resiko tinggi untuk mengalami thrombosis, penurunan fibrinolisis dan peningkatan respon inflamasi; 3). Pada pasien DM terjadi glikosilasi protein yang akan mempengaruhi integritas dinding pembuluh darah. (Shahab A,2006)

Beberapa mekanisme yang diduga terlibat dalam patomekanisme angiopati pada DM terangkum dalam tabel dibawah ini, seperti dikutip dari buku Brunwald's Heart Disease, 9th edition, modifikasi dari Orasanu G, Plutzky J:2009.

Tabel 1. Mekanisme yang terjadi pada kelainan vaskuler diabetik (Orasanu G, Plutzky J: 2009)

Endothel	<ul style="list-style-type: none"> ↑ aktivitasNF-$\kappa$$\beta$ ↓ produksi Nitric oxide ↓ bioavailabilitas Prostacyclin ↑ aktivitas Endothelin 1 ↑aktivitas Angiotensin II ↑ aktivitas Cyclooxygenase 2 ↑ aktivitas Thromboxane A₂ ↑ Reactive oxygen species ↑ produk Lipid peroxidation ↓ relaksasi Endothelium-dependent ↑ ekspresi RAGE
Sel sel otot polos vaskuler dan matrix vaskuler	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Proliferasi dan migrasi ke intima ↑ Increased matrix degradation Menghambat komponen matrix
Inflamasi	<ul style="list-style-type: none"> ↑ IL-1β, IL-6, CD36, MCP-1 ↑ ICAMs, VCAMs, dan selectins ↑ aktivitas protein kinase C ↑ interaksi AGEs and AGE/RAGE

Haffner dan kawan kawan membuktikan bahwa aterosklerosis pada pasien DM mulai terjadi sebelum timbul onset

klinis DM. Studi epidemiologi juga menunjukkan terjadinya peningkatan resiko payah jantung pada pasien DM dibandingkan populasi non DM, yang ternyata disebabkan karena kontrol glukosa darah yang buruk dalam waktu yang lama. Disamping itu berbagai faktor turut pula memperberat resiko terjadinya payah jantung dan stroke pada pasien DM, antara lain hipertensi, resistensi insulin, hiperinsulinemia, hiperalbuminemia, dislipidemia, dan gangguan sistem koagulasi serta hiperhomosisteinemia. (Shahab A,2006)

Aterosklerosis adalah suatu proses dimana terjadi penimbunan lemak dan matriks tunika intima, yang diikuti oleh pembentukan jaringan ikat pada dinding pembuluh arteri. (Kabo P, 2010)

Endothelium merupakan sel yang melapisi permukaan bagian dalam dari lumen pembuluh darah. Sel tersebut juga merupakan komponen yang membentuk pembuluh paling kecil yang disebut kapiler. Endotel merupakan organ yang sangat penting karena lapisan sel ini secara metabolik bersifat aktif dan memiliki peran sangat penting dalam homeostasis kardiovaskuler. Sel endotel menghasilkan vasodilator seperti *nitric oxide* (NO) dan prostaglandin (PGI), sebaliknya juga menghasilkan vasokonstriktor seperti endotelin-1 (ET-1) dan tromboksan (TXA₂). Sel endotel menghasilkan faktor trombogenik seperti *cytokine pro-*

thrombogenic, tissue factor, trombospondin, fibronectin, platelet activator dan *von Willebrand factor (vWf)*, sebaliknya juga menghasilkan antitrombogenik seperti trombomodulin, heparin, *tissue plasminogen activator (tPA)*, prostasiklin dan urokinase. Selain itu sel endotel juga memiliki kemampuan untuk membersihkan darah dari berbagai hasil metabolisme yang merugikan tubuh. Aterosklerosis terjadi karena ada ketidakseimbangan homeostasis endotel yang dipicu multifaktor dan saling berkaitan satu sama lain. (Kabo P, 2010)

Beberapa faktor risiko yang turut memacu proses aterosklerosis ialah : (Kabo P, 2010, Shahab A,2006)

- a. Diabetes Melitus : Hiperglikemia menyebabkan penebalan membran basalis di pembuluh darah dan meningkatkan matriks protein ekstrasel, serta peningkatan *cross-linking* pada komponen protein melalui pembentukan *Advanced Glycation End Product (AGEs)*. Selain itu hiperglikemia dan resistensi insulin juga meningkatkan ekspresi sitokin, berbagai *growth factor* seperti TNF alfa, TGF beta, angiotensin II dan endotelin. Sitokin akan meningkatkan ekspresi berbagai molekul adhesi seperti ICAM-1, VCAM, dan berbagai faktor transkripsi untuk menarik sel-sel darah masuk ke dalam dinding pembuluh darah.

- b. Usia : kekakuan pembuluh darah dan miokard erat kaitannya dengan peningkatan *collagen cross-linking* yang diakibatkan oleh pembentukan radikal bebas yang berlebihan.
- c. Hipertensi : dapat memacu aterosklerosis karena berhubungan erat dengan sistem Renin – Angiotensin (RA). Berbagai eksperimen menemukan adanya over ekspresi *Angiotensin Converting Enzyme (ACE)*, Angiotensin II (AngII) dan reseptor-reseptor mereka di daerah inflamasi pada lesi atherotrombotik. Adanya hipertensi akan memperberat disfungsi endotel dan meningkatkan resiko PJK.
- d. Dislipidemia : studi postmortem aorta menunjukkan bahwa besarnya kerusakan intima memiliki korelasi positif dengan tingginya kadar kolesterol LDL dan *very low density lipoprotein (VLDL)*, sedangkan berbanding terbalik dengan level kolesterol HDL. Data dari Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study, The Multiple risk Factor Intervention Trial (MRFIT), Framingham Study dan Helsinki Heart Study semuanya menunjukkan bahwa hipertrigliseremia dan kolesterol HDL rendah merupakan faktor resiko terjadi penyakit jantung koroner.
- e. Rokok : Rokok mengandung 4.000 bahan kimia diantaranya nikotin, tar, karbonmonoksida, hydrogen cianida, ammonia, formaldehida, fenol, NO₂, dan bahan lain yang kebanyakan

toksik. Rokok memacu terjadinya aterosklerosis dan meningkatkan resiko kejadian PJK mungkin karena zat-zat toksik ini menyebabkan inflamasi, vasospasme, kerusakan endotel, respon imun dan mutagenesis. Nikotin sendiri diketahui bersifat karsinogenik dan meningkatkan aktivitas saraf simpatis yang berhubungan dengan percepatan aterosklerosis.

Dari Framingham Heart Study ditemukan bahwa pada perokok berat terjadi peningkatan ukuran plak pada dinding arteri dan resiko terjadinya stroke infark akan sama dengan yang bukan perokok jika lamanya merokok tidak lebih dari 5 tahun. Oleh sebab itu keputusan untuk berhentinya merokok akan sangat bermanfaat dalam menurunkan resiko terjadinya stroke terutama pada perokok ringan (kurang dari 20 batang per hari).

3. Gejala Klinis

Penyakit jantung Koroner dapat memberikan manifestasi klinis berupa : (Shahab A,2006)

- a. Angina pektoris : rasa nyeri dada dan sesak napas yang disebabkan oleh gangguan suplai oksigen yang tidak mencukupi kebutuhan otot jantung, terutama pada saat latihan fisik atau adanya stress.
- b. Angina pektoris tidak stabil : apabila nyeri timbul untuk pertama kali, atau angina pektoris sudah ada sebelumnya namun

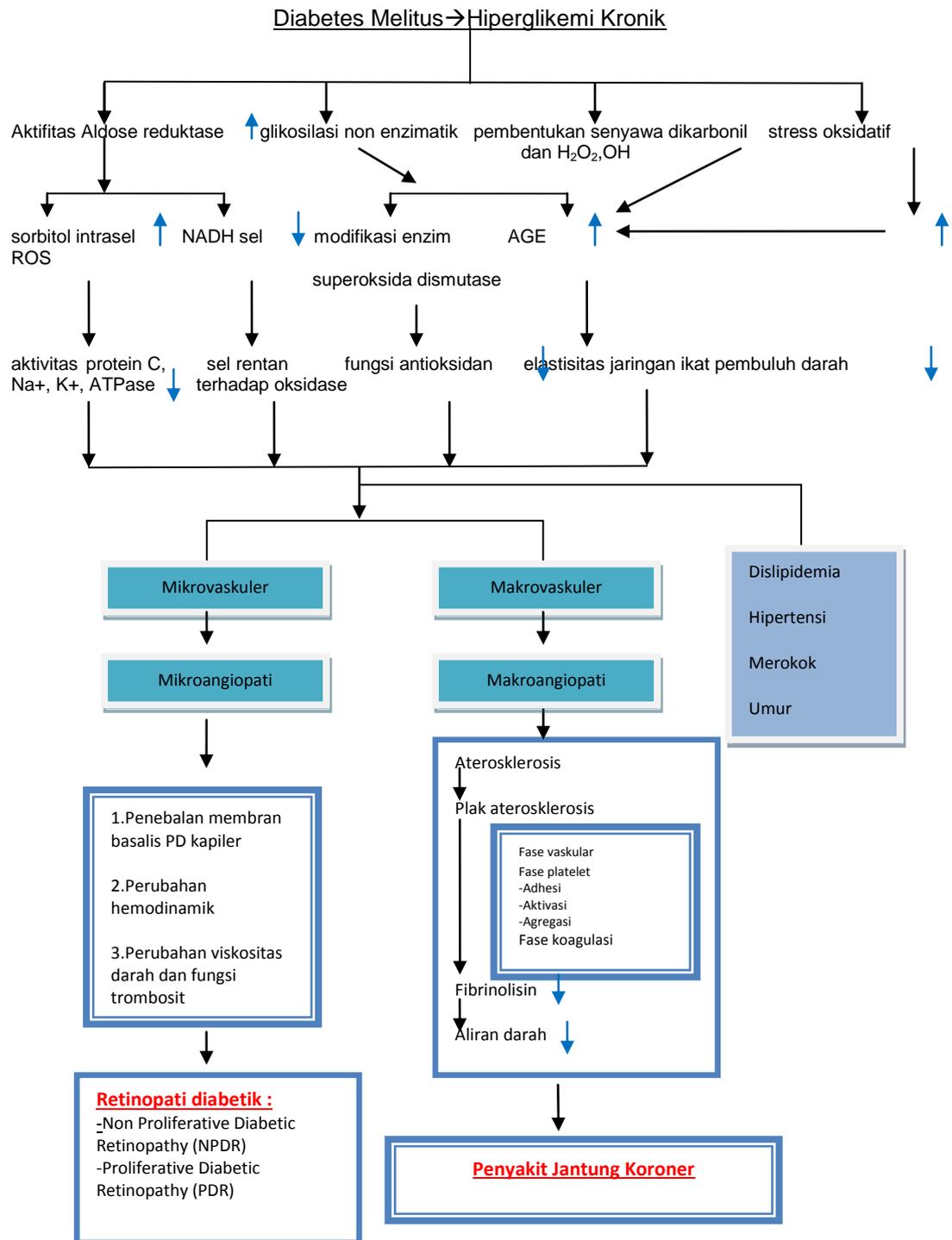
menjadi lebih berat dan dicetuskan oleh faktor yang lebih ringan dari sebelumnya.

- c. Infark miokard : kerusakan otot jantung akibat blokade arteri koroner yang terjadi secara total dan mendadak. Secara klinis ditandai dengan nyeri dada seperti Angina Pektoris namun lebih berat dan berlangsung lebih lama sampai beberapa jam, tidak hilang dengan pemakaian nitrat.

Pada pasien DM, terjadinya iskemi atau infark miokard kadang-kadang tidak disertai dengan nyeri dada yang khas (Angina Pektoris). Keadaan ini dikenal dengan *Silent Myocardial Ischemia* atau *Silent Myocardial Infarction* (SMI). Terjadinya SMI diduga disebabkan oleh : (Shahab A,2006)

- a. Gangguan sensitivitas sentral terhadap rasa nyeri
- b. Penurunan kadar b endorfin
- c. Neuropati perifer yang menyebabkan denervasi sensorik

D. Kerangka Teori



E. Kerangka Konsep

