

BAB I

PENDAHULUAN

1. 1. Latar Belakang

Menurut *International Diabetes Federation* (IDF), prevalensi diabetes melitus (DM) di Indonesia mencapai angka 6,2% pada tahun 2019 dan 10,8% pada tahun 2021, menempatkan Indonesia di antara 10 negara dengan prevalensi DM tertinggi dan juga dengan angka kenaikan paling tajam. Diabetes melitus tipe 2 (T2DM) dianggap setara dengan penyakit jantung koroner dan dikaitkan dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular sebesar 2 hingga 4 kali lipat.^{1,2}

Sindrom koroner akut (SKA) merupakan bentuk yang paling serius dari penyakit jantung koroner. Sekitar 550.000 orang di Amerika Serikat mengalami SKA untuk pertama kalinya setiap tahun. Pada tahun 2030, jumlah pasien SKA di Tiongkok diperkirakan akan mencapai 23 juta. Selain tingginya angka kejadian, SKA juga merupakan penyebab utama mortalitas dan kecacatan pada penyakit kardiovaskular. Oleh karena itu, bagi pasien SKA, stratifikasi risiko sangat penting, terutama mengidentifikasi risiko prognosis buruk sejak dini. *High-sensitive C-reactive protein* (hs-CRP) sebagai biomarker inflamasi selain telah terbukti menjadi faktor risiko penting untuk penyakit kardiovaskular, juga telah terbukti berhubungan dengan prognosis pada pasien yang mengalami SKA.³



Berbagai penelitian menunjukkan bahwa hiperglikemia memiliki efek merugikan pada iskemia miokardium. Telah dilaporkan bahwa hiperglikemia akut menghilangkan prakondisi iskemik dan meningkatkan apoptosis. Hiperglikemia akut juga menurunkan bioavailabilitas nitrit oksida, merusak fungsi endotel, meningkatkan agregasi platelet dan menstimulasi koagulasi. Perubahan ini dapat menyebabkan disfungsi mikrovaskular selama reperfusi dan gangguan fungsi ventrikel kiri sehingga mengakibatkan kejadian gagal jantung setelah mengalami SKA.⁴

Banyak studi yang berkenaan dengan nilai prognostik hs-CRP sebagai prediktor rehospitalisasi pasien SKA yang mana menunjukkan hubungan dengan luaran klinis di rumah sakit seperti mortalitas. Kejadian mayor kardiovaskular merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada pasien dengan SKA, hs-CRP bisa mengukur tingkat inflamasi sebagai respon kerusakan jaringan setelah kejadian SKA sehingga memberikan prognosis jangka pendek dan risiko kematian.⁵

Berbagai penelitian telah membuktikan bahwa glukosa darah maupun HbA1c yang tinggi memperburuk luaran klinis pasien DM tipe 2 yang mengalami SKA. Sebuah penelitian kohort di Spanyol melaporkan bahwa kadar glukosa darah saat admisi > 6,6 mmol/L merupakan faktor prediktor kematian pada pasien DM yang mengalami SKA, dengan kejadian edema pulmonal, syok kardiogenik, dan aritmia berat sebagai kondisi yang meningkatkan mortalitas. Penelitian lain juga menemukan bahwa pasien yang DM tipe 2 yang mengalami SKA berisiko



tinggi mengalami gagal jantung kongestif, re-infark, gangguan konduksi, dan aritmia. Terdapat sebuah penelitian yang mengemukakan bahwa kadar HbA1c

yang tinggi berasosiasi dengan peningkatan mortalitas dan luaran klinis SKA yang lebih buruk pada pasien DM tipe 2.⁶

1. 2. Rumusan Masalah

Bagaimana korelasi antara kadar *high-sensitivity C-reactive protein* dan hemoglobin A1c terhadap luaran sindrom koroner akut pada pasien diabetes melitus tipe 2 selama menjalani perawatan di rumah sakit.

1. 3. Tujuan Penelitian

1. 3. 1. Tujuan Umum

Mengetahui korelasi antara kadar *high-sensitivity C-reactive protein* dan hemoglobin A1c terhadap luaran sindrom koroner akut pada pasien diabetes melitus tipe 2 selama menjalani perawatan di rumah sakit.

1. 3. 2. Tujuan Khusus

- a. Menganalisis korelasi kadar hs-CRP dan HbA1c dengan kejadian aritmia pada pasien DM tipe 2 yang mengalami SKA.
- b. Menganalisis korelasi kadar hs-CRP dan HbA1c dengan kejadian gagal jantung pada pasien DM tipe 2 yang mengalami SKA.
- c. Menganalisis korelasi kadar hs-CRP dan HbA1c dengan kejadian syok kardiogenik pada pasien DM tipe 2 yang mengalami SKA.
- d. Menganalisis korelasi kadar hs-CRP dan HbA1c dengan mortalitas pada pasien DM tipe 2 yang mengalami SKA.



Menganalisis korelasi kadar hs-CRP dan HbA1c dengan jumlah luaran SKA pasien DM tipe 2.

1. 4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Akademis

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai korelasi kadar *high-sensitivity C-reactive protein* dan hemoglobin A1c terhadap luaran sindrom koroner akut pada pasien diabetes melitus tipe 2 selama menjalani perawatan di rumah sakit.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan sebagai referensi untuk penelitian selanjutnya mengenai korelasi *high-sensitivity C-reactive protein* dan hemoglobin A1c terhadap penyakit diabetes melitus tipe 2 dan sindrom koroner akut.

1.4.2. Manfaat Klinis

Penelitian ini dapat dijadikan dasar untuk identifikasi dini risiko luaran pasien dengan DM tipe 2 yang mengalami SKA, sehingga membantu klinisi dan penyedia layanan kesehatan dalam memberikan tindakan pencegahan lebih awal dan tatalaksana kontrol glikemik adekuat dan kontrol inflamasi yang sinergis bersama tatalaksana SKA untuk mencegah luaran yang lebih buruk pada pasien DM tipe 2 yang mengalami SKA selama menjalani perawatan di rumah sakit.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2. 1. Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes melitus tipe 2 (T2DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya. Diagnosis T2DM ditegakkan berdasarkan pemeriksaan kadar glukosa darah dan HbA1c. Pemeriksaan gula darah secara enzimatik dengan bahan plasma darah vena dengan kriteria diagnosis pemeriksaan glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL, atau pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dL 2 jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram, atau pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL dengan keluhan klasik seperti poliuria, polidipsia dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya atau pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$. Sasaran pengendalian T2DM menurut Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) adalah kadar HbA1c $< 7\%$.⁷

Pedoman saat ini dari *European Society of Cardiology* (ESC), yang dikembangkan bekerja sama dengan *European Association for the Study of Diabetes* (EASD), merekomendasikan bahwa diagnosis DM harus didasarkan pada HbA1c atau gula darah puasa, dan TTGO jika masih ragu.⁸



Sebuah studi yang diterbitkan tentang DM yang baru terdiagnosis setelah mengalami SKA sebagian besar berdasarkan pada pengukuran HbA1c pada awal masuk atau pada masa tindak lanjut 1 bulan. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa HbA1c dapat menjadi alat skrining yang berguna untuk mendiagnosis DM.^{9,10,11}

Hemoglobin A1c (HbA1c) adalah indeks efektif dan sensitif yang mencerminkan kadar glukosa darah dalam 3 bulan sebelumnya. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa HbA1c dapat mengindikasikan kejadian kardiovaskular pada pasien yang menderita DM. Pada pasien SKA yang menjalani intervensi koroner perkutan, kadar HbA1c yang tinggi dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian jangka panjang karena semua penyebab.³

2. 2. Sindrom Koroner Akut

Sindrom koroner akut (SKA) merupakan penyakit jantung akibat dari ketidakseimbangan antara pasokan oksigen dan darah dengan penggunaan oleh miokardium sehingga terjadi gangguan metabolisme miokardial dan terbentuknya plak aterosklerotik. Hal ini dapat menyebabkan aliran darah dan perfusi ke miokardium menjadi tidak adekuat, sehingga terjadi iskemia yang menetap. Iskemia yang menetap dapat menyebabkan kerusakan sel miokard yang bersifat ireversibel sehingga terjadi nekrosis yang memicu terjadinya SKA yang disebut juga sebagai serangan jantung.¹²

Sebagian besar SKA adalah manifestasi akut dari plak ateroma pembuluh koroner yang koyak atau pecah akibat perubahan komposisi plak dan tudung fibrosa yang menutupi plak tersebut. Kejadian ini akan diikuti



oleh proses agregasi trombosit dan aktivasi jalur koagulasi sehingga terbentuk trombus yang kaya trombosit (*white thrombus*). Trombus ini akan menyumbat lubang pembuluh darah koroner, baik secara total maupun parsial atau menjadi mikroemboli yang menyumbat pembuluh koroner yang lebih distal. Selain itu terjadi pelepasan zat vasoaktif yang menyebabkan vasokonstriksi sehingga memperberat gangguan aliran darah koroner. Berkurangnya aliran darah koroner menyebabkan iskemia miokardium. Suplai oksigen yang berhenti selama kurang-lebih 20 menit menyebabkan miokardium mengalami nekrosis.¹³

Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan elektrokardiogram (EKG), dan pemeriksaan biomarka jantung, Sindrom Koroner Akut dibagi menjadi:

1. Infark miokard akut dengan elevasi segmen ST/*ST-Elevation Myocardial Infarction* (STEMI)
2. Infark miokard akut non-elevasi segmen ST/*Non ST-Elevation Myocardial Infarction* (NSTEMI)
3. Angina pectoris tidak stabil/*Unstable Angina Pectoris* (UAP).

Sindrom koroner akut ditegakkan berdasarkan 2 dari 3 kriteria diagnostik WHO, yaitu nyeri dada menjalar tipe iskemik lebih dari 20 menit, terdapat gelombang Q patologis yang lebar atau dalam dan atau elevasi ST pada dua atau lebih sandapan EKG, serta peningkatan kadar *Creatine Kinase-MB* (CK-MB), troponin I dan T pada pemeriksaan laboratorium darah vena.¹³

Aritmia dan gangguan konduksi sering ditemukan dalam beberapa jam setelah SKA. Mekanisme aritmia akibat SKA sangat multifaktor yaitu gangguan hemodinamik dan elektrolit, irama *reentry*, dan gangguan



automatisasi. Pada salah satu penelitian, monitor jantung yang dipasang dalam 11 hari sejak SKA melaporkan insidensi fibrilasi atrium awitan baru sebesar 28%, Ventrikel takikardi (VT) yang tidak berlanjut sebesar 13%, blok AV derajat tinggi sebesar 10%, sinus bradikardi sebesar 7%, henti sinus sebesar 5% VT berkelanjutan sebesar 3% dan ventrikel fibrilasi (VF) sebesar 3%. Pada pasien yang mengalami SKA, VF atau VT yang terjadi diawal merupakan indikator peningkatan risiko mortalitas 30 hari dibandingkan dengan pasien tanpa VF atau VT.¹⁴

Gagal jantung atau *heart failure* (HF) adalah sindrom klinis yang ditandai dengan gejala khas (misalnya sesak napas, pembengkakan pergelangan kaki dan kelelahan) yang dapat disertai dengan tanda-tanda (misalnya peningkatan tekanan vena jugularis, ronki paru dan edema perifer) disebabkan oleh kelainan struktural dan atau fungsional jantung, mengakibatkan penurunan curah jantung dan atau peningkatan tekanan intrakardiak saat istirahat atau aktivitas. Gagal jantung setelah SKA merupakan indikasi untuk angiografi dengan maksud untuk melakukan revaskularisasi jika belum dilakukan sebelumnya. Otot miokard ventrikel kiri bisa mengalami iskemik dan *injury*. Regurgitasi mitral iskemik (fungsional) dapat terjadi oleh karena ventrikel kiri mengalami remodeling, bertambah parah dan membutuhkan penanganan bedah tergantung dari beratnya. Terminologi utama yang digunakan untuk menggambarkan gagal jantung adalah gejala dan tanda, serta didasarkan pada pengukuran *Left Ventricle Ejection Fraction* (LVEF). Gagal jantung terbagi tiga yaitu, *Heart Failure with preserved*

Fraction (HFpEF), *Heart Failure with mid-range Ejection Fraction*⁷⁾, dan *Heart Failure with reduced ejection fraction* (HFrEF).¹⁵



Syok kardiogenik disebabkan oleh kerusakan berat miokard yang menghasilkan penurunan curah jantung, hipoperfusi organ, dan hipoksia. Secara klinis ini muncul sebagai hipotensi refrakter terhadap resusitasi cairan dengan gambaran hipoperfusi organ akhir yang memerlukan intervensi farmakologis atau mekanis. Menurut guideline KAMIR-NIH kriteria syok kardiogenik yaitu tekanan darah sistolik <90 mmHg selama lebih dari 30 menit atau intervensi yang mendukung untuk mempertahankan tekanan darah sistolik > 90 mmHg, bukti kerusakan *end-organ* (gangguan status mental, urin output <30 mL/jam, atau ekstremitas dingin). Syok kardiogenik terjadi dalam 6-10% kasus STEMI dan merupakan penyebab kematian utama dengan angka mortalitas di rumah sakit mendekati 50%. Meskipun syok seringkali terjadi di fase awal setelah awitan SKA, biasanya tidak didiagnosis saat pasien pertama tiba di rumah sakit. Penelitian registry SHOCK (*SHould we emergently revascularize Occluded coronaries for Cardiogenic shoCK*) menunjukkan bahwa 50% syok kardiogenik terjadi dalam 6 jam dan 75% syok terjadi dalam 24 jam. Tanda dan gejala klinis syok kardiogenik yang dapat ditemukan beragam dan menentukan berat tidaknya syok serta berkaitan dengan luaran jangka pendek. Pasien biasanya datang dengan hipotensi, bukti *cardiac output* yang rendah (takikardia saat istirahat, perubahan status mental, oliguria, ekstremitas dingin) dan kongesti paru.¹⁴

2. 3. High-Sensitivity C-Reactive Protein

High-Sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP) sebagai penanda inflamasi bukti berhubungan dengan prognosis pada pasien yang mengalami SKA. memainkan peran kunci dalam aterosklerosis, ruptur plak, dan



trombosis, yang telah dianggap sebagai salah satu faktor risiko penting kejadian kardiovaskular. *High-Sensitivity C-Reactive Protein* merupakan salah satu biomarker inflamasi, yang telah terbukti berhubungan dengan risiko penyakit kardiovaskular aterosklerotik.¹⁶

Pada awal terjadinya SKA, kadar *C-Reactive Protein* (CRP) mungkin meningkat sebagai reaksi terhadap respon inflamasi iskemia miokardial dan bukan inflamasi pembuluh darah kronik. Hal ini menekankan bahwa kadar CRP menjadi suatu marker yang sederhana terhadap respon inflamasi iskemia miokardial yang potensial dan memberikan informasi prognostik terhadap risiko kematian. Sehingga pengukuran CRP bisa sebagai stratifikasi risiko dan manajemen pada pasien dengan risiko sangat tinggi yang berpengaruh terhadap luaran klinis SKA.⁵

Nilai hs-CRP saat masuk rumah sakit mencerminkan status inflamasi dasar pasien. Pasien dengan kadar hs-CRP yang tinggi saat masuk rumah sakit biasanya mengalami lebih banyak komplikasi kardiovaskular selama masa tindak lanjut. *High-sensitive C-Reactive Protein* memiliki kegunaan prognostik pada kasus iskemia akut, bahkan tanpa peningkatan kadar troponin, yang mana menunjukkan bahwa peningkatan respon inflamasi pada saat masuk rumah sakit dapat menentukan ruptur plak selanjutnya di tempat lain sehingga memperberat luaran SKA. Temuan ini membantu menjelaskan mengapa individu dengan tingkat hs-CRP yang tinggi juga lebih mungkin mendapatkan manfaat dari intervensi dini.¹⁶

