

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Penelitian

Diabetes melitus (DM) merupakan sekelompok penyakit metabolik yang ditandai oleh hiperglikemia yang disebabkan oleh gangguan dalam sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya.¹ Insiden diabetes semakin meningkat dalam beberapa tahun terakhir, menjadi salah satu tantangan kesehatan global yang signifikan, yang mempengaruhi kualitas hidup individu serta menambah beban sistem perawatan kesehatan.² Menurut data dari *International Diabetes Federation* (IDF), pada tahun 2021, sekitar 537 juta orang dewasa di seluruh dunia menderita diabetes, dan angka ini diperkirakan akan meningkat menjadi 643 juta pada tahun 2030.³ Diabetes melitus merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas global, dengan komplikasi yang meliputi penyakit kardiovaskular, nefropati, retinopati, dan neuropati.⁴ Komplikasi diabetes cenderung semakin parah seiring dengan lamanya penderita, kontrol diabetes, dan jenis serta pengobatan yang tidak optimal dapat meningkatkan risiko gangguan pada organ-organ vital seperti jantung, ginjal, dan mata.⁵ Hemoglobin A1c (HbA1c) adalah biomarker yang digunakan untuk mengukur rata-rata kadar glukosa darah selama tiga bulan terakhir, dan ini merupakan metode standar untuk mendiagnosis dan memantau pengelolaan diabetes.⁶ Salah satu komplikasi serius dari diabetes mellitus adalah aterosklerosis, di mana penumpukan plak pada dinding pembuluh darah dapat meningkatkan risiko penyakit *coronary artery disease* (CAD).⁷

Aterosklerosis dapat terjadi di berbagai bagian tubuh, salah satunya adalah pada arteri koroner yang menyebabkan CAD.⁸ CAD atau penyakit arteri koroner adalah kondisi yang terjadi akibat penyempitan atau penyumbatan arteri koroner akibat penumpukan plak aterosklerotik, yang dapat mengurangi aliran darah ke jantung dan menyebabkan angina, infark miokard, atau kematian

mendadak.⁹ CAD adalah penyebab utama kematian di seluruh dunia, dengan Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) melaporkan bahwa sekitar 17,9 juta orang meninggal akibat penyakit kardiovaskular pada tahun 2019, dan CAD menyumbang sebagian besar kematian ini.¹⁰ *Gold standard* dalam diagnosis aterosklerosis adalah angiografi, karena metode ini memberikan visualisasi langsung dan akurat terhadap penyempitan atau penyumbatan pembuluh darah.¹¹ Selain itu, salah satu metode non-invasif untuk menilai risiko CAD adalah melalui pengukuran *calcium score* menggunakan *computed tomography scan* (CT Scan), yang menghitung jumlah kalsium dalam plak aterosklerotik pada arteri koroner, memberikan gambaran tentang tingkat keparahan aterosklerosis.¹²

Penelitian telah menunjukkan adanya hubungan signifikan antara kadar hbA1c yang tinggi dengan peningkatan risiko terjadinya CAD.¹³ Peningkatan kadar hbA1c mencerminkan kontrol glikemik yang buruk pada pasien diabetes, yang berkontribusi pada perkembangan aterosklerosis melalui berbagai mekanisme, termasuk inflamasi, stres oksidatif, dan disfungsi endotel.¹⁴ Selain kadar hbA1c, beberapa faktor risiko lain juga berperan dalam meningkatkan kerentanan terhadap CAD, seperti jenis kelamin, usia, indeks massa tubuh (IMT), hipertensi, riwayat merokok, dislipidemia, riwayat keluarga dengan penyakit jantung, dan penyakit ginjal. Faktor-faktor ini dapat berinteraksi secara kompleks dan memperburuk kondisi vaskular pada individu dengan diabetes. Studi sebelumnya menunjukkan bahwa *calcium score* dapat mengukur kalsium dalam plak aterosklerotik melalui *CT scan* untuk menilai keparahan aterosklerosis, namun tidak dapat menunjukkan penyempitan arteri.¹⁵ Sebaliknya, *CT Angiography* (CTA) menggunakan kontras untuk memberikan gambaran 3D yang lebih lengkap tentang struktur dan penyempitan arteri koroner.¹⁶ Adapun *Coronary Angiography* (CAG) merupakan prosedur invasif yang memvisualisasikan langsung sumbatan arteri menggunakan kateter dan zat kontras.¹⁷ Penggunaan

calcium score sebagai indikator risiko CAD memberikan nilai prognostik tambahan, terutama pada pasien diabetes melitus, karena hal ini memungkinkan identifikasi dini risiko penyakit jantung koroner yang mungkin tidak terdeteksi melalui metode diagnostik konvensional.¹⁸

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis faktor yang mempengaruhi nilai *calcium score* pada pasien dengan diabetes mellitus dengan risiko *coronary-artery disease* yang diukur dengan *calcium score*. Dengan temuan penelitian ini diharapkan dapat mengembangkan pendekatan medis yang lebih efektif dalam pengendalian penyakit kardiovaskular.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara faktor-faktor berpengaruh pada pasien dengan diabetes melitus dengan risiko *coronary artery disease* yang diukur dengan *calcium score*?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui adanya hubungan antara faktor-faktor berpengaruh pada pasien dengan diabetes melitus dengan risiko *coronary artery disease* yang diukur dengan *calcium score* pada pemeriksaan *Computed Tomography (CT-Scan)*.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan mampu memberikan ilmu tentang hubungan faktor-faktor berpengaruh dengan risiko *coronary artery disease*, menjadikan faktor tertentu sebagai deteksi dini dan mencegah perkembangan *coronary artery disease* yang diukur dengan *calcium score* pada pasien diabetes melitus, mengarahkan pendekatan medis lebih tepat sasaran, dan menjadi landasan untuk penelitian lanjutan.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 DEFINISI DIABETES MELITUS (DM)

Diabetes Melitus (DM) adalah suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya.^{19, 20} Diabetes melitus merupakan suatu penyakit gangguan metabolik menahun yang ditandai oleh kadar glukosa darah yang melebihi nilai normal.²¹ Diabetes melitus merupakan penyakit kronis dengan metabolisme yang tidak teratur. Kadar glukosa meningkat bila sekresi insulin tidak mencukupi atau tubuh tidak bisa menggunakan insulin yang dihasilkan.²² Hiperglikemia bisa mengakibatkan gangguan metabolisme lemak dan protein, dan penghancuran berbagai macam sistem tubuh dan organ, termasuk : kardiovaskular, retina, saraf, dan ginjal dalam jangka waktu yang lama.²³

Diabetes melitus (DM) adalah keadaan hiperglikemik kronik disertai berbagai kelainan metabolik akibat gangguan hormonal, yang menimbulkan berbagai komplikasi kronik pada mata, ginjal, saraf dan pembuluh darah disertai lesi pada membran basalis dalam pemeriksaan dengan mikroskop elektron.²⁴

Menurut *American Diabetes Association* (ADA), diabetes melitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya.²⁸ Menurut WHO dikatakan bahwa diabetes melitus merupakan sesuatu yang tidak dapat dituangkan dalam satu jawaban yang jelas dan singkat tapi merupakan akibat dari sejumlah faktor di mana didapat defisiensi insulin absolut atau relatif dengan gangguan fungsi insulin.²⁹

2.2 ETIOLOGI

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa etiologi diabetes melitus bermacam-macam meskipun pada akhirnya akan mengarah pada insufisiensi insulin, tetapi determinan genetik biasanya memegang peranan penting pada mayoritas penderita diabetes mellitus baik pada IDDM maupun NIDDM.^{30, 31}

Secara garis besar penyebab dari diabetes melitus ini digolongkan menjadi dua faktor yaitu :

a. Faktor genetik

Penyakit autoimun yang ditemukan secara genetik dengan gejala- gejala yang pada akhirnya menuju pada proses bertahap merusak imunologik sel-sel yang memproduksi insulin.³²

b. Faktor non genetik

Faktor non genetik dapat disebabkan oleh infeksi virus yang dianggap sebagai faktor utama seperti virus rubella, hepatitis, coksali, mononukrosis infeksiosa.³³

2.3 KLASIFIKASI DIABETES MELITUS (DM)

Klasifikasi diabetes melitus berdasarkan etiologis diabetes melitus³⁹ yaitu :

a. Diabetes Melitus tipe I

Diabetes Melitus tipe I adalah penyakit gangguan metabolik yang ditandai oleh kenaikan kadar gula akibat destruksi (kerusakan) sel beta pankreas (kelenjar ludah perut) karena suatu sebab tertentu yang menyebabkan produksi insulin tidak ada sama sekali sehingga penderita sangat memerlukan insulin dari luar.

b. Diabetes Melitus tipe II

Diabetes Melitus tipe II adalah penyakit gangguan metabolik yang ditandai oleh kenaikan kadar gula darah akibat penurunan sekresi insulin oleh sel beta pankreas dan atau fungsi insulin (resistensi insulin).

c. Diabetes Melitus tipe lain

Diabetes Melitus tipe lain adalah penyakit gangguan metabolik yang ditandai oleh kenaikan gula darah akibat efek genetik fungsi sel beta, efek genetik kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, endokrinopati, karena obat atau zat kimia, infeksi, sebab imunologi yang jarang, sindrom genetik lain yang berkaitan dengan diabetes melitus.

d. Diabetes Melitus tipe Gestasional

Diabetes Melitus tipe Gestasional adalah penyakit gangguan metabolik yang ditandai oleh kenaikan kadar gula darah yang terjadi pada wanita hamil, biasanya terjadi pada usia 24 minggu masa kehamilan dan setelah melahirkan kadar gula darah kembali normal.

2.4. CORONARY ARTERY DISEASE

CAD merupakan suatu gangguan fungsi jantung yang disebabkan karena adanya penyempitan dan tersumbatnya pembuluh darah jantung.⁴¹ Menurut *American Heart Association*, CAD merupakan suatu gangguan fungsi jantung yang disebabkan karena otot miokard kekurangan suplai darah akibat adanya penyempitan arteri koroner dan tersumbatnya pembuluh darah jantung.⁴² Kondisi ini dapat mengakibatkan perubahan pada berbagai aspek, baik fisik, psikologis, maupun sosial yang berakibat pada penurunan kapasitas fungsional jantung dan kenyamanan.⁴³

2.5. ETIOLOGI CORONARY ARTERY DISEASE

Penyebab utama dari CAD adalah terjadinya aterosklerosis.⁴⁴ Aterosklerosis adalah pengerasan pada dinding arteri yang ditandai dengan adanya penimbunan lemak, kolesterol, di lapisan intima arteri.⁴⁵ Timbunan ini dinamakan ateroma atau plak. Walaupun pengetahuan tentang kejadian etiologi tidak lengkap, namun jelas bahwa tidak ada faktor tunggal yang bertanggung jawab untuk perkembangan aterosklerosis. Ada beberapa faktor resiko yang mengakibatkan terjadinya CAD yaitu:

a. Faktor yang tidak dapat dimodifikasi

Faktor yang tidak dapat dimodifikasi meliputi usia, jenis kelamin, ras, dan riwayat keluarga. Risiko meningkat seiring bertambahnya usia, terutama setelah usia 45 tahun pada pria dan 55 tahun pada wanita. Pria lebih rentan mengalami aterosklerosis dibanding wanita, karena wanita memiliki perlindungan hormon estrogen sebelum menopause. Secara rasial, individu keturunan Afrika-Amerika cenderung lebih berisiko dibanding orang kulit putih. Selain itu, adanya riwayat keluarga dengan penyakit arteri koroner (CAD) juga meningkatkan kemungkinan terjadinya aterosklerosis secara prematur.

b. Faktor yang dapat dimodifikasi

Faktor yang dapat dimodifikasi mencakup hiperlipidemia (peningkatan kolesterol, trigliserida, LDL, dan penurunan HDL), hipertensi (tekanan darah >140/90 mmHg yang meningkatkan beban jantung dan risiko payah jantung), serta merokok yang mengganggu suplai oksigen ke jantung dan memicu pembentukan trombus. Diabetes melitus juga berkontribusi melalui hiperglikemia yang meningkatkan agregasi trombosit dan gangguan metabolisme lemak. Obesitas (berat badan >30% standar) memperberat kerja jantung, sementara inaktivitas fisik menurunkan HDL dan fibrinolisis. Stres kronis memicu hiperaktivitas HPA axis dan peningkatan kortisol yang mempercepat kerusakan vaskular dan aterosklerosis.

2.8 GEJALA KLINIS *CORONARY ARTERY DISEASE*

a. Nyeri dada

Nyeri dada yang tiba-tiba dan berlangsung terus menerus, terletak dibagian bawah sternum dan perut atas, adalah gejala utama yang biasanya muncul.⁴⁷ Nyeri akan terasa semakin berat sampai tidak tertahankan. Rasa nyeri yang tajam dan berat, biasa menyebar ke bahu dan lengan biasanya lengan kiri.⁴⁸ Pada beberapa kasus nyeri bisa menjalar ke dagu dan leher.

b. Sesak napas

Sesak nafas timbul sebagai tanda mulainya gagal jantung dimana jantung tidak mampu memompa darah ke paru-paru sehingga oksigen di paru-paru juga berkurang.⁴⁹

c. Diaphoresis

Pada fase awal infark miokard terjadi pelepasan katekolamin yang meningkatkan stimulasi simpatis sehingga terjadi vasokonstriksi pembuluh darah perifer dan menyebabkan kulit akan menjadi lembab, dingin, dan berkeringat.⁵⁰

d. Pusing

Pusing juga merupakan salah satu tanda dimana jantung tidak bisa memompa darah ke otak sehingga suplai oksigen ke otak berkurang.⁵¹

e. Kelelahan

Kelelahan disebabkan karena jantung kekurangan oksigen akibat penyempitan pembuluh darah.⁵²

f. Mual dan muntah

Nyeri yang dirasakan pada pasien dengan penyakit jantung adalah di dada dan di daerah perut khususnya ulu hati tergantung bagian jantung mana yang bermasalah.⁵³

2. 11 FAKTOR RESIKO DERAJAT ATEROSKLEROSIS

Ada beberapa faktor resiko derajat Aterosklerosis, sebagai berikut:

a. **Diabetes & Durasi**

Diabetes tipe 2 mempercepat aterosklerosis lewat kerusakan endotel dan peradangan; makin lama durasinya, makin tinggi risikonya.¹⁷¹

b. **HbA1c**

HbA1c tinggi mencerminkan kontrol gula darah buruk dan mempercepat pembentukan plak.⁶

c. **Merokok**

Merokok merusak endotel, meningkatkan LDL, menurunkan HDL, dan memicu inflamasi.⁷⁴

d. **Dislipidemia**

Ketidakseimbangan lipid (tinggi LDL/rendah HDL) memperparah aterosklerosis.⁷⁷

e. **Usia**

Semakin tua, risiko aterosklerosis meningkat karena perubahan pembuluh darah dan paparan risiko lebih lama.⁷⁸

f. **Jenis Kelamin**

Pria lebih berisiko di usia muda; wanita lebih berisiko setelah menopause karena turunnya estrogen.⁷⁹

g. **Indeks Massa Tubuh (IMT)**

Obesitas meningkatkan risiko lewat gangguan metabolik dan inflamasi.⁸¹

h. **Hipertensi**

Tekanan darah tinggi kronis merusak endotel dan mempercepat pembentukan serta ruptur plak.⁸⁴

i. **Riwayat Keluarga**

Faktor genetik dan gaya hidup keluarga meningkatkan risiko aterosklerosis.⁸⁹

j. **Riwayat Penyakit Ginjal**

Penyakit ginjal kronik mempercepat aterosklerosis melalui stres oksidatif, inflamasi, dan gangguan metabolik.⁹⁰

2. 12. *CALCIUM SCORE*

2.12.1. Kegunaan *Calcium Score*

Calcium score merupakan salah satu metode pencitraan non-invasif yang sangat berguna dalam menilai keberadaan dan sejauh mana progresivitas aterosklerosis subklinis, terutama pada individu dengan risiko sedang terhadap penyakit jantung koroner.¹⁸ Pemeriksaan ini menggunakan teknologi *computed tomography* (CT scan) untuk mendeteksi dan mengukur jumlah kalsium yang mengendap di dinding arteri koroner, yang merupakan indikator penting dari plak aterosklerotik yang telah mengalami kalsifikasi.⁹³ Meskipun tidak semua plak bersifat kalsifik, keberadaan kalsium menandakan bahwa proses aterosklerosis telah berlangsung cukup lama dan kronik.

Calcium score memiliki korelasi yang kuat dengan beban plak aterosklerotik secara keseluruhan dan terbukti dapat memprediksi risiko kejadian kardiovaskular seperti infark miokard dan kematian mendadak dengan lebih baik dibandingkan faktor risiko tradisional saja.¹⁵ Semakin tinggi *calcium score*, semakin besar pula risiko adanya penyempitan arteri koroner yang signifikan dan kejadian kardiovaskular dalam jangka waktu tertentu. Sebagai contoh, *calcium score* nol mengindikasikan risiko rendah dan sering kali dapat menurunkan kebutuhan akan pengobatan intensif, sementara skor >400 menunjukkan risiko tinggi dan memerlukan intervensi lebih agresif, baik secara farmakologis maupun perubahan gaya hidup.

Keunggulan lain dari *calcium score* adalah kemampuannya dalam mendeteksi aterosklerosis pada tahap asimtomatik, bahkan sebelum timbulnya gejala klinis atau perubahan signifikan pada pemeriksaan elektrokardiografi dan biomarker darah.⁶⁷ Hal ini memungkinkan intervensi dini pada individu yang tampak sehat namun ternyata memiliki beban plak yang signifikan. Di samping itu, *calcium score* juga sering digunakan sebagai alat bantu dalam pengambilan keputusan terapi

preventif, seperti penggunaan statin, terutama pada kelompok pasien dengan profil risiko kardiovaskular yang ambigu.⁹⁴

2.12.2. Kelebihan dan Kekurangan *Calcium Score*

Pemeriksaan *calcium score* memberikan manfaat besar dalam mendeteksi risiko penyakit CAD, terutama pada individu yang berisiko tinggi namun belum menunjukkan gejala.⁵⁸ Dengan menggunakan teknik CT scan, pemeriksaan ini mengukur jumlah kalsium dalam pembuluh darah koroner, yang dapat menunjukkan adanya aterosklerosis.⁹⁵ Keuntungannya adalah prosedur ini non-invasif dan relatif nyaman bagi pasien, serta memberikan informasi yang lebih akurat dalam menilai risiko kardiovaskular dibandingkan dengan pemeriksaan lainnya. Selain itu, *calcium score* dapat membantu dokter dalam menentukan kebutuhan pengobatan pencegahan, seperti terapi statin, bagi pasien yang berisiko tinggi, sehingga memungkinkan pengelolaan risiko yang lebih baik.

Meskipun memiliki banyak keunggulan, pemeriksaan *calcium score* juga memiliki beberapa keterbatasan.⁹⁶ Salah satunya adalah bahwa skor kalsium tidak dapat mendeteksi semua jenis plak aterosklerotik, terutama yang tidak mengandung kalsium, yang bisa tetap menyebabkan serangan jantung. Selain itu, meskipun dosis radiasi yang digunakan relatif rendah, prosedur ini tetap melibatkan paparan radiasi yang bisa berisiko jika dilakukan berulang kali. Biaya yang relatif tinggi juga menjadi kendala bagi sebagian pasien, serta pemeriksaan ini tidak dapat menggantikan pemeriksaan klinis lainnya, yang tetap penting dalam menilai kondisi kardiovaskular secara keseluruhan.

2.12.3 Risiko Pemeriksaan *Calcium Score*

Pemeriksaan *calcium score* umumnya dianggap aman, namun seperti prosedur medis lainnya, ada beberapa risiko yang perlu diperhatikan, seperti paparan radiasi dari CT scan yang

dapat meningkatkan risiko kanker pada jangka panjang, meskipun dosis radiasi yang digunakan relatif rendah.⁹⁷ Selain itu, meskipun calcium score efektif dalam menilai tingkat kalsium dalam plak aterosklerotik, pemeriksaan ini tidak dapat memberikan gambaran langsung tentang kondisi fungsional arteri atau jaringan yang terlibat. Oleh karena itu, hasil dari calcium score harus dipertimbangkan bersama dengan faktor risiko lain dalam diagnosis dan pengelolaan penyakit CAD.

2.12.4 Hubungan Diabetes dan *Calcium Score*

Pasien dengan diabetes mellitus, khususnya tipe 2, memiliki risiko yang jauh lebih tinggi untuk mengalami aterosklerosis dan penyakit jantung koroner dibandingkan populasi umum.⁹⁸ Hiperglikemia kronis pada diabetes menyebabkan kerusakan endotel, inflamasi sistemik, stres oksidatif, dan disfungsi metabolik yang mempercepat pembentukan plak aterosklerotik. Dalam konteks ini, calcium score menjadi alat yang sangat penting dalam menilai beban aterosklerosis subklinis pada individu dengan diabetes. Skor kalsium memberikan informasi kuantitatif tentang jumlah kalsium yang terdapat dalam dinding arteri koroner, yang merupakan penanda langsung dari adanya plak aterosklerotik yang telah mengalami kalsifikasi.⁹⁹

Studi telah menunjukkan bahwa pasien diabetes cenderung memiliki *calcium score* yang lebih tinggi dibandingkan individu non-diabetes dengan faktor risiko kardiovaskular serupa.¹⁰⁰ Hal ini mencerminkan bahwa proses aterosklerosis pada penderita diabetes bersifat lebih agresif dan progresif. Bahkan pada pasien diabetes tanpa gejala kardiovaskular, *calcium score* yang tinggi secara signifikan berkorelasi dengan peningkatan risiko kejadian kardiovaskular mayor, seperti infark miokard dan kematian mendadak.¹⁰¹ Oleh karena itu, pengukuran *calcium score* dapat membantu dalam stratifikasi risiko yang lebih akurat dibandingkan hanya mengandalkan parameter klinis atau laboratorium tradisional.

2.12.5 Komplikasi Pemeriksaan *Calcium Score*

Pemeriksaan *calcium score* merupakan prosedur non-invasif yang secara umum aman dan memiliki risiko komplikasi yang sangat minimal.¹⁰² Karena tidak menggunakan zat kontras dan hanya melibatkan pemindaian dengan CT scan, potensi efek samping sangat rendah, terutama dibandingkan dengan prosedur pencitraan jantung lainnya yang bersifat invasif.¹⁰³ Namun, seperti halnya semua prosedur pencitraan berbasis radiasi, terdapat paparan radiasi ionisasi dalam jumlah kecil yang bisa menjadi pertimbangan, khususnya pada pasien muda atau yang memerlukan pemindaian berulang. Meski demikian, dosis radiasi yang digunakan dalam *calcium scoring* relatif rendah dan dianggap sebanding dengan manfaat klinisnya dalam menilai risiko penyakit jantung koroner secara dini, terutama pada pasien dengan faktor risiko seperti diabetes mellitus.¹⁰⁴ Oleh karena itu, komplikasi signifikan dari pemeriksaan ini jarang dilaporkan dan *calcium score* tetap menjadi salah satu metode yang aman untuk skrining kardiovaskular.