

KELAINAN JANTUNG AKIBAT DIABETES MELLITUS

PENDAHULUAN

Komplikasi diabetes mellitus dapat dibagi menjadi dua kategori mayor, yaitu:

1. Komplikasi metabolik akut, diantaranya ketoasidosis diabetik, hiperglikemi, hiperosmolar, koma nonketotik, dan hipoglikemi.
2. Komplikasi vaskular jangka panjang, meliputi mikroangiopati (retinopati diabetik, nefropati diabetik, dan neuropati diabetik) dan makroangiopati (aterosklerosis).

Penyebab kematian dan kesakitan utama pada pasien DM adalah Penyakit Jantung Koroner yang bermanifestasi sebagai aterosklerosis dini yang dapat mengenai organ-organ vital (jantung dan otak). Penyebab aterosklerosis pada pasien DM bersifat multifaktorial, melibatkan interaksi kompleks dari berbagai keadaan, seperti hiperglikemia, hiperlipidemia, hiperinsulinemia, stres oksidatif, penuaan dini, proses koagulasi dan fibrinolisis.

Pada pasien DM resiko payah jantung kongestif meningkat 4-8 kali dan tidak hanya disebabkan oleh penyakit jantung iskemik. Dapat terjadi perubahan berupa fibrosis intersisial, pembentukan kolagen, dan hipertrofi sel jantung. Pada tingkat seluler terjadi gangguan pengeluaran kalsium dari sitoplasma, perubahan struktur dari troponin T dan peningkatan aktivitas piruvat kinase. Perubahan ini akan menyebabkan gangguan kontraksi dan relaksasi otot jantung dan peningkatan tekanan *end-diastolic* sehingga dapat meningkatkan koardiomiopai restriktif.

PATOFISIOLOGI

Makroangiopati diabetik mempunyai gambaran histopatologis berupa aterosklerosis. Gabungan dari gangguan biokimia yang disebabkan oleh insufisiensi insulin dapat menyebabkan jenis penyakit vaskular ini. Gangguan-gangguan ini berupa:

1. penimbunan sorbitol dalam intima vaskuler.
2. hiperlipoproteinemia.
3. kelainan pembekuan darah.

Pada akhirnya, makroangiopati ini akan mengakibatkan penyumbatan vaskuler. Jika mengenai arteri-arteri perifer, maka dapat mengakibatkan insufisiensi vaskuler perifer yang disertai klaudikasio intermiten dan gangren pada ekstremitas, serta insufisiensi serebral dan stroke. Jika yang terkena adalah arteri koronaria dan aorta, maka dapat mengakibatkan angina dan infark miokardium.

Dasar terjadinya peningkatan resiko penyakit jantung koroner pada pasien DM belum diketahui secara jelas. Dari hasil penelitian didapatkan bahwa:

1. Angka kejadian aterosklerosis lebih tinggi pada pasien DM dibanding non DM.
2. Pasien DM mempunyai resiko tinggi untuk mengalami trombosis, penurunan fibrinolisis dan peningkatan respon inflamasi.

3. Pada pasien DM terjadi glikosilasi protein yang akan mempengaruhi integritas dinding pembuluh darah.

Aterosklerosis pada pasien DM mulai terjadi sebelum timbul onset klinis DM. Studi epidemiologi menunjukkan peningkatan resiko payah jantung pada pasien DM, disebabkan karena kontrol glukosa darah yang buruk dalam waktu yang lama. Berbagai faktor memperberat resiko terjadinya payah jantung dan stroke pada pasien DM, diantaranya hipertensi, resistensi insulin, hiperinsulinemia, hiperamilinemia, dislipidemia, dan gangguan sistem koagulasi serta hiperhomosisteinemia.

Semua faktor resiko tersebut bisa terjadi pada satu individu dan merupakan suatu kumpulan gejala, dikenal dengan istilah *sindrom resistensi insulin* atau *sindrom metabolik*.

Lesi aterosklerosis pada pasien DM dapat terjadi akibat:

Hiperglikemia

Hiperglikemia kronik menyebabkan disfungsi endotel melalui:

- Hiperglikemia kronik menyebabkan glikosilasi non enzimatis dari protein dan makromolekul seperti DNA, yang akan mengakibatkan perubahan sistem antigenik dari protein dan DNA. Hal ini akan menyebabkan perubahan tekanan intravaskular akibat gangguan keseimbangan Nitrat Oksida (NO) dan prostaglandin.

KELAINAN JANTUNG AKIBAT DIABETES MELLITUS

Ditulis oleh Administrator
Sabtu, 22 Agustus 2009 09:09 -

- Hiperglikemia meningkatkan aktivasi PKC intraselular, sehingga akan menyebabkan gangguan NADPH pool yang akan menghambat produksi NO.
- Overekspresi *growth factors* meningkatkan proliferasi sel endotel dan otot polos pembuluh darah, sehingga terjadi neovaskularisasi.
- Hiperglikemia akan meningkatkan sintesis diacylglycerol (DAG) melalui jalur glikolitik. Peningkatan kadar DAG akan meningkatkan aktivitas PKC. DAG dan PKC berperan dalam memodulasi terjadinya vasokonstriksi.
- Sel endotel sangat peka terhadap pengaruh stres oksidatif. Hiperglikemi dapat meningkatkan tendensi untuk terjadinya stres oksidatif dan peningkatan oksidized lipoprotein, terutama *small dense LDL-cholesterol (oxidized LDL)* yang lebih bersifat aterogenik. Peningkatan kadar asam lemak bebas dari keadaan hiperglikemia dapat meningkatkan oksidasi fosfolipid dan protein.
- Hiperglikemi akan disertai tendensi protrombotik dan agregasi platelet. Hal ini berhubungan dengan beberapa faktor, yaitu penurunan produksi NO dan penurunan aktivitas fibrinolitik akibat peningkatan kadar PAI-1. Pada pasien DM tipe 2 terjadi peningkatan aktivitas koagulasi akibat pengaruh pembentukan *advanced glycosylation end products (AGEs)* dan penurunan sintesis heparan sulfat.
- Aktivasi koagulasi berulang dapat menyebabkan stimulasi yang berlebihan dari sel endotel, sehingga akan terjadi disfungsi endotel.

Resistensi insulin dan Hiperinsulinemia

Peneliti menyatakan bahwa reseptor IGF-I dan IGF-II pada sel endotel terbukti berperan secara fisiologik dalam proses terjadinya komplikasi vaskular pada pasien DM. Defisiensi insulin dan hiperglikemi kronik dapat meningkatkan kadar total protein kinase C (PKC) dan *diacylglycerol* (DAG). Insulin tidak hanya memiliki efek vasodilatasi akut, melainkan juga memodulasi tonus pembuluh darah. Insulin meningkatkan jumlah reseptor AT-1 dan mengaktifkan Renin Angiotensin Aldosterone System (RAAS) yang menyebabkan terjadinya stres oksidatif. Dalam pulau Langerhans pankreas.

Hiperamilinemi

Amilin atau *Islet Amyloid Polypeptide (IAPP)* disintesis dan disekresi oleh sel beta pankreas bersama dengan insulin. Hiperinsulinemia akan disertai hiperamilinemi. Peningkatan stres oksidatif berhubungan dengan peningkatan pembentukan IAPP di dalam sel beta pankreas. Dalam keadaan ini terjadi penurunan ekspresi enzim Super Oxide Dismutase (SOD) yang menyertai pembentukan IAPP dan penurunan massa sel beta. Amilin juga dapat merangsang lipolisis dan merupakan salah satu mediator terjadinya resistensi insulin.

Amylin binding site

dalam korteks ginjal dapat mengaktivasi RAAS sehingga renin dan aldosteron meningkat. Partikel amiloid dapat bersifat sitotoksik, sehingga dapat menyebabkan apoptosis dengan merusak sel beta pankreas.

Inflamasi

Pertanda inflamasi yang ditemukan pada lesi aterosklerosis antara lain sitokin dan *growth factors* yang dilepaskan oleh makrofag dan *T cells*. Sitokin akan meningkatkan sintesis *Platelet Activating Factors (PAF)*, merangsang lipolisis, ekspresi molekul adhesi dan upregulasi sintesis serta ekspresi aktivitas prokoagulan dalam sel endotel.

Trombosis/Fibrinolisis

DM akan disertai keadaan protrombotik, yaitu perubahan-perubahan proses trombosis dan fibrinolisis. Hal ini disebabkan oleh adanya resistensi insulin. Peningkatan fibrinogen serta aktivitas faktor VII dan PAI-I dalam plasma maupun plak aterosklerotik menyebabkan penurunan urokinase dan menyebabkan agregasi platelet. Terjadinya proteolisis pada daerah *fibrous cap* dari plak yang menunjukkan peningkatan aktivasi sel T dan makrofag akan memicu terjadinya ruptur plak yang menyebabkan terjadinya sindrom koroner akut.

Dislipidemia

KELAINAN JANTUNG AKIBAT DIABETES MELLITUS

Ditulis oleh Administrator
Sabtu, 22 Agustus 2009 09:09 -

Dapat menimbulkan stres oksidatif, terjadi akibat gangguan metabolisme lipoprotein yang disebut *lipid triad*, meliputi:

- Peningkatan kadar VLDL atau trigliserida
- Penurunan kadar kolesterol HDL
- Terbentuknya small dense LDL yang lebih bersifat aterogenik

Hal tersebut akan mengurangi cadangan antioksidan alamiah. *Modified lipoprotein* akan mengalami retensi di dalam tunika intima yang memicu terjadinya aterogenesis.

Hipertensi

Adanya hipertensi akan memperberat disfungsi endotel dan meningkatkan resiko PJK. Hipertensi disertai dengan peningkatan stress oksidatif dan aktivitas spesies oksigen radikal, yang selanjutnya akan memediasi terjadinya kerusakan pembuluh darah akibat aktivasi Ang II dan penurunan aktivitas enzim SOD. Glukotoksisitas akan menyebabkan peningkatan aktivitas RAAS sehingga meningkatkan resiko hipertensi.

Hiperhomosisteinemia

Pada pasien DM ditemukan polimorfisme gen dari enzim *methylene tetrahydrofolate reductase* yang menyebabkan hiperhomosisteinemi. Hal ini terutama terjadi pasien yang kekurangan asam folat dalam dietnya. Hal ini dapat diperbaiki dengan suplementasi asam folat.

2. MANIFESTASI KLINIS

Pada pasien DM, terjadinya iskemi atau infark miokard kadang-kadang tidak disertai dengan nyeri dada yang khas (angina pectoris). Keadaan ini dikenal dengan *Silent Myocardial Ischemia* atau *Silent Myocardial Infarction (SMI)*, diduga disebabkan karena:

- Gangguan sensitivitas sentral terhadap rasa nyeri
- Penurunan kadar β endorfin
- Neuropati perifer yang menyebabkan denervasi sensorik

Bila terjadi peningkatan kebutuhan jaringan (bekerja, olah raga, berpikir, sesudah makan) aliran yang tadinya mencukupi menjadi kurang. Hal ini menyebabkan hipoksia jaringan yang akan menyebabkan peningkatan hasil metabolisme, misalnya asam laktat. Hal ini akan menimbulkan nyeri dada, rasa berat, rasa tertekan, panas, rasa tercekik, tak enak di dada, capek dan kadang-kadang seperti masuk angin.

3. DIAGNOSIS

1. Anamnesis dan Pemeriksaan Fisik
2. Pemeriksaan Laboratorium
3. Elektrokardiografi
4. Uji latih (*treadmill test*)
5. Pemeriksaan foto dada
6. Ekokardiografi
7. Angiografi koroner (kateterisasi)

The American Diabetes Association (ADA) merekomendasikan pemeriksaan:

1. Elektrokardiografi
2. Uji latih (*treadmill test*) dilakukan terhadap pasien DM dengan:
 - a. Gejala angina pectoris
 - b. *Dyspnoe d'effort*
 - c. Gejala gastrointestinal

KELAINAN JANTUNG AKIBAT DIABETES MELLITUS

Ditulis oleh Administrator

Sabtu, 22 Agustus 2009 09:09 -

- d. EKG istirahat menunjukkan tanda-tanda iskemi atau infark miokard

- e. Disertai penyakit arteri perifer atau oklusi arteri karotis

- f. Disertai adanya 2 atau lebih faktor resiko kardovaskuler:
 - Kolesterol total: ≥ 240 mg/dl

 - Kolesterol LDL ≥ 160 mg/dl

 - Kolesterol HDL ≤ 35 mg/dl

 - Tekanan darah $>140/90$ mmHg

 - Merokok

 - Riwayat keluarga menderita PJK

 - Mikroalbuminuria atau proteinuria

4.□□□□□□□□ PENATALAKSANAAN□

KELAINAN JANTUNG AKIBAT DIABETES MELLITUS

Ditulis oleh Administrator
Sabtu, 22 Agustus 2009 09:09 -

Berdasarkan rekomendasi ADA:

- Pengobatan hiperglikemia dengan diet, obat hipoglikemik oral atau insulin
- Pengobatan terhadap dislipidemia
- Aspirin
- Pengobatan terhadap hipertensi untuk mencapai tekanan darah < 10/80 mmHg, dengan ACE inhibitor, *angiotensin receptor blocker* (ARB) atau penyekat β dan diuretik.
- Berhenti merokok.

Target dalam penatalaksanaan DM dalam upaya penurunan resiko kardiovaskuler:

No.

Parameter

Target yang harus dicapai

1.

KELAINAN JANTUNG AKIBAT DIABETES MELLITUS

Ditulis oleh Administrator
Sabtu, 22 Agustus 2009 09:09 -

-
-
-

KELAINAN JANTUNG AKIBAT DIABETES MELLITUS

Ditulis oleh Administrator

Sabtu, 22 Agustus 2009 09:09 -

- LDL
- Trigliserida
- HDL

<7%

90-130 mg/dl (5.0-7.2 mmol/l)

<180 mg/dl (<10.0 mmol/l)

<130/80 mmHg

<100 mg/dl (<2.6 mmol/l)

<150 mg/dl (1.7 mmol/l)

>40 mg/dl (>1.1 mmol/l)

KESIMPULAN

Pada pasien DM, bisa terjadi *Silent Myocardial Ischemia* atau *Silent Myocardial Infarction (SMI)*, bila terjadi peningkatan kebutuhan jaringan (bekerja, olah raga, berpikir, sesudah makan) aliran yang tadinya mencukupi menjadi kurang. Hal ini menyebabkan hipoksia jaringan yang akan menyebabkan peningkatan hasil metabolisme, misalnya asam laktat. Hal ini akan menimbulkan gejala.

Penyebab kematian dan kesakitan utama pada pasien DM adalah Penyakit Jantung Koroner yang bermanifestasi sebagai aterosklerosis dini yang dapat mengenai organ-organ vital (jantung dan otak). Penyebab aterosklerosis pada pasien DM bersifat multifaktorial, melibatkan interaksi kompleks dari berbagai keadaan, seperti hiperglikemia, hiperlipidemia, hiperinsulinemia, stres oksidatif, penuaan dini, proses koagulasi dan fibrinolisis.

Pada pasien DM resiko payah jantung kongestif meningkat 4-8 kali dan tidak hanya

KELAINAN JANTUNG AKIBAT DIABETES MELLITUS

Ditulis oleh Administrator
Sabtu, 22 Agustus 2009 09:09 -

disebabkan oleh penyakit jantung iskemik. Dapat terjadi perubahan berupa fibrosis intersisial, pembentukan kolagen, dan hipertrofi sel jantung. Pada tingkat seluler terjadi gangguan pengeluaran kalsium dari sitoplasma, perubahan struktur dari troponin T dan peningkatan aktivitas piruvat kinase. Perubahan ini akan menyebabkan gangguan kontraksi dan relaksasi otot jantung dan peningkatan tekanan *end-diastolic* sehingga dapat meningkatkan koardiomiopai restriktif.

DAFTAR PUSTAKA

Ismudiati Rilantono et al, Lily. *Buku Ajar Kardiologi*. 2003. Jakarta:FKUI.

Price, Sylvia. *Patofisiologi: Konsep Klinis Proses-proses Penyakit*. 2003. Jakarta: EGC.

Sudoyo, Aru et al. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. 2006. Jakarta: FKUI.

PERKENI. *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe-2 di Indonesia*. 2006. Jakarta: PERKENI.

KELAINAN JANTUNG AKIBAT DIABETES MELLITUS

Ditulis oleh Administrator
Sabtu, 22 Agustus 2009 09:09 -
