

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Menurut Persatuan Dokter Endokrinologi Indonesia (PERKENI), diabetes melitus (DM) merupakan kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi akibat dari kelainan sekresi insulin dengan atau tanpa disertai penurunan sensitivitas reseptor insulin. Berdasarkan etiologinya, DM dapat diklasifikasikan menjadi 4 tipe, yaitu DM tipe 1, DM tipe 2, DM gestasional, dan DM tipe lain. Kadar glukosa darah yang tidak terkontrol dapat memicu terjadinya komplikasi akut maupun kronis yang berdampak pada morbiditas serta mortalitas (Perkeni, 2021). Menurut *International Diabetes Federation* (IDF, 2021) terdapat 537 juta orang dewasa (20-79 tahun) penderita DM. Tingginya prevalensi DM juga terjadi di Indonesia. Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) menunjukkan adanya peningkatan prevalensi pasien diabetes melitus di tahun 2018. Pada 2020, DM menempati posisi kelima sebagai penyebab utama *Disability Adjusted Life Years (DALYs) lost*. Hal tersebut menunjukkan bahwa DM masih menjadi salah satu permasalahan kesehatan yang berkontribusi pada hilangnya waktu bagi seseorang untuk hidup dalam kondisi sehat tanpa kecacatan. Tingginya disabilitas akibat penurunan kualitas hidup serta mortalitas pada pasien DM dipicu oleh komplikasi kronis.

Penyulit pada pasien DM yang bersifat menahun (kronis) diklasifikasikan menjadi 2 berdasarkan pembuluh darah yang terdampak, yaitu makroangiopati dan mikroangiopati. Pada komplikasi kronis makroangiopati pembuluh darah yang terdampak memiliki diameter medium hingga besar (Perkeni, 2021).

Kompikasi makroangiopati yang banyak terjadi adalah *Atherosclerosis Cardiovascular Disease* (ASCVD). Menurut *American Heart Association* (2022), ASCVD adalah sekelompok penyakit yang ditandai dengan penumpukan plak aterosklerosis di dinding pembuluh darah arteri. Penumpukan plak tersebut dapat memicu berbagai penyakit, antara lain: penyakit jantung sebagian (infark miokard dan angina pektoris), penyakit serebrovaskular (stroke iskemik dan *transient ischemic attack* (TIA)), dan lain-lain (Gourdy *et al.*, 2023). Prevalensi ASCVD berupa infark miokard dan stroke lebih banyak terjadi pada pasien DM tipe 2 dibandingkan pasien yang tidak didiagnosis DM tipe 2. Prevalensi infark miokard pada pasien DM tipe 2 sebesar 55,3% dan 23,3% pada pasien non-DM tipe 2. Begitu juga pada penyakit stroke, prevalensi penderita DM tipe 2 yang berkembang menjadi stroke iskemik lebih tinggi sebesar 28,8% dibandingkan non-DM tipe 2 (Boutari *et al.*, 2023). Penelitian dengan desain kohort prospektif di beberapa kota di Indonesia juga menunjukkan hasil serupa. Sebanyak 26,2% dari 221 subjek pasien DM tipe 2 mengalami komplikasi makroangiopati berupa penyakit jantung koroner dan gagal jantung setelah 3 tahun periode *follow up* (Soeatmadji *et al.*, 2023).

Patofisiologi ASCVD dimulai saat adanya peningkatan kadar LDL, hiperglikemia, dan merokok yang memicu terjadinya disfungsi endotel vaskular akibat peningkatan stres oksidatif. Endotelium tersebut akan melepaskan sitokin dan kemokin yang akan menarik monosit ke area endothelium yang rusak. Monosit di area endothelium akan berdiferensiasi menjadi makrofag yang akan menjalankan peran fagositosis LDL berlebihan membentuk sel busa (*foam cell*) dan akan terus berkembang menjadi plak aterosklerosis. Munculnya plak aterosklerosis di pembuluh darah akan memicu penurunan aliran darah sehingga organ setelahnya akan menerima lebih sedikit asupan darah. Kondisi tersebut awalnya akan memicu iskemik

(kekurangan oksigen) dan apabila terjadi terus menerus akan berkembang menjadi infark. Plak aterosklerosis yang terbentuk berisiko untuk mengalami ruptur akibat gesekan dengan komponen darah. Pecahnya plak aterosklerosis akan menyebabkan luka pada endothelium sehingga memicu proses homeostatis berupa aktivasi dan agregasi platelet. Agregasi platelet pada plak yang ruptur kemudian akan memicu aktivasi sistem koagulasi sehingga akan memperbesar obstruksi aliran darah di pembuluh darah (Katakami N, 2018). Kondisi tersebut terjadi terutama pada pasien infark miokard dan stroke. Guna menekan mortalitas dan morbiditas akibat ASCVD direkomendasikan untuk melakukan deteksi dini serta terapi khusus untuk pasien dengan risiko ASCVD tinggi.

Upaya pencegahan ASCVD secara umum terbagi menjadi dua: pencegahan primer (*primary prevention*) dan pencegahan sekunder (*secondary prevention*). Pencegahan primer merupakan strategi intervensi untuk menghambat terbentuknya lesi aterosklerosis klinis pada individu yang belum memiliki riwayat kejadian kardiovaskular sebelumnya. Tujuannya adalah mencegah terjadinya infark miokard, stroke, maupun komplikasi ASCVD lain untuk pertama kalinya. Sebaliknya, pencegahan sekunder bertujuan untuk mengurangi kekambuhan dan komplikasi lebih lanjut pada pasien yang sudah pernah mengalami kejadian ASCVD. Pasien diabetes mellitus tipe 2 yang belum memiliki riwayat penyakit jantung atau stroke masuk dalam kelompok target utama primary prevention (PNPK, 2020).

European Society Cardiology (ESC) merekomendasikan adanya skrining estimasi risiko ASCVD pada populasi pasien berisiko tinggi yang salah satunya adalah pasien DM (Visseren *et al.*, 2021). Perhitungan estimasi risiko ASCVD yang paling banyak digunakan adalah *framingham risk calculator*, *Systematic Coronary Risk Evaluation 2* (SCORE2), *ASCVD Risk Estimator Plus* atau *Pooled Cohort Equations* (PCE). Tiap metode

perhitungan memiliki keunggulan dan kelemahan masing-masing. Framingham *score* dan SCORE-2 sama-sama digunakan untuk deteksi dini penyakit kardiovaskular untuk *primary prevention*. Perbedaannya adalah pada SCORE-2 ditujukan untuk pasien tanpa penyakit DM serta adanya tambahan kalkulasi *risk region*. Populasi di Indonesia kurang cocok menggunakan SCORE-2 dikarenakan *risk region* untuk Indonesia masih belum ditentukan (terbatas pada negara di Eropa). Validasi dan kalibrasi instrumen SCORE-2 terbatas hanya pada populasi di Eropa dan diperkirakan akan *overestimated* untuk populasi di Asia (Wong *et al.*, 2022). Kekurangan dari Framingham adalah spesifik untuk mendeteksi penyakit jantung koroner saja dan untuk deteksi penyakit ASCVD lain memerlukan instrumen perhitungan sendiri. Kekurangan lain dari Framingham adalah tidak memperhitungkan risiko ras dalam memicu ASCVD. Berdasarkan beberapa penelitian menunjukkan bahwa perbedaan ras berkorelasi terhadap risiko ASCVD, seperti pada ras Afrika yang memiliki risiko mengalami ASCVD 2 kali lebih besar dibandingkan ras kulit putih serta Asia (Javed *et al.*, 2022). Pengembangan instrumen untuk menghitung estimasi besaran risiko seorang pasien untuk mengalami ASCVD terus dilakukan.

American College of Cardiology mengembangkan instrumen untuk estimasi risiko ASCVD yang diberi nama *ASCVD risk estimator plus*. Instrumen tersebut merupakan pengembangan dari *ASCVD risk estimator* versi sebelumnya yang dikeluarkan pada tahun 2013. Keunggulan dari *ASCVD risk estimator plus* yaitu menambahkan aspek ras, status merokok (perokok aktif, berhenti merokok, dan tidak pernah merokok), dan profil pengobatan (antihipertensi, statin, dan aspirin). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Duttagupta *et al* (2022) menunjukkan bahwa *ASCVD risk estimator plus* memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang baik. Instrumen *ASCVD risk estimator plus* juga telah divalidasi pada subyek di Malaysia

(Asia) dan menunjukkan hasil validasi yang baik. Setelah menentukan risiko ASCVD maka dilanjutkan dengan merancang terapi yang sesuai untuk pasien. Berdasarkan Perkeni (2021) obat golongan statin direkomendasikan sebagai pencegahan pertama untuk pasien DM yang sudah terdiagnosis maupun yang berisiko mengalami ASCVD. Statin merupakan obat yang berperan dalam menurunkan sintesis lipid. Selain digunakan sebagai terapi untuk menurunkan kadar LDL serta meningkatkan HDL, statin juga memiliki efek pleiotropik. Adanya efek tersebut membuat plak aterosklerosis menjadi lebih stabil dan tidak mudah pecah (Katzung *et al.*, 2016). Menurut ACC/AHA, kemampuan statin dalam menurunkan kadar LDL diklasifikasikan menjadi 3 yaitu statin intensitas rendah, sedang, dan tinggi. Semakin tinggi intensitas maka kemampuan menurunkan LDL serta stabilisasi plak aterosklerosis juga semakin tinggi (Perkeni, 2021).

Berdasarkan pedoman yang dikeluarkan oleh Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) Diabetes Melitus (2020), PERKENI Diabetes Melitus (2021), PERKENI Dislipidemia (2021), ACC/AHA (2023), dan ESC (2023) seluruhnya merekomendasikan penggunaan statin intensitas sedang hingga tinggi untuk pasien dengan risiko penyakit kardiovaskular. Obat golongan statin direkomendasikan untuk diberikan pada pasien DM berusia 40 – 75 tahun dengan risiko ASCVD. Pada pasien DM dengan peningkatan kadar LDL direkomendasikan untuk memulai terapi statin intensitas sedang; sedangkan pada pasien DM dengan risiko tinggi hingga sangat tinggi ASCVD direkomendasikan menggunakan statin intensitas tinggi (Perkeni, 2021). Meskipun telah direkomendasikan oleh berbagai pedoman, dari beberapa penelitian yang dilakukan di Indonesia menunjukkan sebagian peresepan statin pada pasien DM dengan risiko ASCVD masih rendah. Berdasarkan penelitian yang dilakukan di RSUD di Pontianak menggunakan *Pooled Cohort Equation* (PCE) menunjukkan bahwa pasien DM dengan

risiko ASCVD $\geq 7,5\%$ mendapatkan statin intensitas rendah (simvastatin 10 mg) dan sedang (simvastatin 20 mg dan atorvastatin 10mg) (Issandora *et al.*, 2021). Hal serupa juga ditemukan pada penelitian lain yang dilaksanakan di Apotek di Surabaya menggunakan instrumen SCORE. Ketidaksesuaian penggunaan statin ini khususnya ditemukan pada kelompok risiko tinggi (51,7%) dan kelompok risiko sangat tinggi (23,7%). Faktor-faktor yang mempengaruhi ketidaksesuaian penggunaan statin adalah memiliki diabetes melitus (*adjusted odds ratio*, Aor 10,61; 95% CI 2,84-39,68) dan memiliki asuransi kesehatan (Aor 4,96; 95% CI 1,49-16,48) (Yaputra *et al.*, 2023).

Dalam konteks patofisiologis, proses aterosklerosis tidak hanya melibatkan dislipidemia, inflamasi, dan disfungsi endotel, tetapi juga aktivasi platelet yang memainkan peran penting pada fase akhir ketika plak menjadi tidak stabil dan ruptur. Pada fase ini, platelet akan teraktivasi dan membentuk trombus yang dapat menyumbat aliran darah sepenuhnya, memicu infark miokard akut atau stroke iskemik. Oleh karena itu, pada individu dengan risiko tinggi ASCVD namun belum mengalami kejadian, primary prevention tidak hanya terbatas pada penggunaan statin, tetapi juga dapat melibatkan agen antiplatelet seperti aspirin, dengan seleksi pasien yang tepat. Peran aspirin dalam pencegahan primer ASCVD pada pasien DM masih kontroversial, namun menurut ACC/AHA dan PNPk, aspirin dosis rendah (75–162 mg/hari) dapat dipertimbangkan pada pasien diabetes usia ≥ 50 tahun, dengan risiko ASCVD $\geq 10\%$ serta risiko perdarahan rendah. Aspirin bertujuan menghambat agregasi platelet, sehingga mencegah pembentukan trombus akut pada plak yang rentan ruptur. Namun, manfaatnya harus ditimbang terhadap risiko perdarahan gastrointestinal, dan karena itu penggunaannya lebih selektif dibandingkan statin (PNPK, 2020; Perkeni, 2021).

Pasien diabetes sering mengalami perubahan hemodinamik dan disfungsi endotel yang mempercepat proses aterosklerosis, bahkan sebelum munculnya manifestasi klinis. Dalam kondisi ini, hipertensi sebagai komorbid turut memperburuk prognosis dan meningkatkan risiko kejadian kardiovaskular. Oleh karena itu, pencegahan primer melalui pengendalian tekanan darah menjadi sangat penting pada populasi ini. Terapi antihipertensi tidak hanya ditujukan untuk menurunkan tekanan darah, tetapi juga bertujuan menurunkan risiko ASCVD secara keseluruhan. Pemberian antihipertensi sejak dini pada pasien diabetes dengan risiko ASCVD merupakan langkah strategis dalam menunda atau mencegah terjadinya komplikasi kardiovaskular yang lebih serius, serta meningkatkan kualitas hidup pasien dalam jangka panjang.

Berdasarkan pemaparan di atas maka penting untuk mengetahui gambaran estimasi risiko ASCVD selama 10 tahun dan profil penggunaan statin. Penelitian ini dilakukan dengan desain observasional *cross-sectional* menggunakan data pada rekam medis. Data rekam medis digunakan untuk menghitung risiko ASCVD pada pasien DM yang belum terdiagnosis ASCVD. Perhitungan risiko ASCVD dilakukan dengan menggunakan ASCVD *risk estimator plus* karena memiliki sensitivitas, spesifisitas, dan beberapa aspek yang tidak ada pada skor framingham. Hasil dari gambaran risiko ASCVD pada pasien DM tersebut kemudian akan dibandingkan dengan profil penggunaan statin disesuaikan dengan pedoman yang digunakan di Indonesia yaitu milik PNPk Diabetes Melitus tahun 2020 dan Persatuan Dokter Endokrinologi Indonesia (Perkeni) tahun 2021. Subyek yang digunakan adalah pasien rawat jalan dengan diagnosis DM tanpa riwayat ASCVD di poli rawat jalan RSUD Haji Surabaya. Diharapkan dari penelitian ini dapat memberikan gambaran pelaksanaan *primary prevention* ASCVD pada pasien DM di RSUD Haji Provinsi Jawa Timur.

1.2 Perumusan Masalah

Berdasarkan dari latar belakang penelitian tersebut, maka dapat disusun rumusan masalah sebagai berikut ini:

1. Bagaimana gambaran risiko ASCVD pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan menggunakan ASCVD *risk estimator plus* di Depo Farmasi Rawat Jalan RSUD Haji Provinsi Jawa Timur?
2. Bagaimana gambaran profil pencegahan primer ASCVD pada pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di Depo Farmasi Rawat Jalan RSUD Haji Provinsi Jawa Timur?

1.3 Tujuan penelitian

Sebagai upaya menjawab perumusan masalah yang telah dirumuskan, maka disusun tujuan penelitian sebagai berikut ini:

1. Mengetahui gambaran risiko ASCVD pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan menggunakan ASCVD *risk estimator plus* sehingga dapat menyusun suatu rencana strategis dalam menekan tingkat kejadian pasien ASCVD di Depo Farmasi Rawat Jalan RSUD Haji Provinsi Jawa Timur.
2. Mengetahui profil pencegahan primer ASCVD (terapi antiplatelet dan intensitas statin) pada pasien Diabetes Melitus tipe 2 di Depo Farmasi Rawat Jalan RSUD Haji Provinsi Jawa Timur.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan mampu memberikan manfaat tambahan, baik dalam konteks teoritis maupun aplikatif, dengan penjabaran sebagai berikut ini:

1. **Bagi Rumah Sakit**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat membantu Rumah Sakit Umum Haji Provinsi Jawa Timur dalam melakukan informasi dari aspek diseminasi informasi hasil kegiatan yang dipublikasikan dalam majalah yang terakreditasi dan terpercaya setiap 12-24 bulan berdasarkan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.

2. **Bagi Universitas**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat membantu Universitas sebagai bahan masukan untuk menambah referensi bagi peneliti selanjutnya.

3. **Bagi Peneliti**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memperdalam ilmu pengetahuan terkait pencegahan primer terhadap pasien Diabetes Melitus tipe 2 dengan risiko ASCVD.