

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Penyakit Ginjal Kronik

2.1.1 Definisi

Penyakit ginjal kronik merupakan suatu perjalanan proses patologis karena hilangnya sebagian besar nefron fungsional yang bersifat progresif dan *irreversible*¹. Gejala klinis dari penurunan jumlah nefron fungsional ini seringkali tidak tampak pada pasien sampai jumlah nefron fungsional berkurang sedikitnya 70-75 persen di bawah normal⁸. Hal ini terjadi karena mekanisme kompensasi yang dilakukan oleh sisa nefron yaitu dengan cara meningkatkan filtrasi dan reabsorpsi zat terlarut. Namun efek lain dari mekanisme kompensasi ini justru mempercepat kerusakan dari nefron yang tersisa⁹. Kelanjutan dari penyakit ginjal kronik ini adalah gagal ginjal yang merupakan suatu keadaan klinis dengan penurunan fungsi ginjal yang *irreversible* dan sudah membutuhkan suatu terapi pengganti ginjal tetap yang dapat berupa dialisis atau transplantasi ginjal¹.

Menurut *Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI)* tahun 2002, penyakit ginjal kronik memiliki dua batasan, yaitu :

- 1) Kerusakan ginjal selama ≥ 3 bulan, baik kelainan struktur atau fungsi ginjal, baik dengan maupun tanpa penurunan Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) berdasarkan :
 - Kelainan patologi, atau
 - Petanda kerusakan ginjal seperti abnormalitas komposisi urin/darah, atau abnormalitas tes pencitraan.
- 2) Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) $< 60\text{ml/menit}/1,73\text{m}^2$ selama ≥ 3 bulan, dengan atau tanpa kerusakan ginjal¹⁰.

2.1.2 Klasifikasi

Klasifikasi penyakit ginjal kronik dapat dibedakan menjadi dua, yaitu berdasarkan derajat penyakit dan berdasarkan diagnosis etiologi. Klasifikasi berdasarkan derajat penyakit dibedakan atas dasar LFG yang dihitung dengan rumus Kockcroft-Grauf sebagai berikut¹:

$$\text{LFG (ml/mnt}/1,73\text{m}^2) = \frac{(140-\text{umur}) \times \text{berat badan} \quad *)}{72 \times \text{kreatinin plasma (mg/dl)}}$$

*) pada perempuan dikalikan 0,85

Tabel 2. Klasifikasi penyakit ginjal kronik berdasarkan derajat penyakit¹⁰

Derajat	Penjelasan	LFG (ml/mnt/1,73m ²)
1	Kerusakan ginjal dengan normal	LFG ≥ 90
2	Kerusakan ginjal dengan penurunan ringan LFG	60-89
3	Kerusakan ginjal dengan penurunan sedang LFG	30-59
4	Kerusakan ginjal dengan penurunan berat LFG	15-29
5	Gagal ginjal	<15

Tabel 3. Klasifikasi penyakit ginjal kronik berdasarkan diagnosis etiologi¹

Penyakit	Contoh Tipe Utama
Penyakit ginjal diabetik	Diabetes tipe 1 dan 2
Penyakit ginjal non diabetik	<p>Penyakit glomerular (autoimun, infeksi sistemik, obat, neoplasia)</p> <p>Penyakit vaskular (penyakit pembuluh darah besar, hipertensi, mikroangiopati)</p> <p>Penyakit tubulointerstitial (pielonefritis kronik, batu, obstruksi, keracunan obat)</p> <p>Penyakit kistik (ginjal polikistik)</p>
Penyakit ginjal transplantasi	<p>Rejeksi kronik</p> <p>Toksisitas obat (Siklosporin/Takrolimus)</p> <p>Penyakit rekurent (glomerular)</p> <p>Glomerulopati transplantasi</p>

2.1.3 Patofisiologi

Pada dasarnya semua penyakit yang mengakibatkan hilangnya jumlah nefron secara progresif dapat menyebabkan penyakit ginjal kronik⁹. Patofisiologi penyakit ginjal kronik pada awalnya berbeda dan tergantung pada penyakit yang mendasarinya, namun pada perkembangan selanjutnya prosesnya menjadi kurang lebih sama.

Sebagai kompensasi dari penurunan jumlah nefron maka ginjal akan melakukan suatu mekanisme untuk mempertahankan LFG yaitu dengan cara meningkatkan daya filtrasi dan reabsorpsi zat terlarut dari nefron yang tersisa. Pada mekanisme kompensasi tersebut maka akan terjadi hipertrofi struktural dan fungsional nefron yang tersisa atau dikenal dengan istilah *surviving nephrons* yang diperantarai oleh molekul vasoaktif seperti sitokin dan *growth factors*. Hal ini akan mengakibatkan terjadinya hiperfiltrasi yang akan diikuti dengan peningkatan tekanan kapiler dan aliran darah glomerulus. Namun proses adaptasi ini hanya akan berlangsung singkat karena selanjutnya akan terjadi proses maladaptasi berupa sklerosis nefron yang tersisa dan akan berakhir dengan penurunan progresif fungsi nefron walaupun penyakit dasarnya sudah tidak aktif. Selain itu adanya peningkatan aktivitas aksis renin-angiotensin-aldosteron intrarenal, yang sebagian diperantarai oleh *transforming growth factor β (TGF- β)*, juga dapat menyebabkan terjadinya hiperfiltrasi, sklerosis, dan progresifitas tersebut¹.

Beberapa hal lain yang juga dianggap berperan dalam progresifitas penyakit ginjal kronik diantaranya adalah albuminuria, hipertensi, hiperglikemia, dan dislipidemia¹. Hal yang diduga ikut andil dalam progresifitas penyakit ginjal kronik menjadi gagal ginjal diantaranya adalah peningkatan tekanan glomerulus (akibat dari peningkatan tekanan darah sistemik maupun vasokonstriksi arteriol eferen akibat dari peningkatan kadar angiotensin II) dan kebocoran protein glomerulus¹¹.

2.1.4 Etiologi

United States Renal Data System (USRDS) pada tahun 2007 dan 2011 mencatat bahwa tiga besar penyebab penyakit ginjal kronik adalah diabetes melitus, hipertensi, dan glomerulonefritis. Penelitian lain yang dilakukan oleh Qi Lun Ooi *et al* pada tahun 2011 mengemukakan bahwa penyakit ginjal kronik disebabkan oleh diabetes (37,29%), glomerulonefritis (35,28%), hipertensi atau penyakit renovaskular (22,17%), refluks nefropati dan malformasi struktur lain (6,5%), ginjal polikistik (5,45%) atau penyebab lain seperti kanker, trauma, agen nefrotoksik, dan sebab lain yang tidak diketahui (21,17%)¹². Hal ini menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan etiologi utama penyakit ginjal kronik dari berbagai penelitian yang dilakukan

2.1.4.1 Penyakit Ginjal Kronik dengan Etiologi Diabetes Melitus

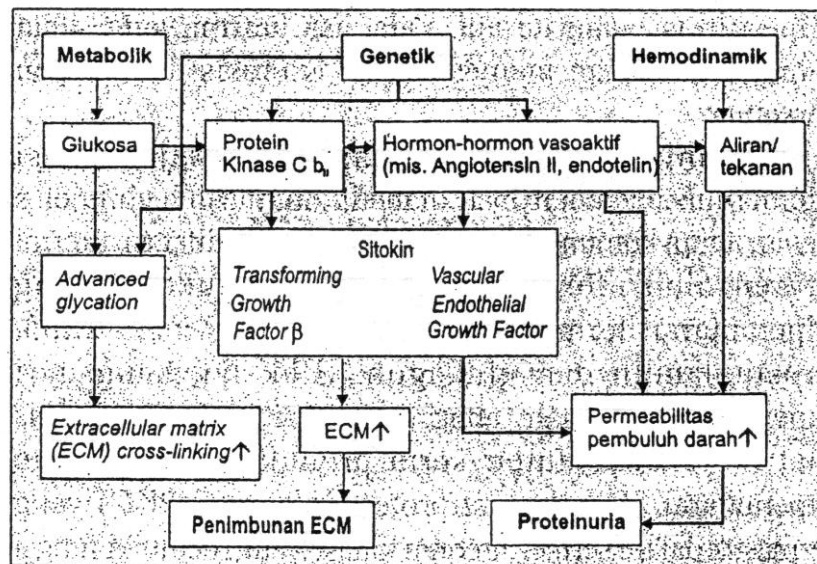
Diabetes melitus adalah suatu penyakit metabolik yang berlangsung secara kronik dan progresif yang ditandai dengan adanya

hiperglikemi yang disebabkan oleh gangguan sekresi insulin, gangguan kerja insulin, dan/atau keduanya¹³. Beberapa gejala klasik dari diabetes melitus adalah polidipsi (rasa haus berlebih), polifagi (rasa lapar berlebih), dan poliuri (pengeluaran urin berlebih)¹⁴.

Salah satu komplikasi dari diabetes melitus adalah penyakit ginjal yang juga dikenal dengan istilah nefropati diabetik. Nefropati diabetik adalah suatu sindroma klinis pada pasien diabetes melitus yang ditandai dengan albuminuria menetap (>300 mg/24 jam atau $>200\mu\text{g}/\text{menit}$) pada minimal dua kali pemeriksaan dalam kurun waktu 3 sampai 6 bulan¹⁵. Meskipun albuminuria adalah tanda pertama dari diabetik nefropati namun gejala yang pertama kali dapat diamati dari pasien adalah edema perifer¹⁶.

Hiperfiltrasi masih dianggap sebagai awal dari mekanisme patogenik dalam laju kerusakan ginjal. Hiperfiltrasi yang terjadi pada nefron yang tersisa kemudian akan menyebabkan sklerosis dari nefron tersebut. Mekanisme terjadinya hiperfiltrasi glomerulus pada diabetik nefropati masih belum jelas, namun kemungkinan disebabkan oleh dilatasi arteriol aferen oleh efek yang tergantung glukosa, yang diperantarai oleh hormon vasoaktif, IGF-1, *Nitric oxide*, prostaglandin, dan glukagon. Efek langsung dari hiperglikemi adalah rangsangan hipertrofi sel, sintesis matriks ekstraseluler, serta produksi TGF- β yang diperantarai oleh aktivasi protein kinase-C (PCK). Hiperglikemi kronik dapat menyebabkan terjadinya glikasi nonenzimatik asam amino dan protein (reaksi Mallard dan Bowring) yang awalnya *reversible* namun bila terus berlanjut akan

terbentuk *Advanced Glycation End-Products (AGEs)* yang *irreversible*. AGEs diperkirakan menjadi perantara untuk beberapa kegiatan seluler seperti ekspresi adhesi molekul dalam penarikan sel-sel mononuclear, hipertrofi sel, sintesa matriks ekstraseluler, serta inhibisi *Nitric oxide* yang akan terus berlanjut hingga terjadi ekspansi mesangium dan pembentukan nodul serta fibrosis tubulointerstitial¹⁵ (lihat gambar).



Gambar 1. Patogenesis nefropati diabetik¹⁵

2.1.5 Gambaran Klinik

Gambaran klinik yang tampak pada penderita penyakit ginjal berbeda-beda sesuai dengan penurunan LFG, yaitu¹⁷ :

1. Penurunan cadangan faal ginjal

Merupakan tahap ketika LFG sebesar 40-75 persen LFG normal. Pada tahap ini biasanya pasien belum mempunyai

keluhan karena sistem ekskresi dan regulasi masih dapat dipertahankan seperti normal. Kelompok pasien ini biasanya ditemukan secara tidak sengaja ketika melakukan pemeriksaan laboratorium rutin.

2. Insufisiensi renal

Merupakan tahap ketika LFG sebesar 20-50 persen LFG normal. Pada tahap ini biasanya pasien masih dapat melakukan aktivitas secara normal walaupun sudah ditemukan keluhan-keluhan yang berhubungan dengan retensi azotemia. Pada pemeriksaan dapat ditemukan hipertensi dan anemia (penurunan hematokrit). Pasien pada tahap ini mudah jatuh ke dalam keadaan sindrom *acute on chronic renal failure* yaitu ditemukannya gambaran klinis penyakit ginjal akut pada penderita penyakit ginjal kronik.

Tanda-tanda dari sindrom *acute on chronic renal failure* antara lain adalah oliguria, tanda-tanda overhidrasi (bendungan paru, bendungan hepar, kardiomegali), edema perifer, asidosis, hiperkalemia, anemia, dan hipertensi berat.

3. Gagal ginjal

Merupakan tahap ketika LFG sebesar 5-25 persen LFG normal. Pada tahap ini gejala klinis seperti hipertensi, anemia,

maupun overhidrasi akan tampak semakin nyata. Hasil pemeriksaan laboratorium menunjukkan penurunan hematokrit, kenaikan ureum dan kreatinin serum, dan hiperfosfatemia.

4. Sindroma azotemia

Merupakan tahap ketika LFG < 5 persen LFG normal. Gambaran klinik pada tahap ini sudah sangat kompleks dan melibatkan banyak organ (multiorgan).

2.1.6 Komplikasi

Manifestasi dari komplikasi yang terjadi pada penyakit ginjal kronik sesuai dengan derajat penurunan fungsi ginjal yang terjadi¹⁸.

Tabel 4. Komplikasi penyakit ginjal kronik berdasarkan derajat penyakit¹⁷

Derajat	Penjelasan	LFG (ml/mnt/1,73m ²)	Komplikasi
1	Kerusakan ginjal dengan LFG normal	≥90	
2	Kerusakan ginjal dengan penurunan ringan LFG	60-89	Tekanan darah mulai meningkat
3	Kerusakan ginjal dengan penurunan sedang LFG	30-59	Hiperfosfatemia, hipokalsemia, anemia, hiperparatiroid, hipertensi, hiperhomosisteinemia
4	Kerusakan ginjal dengan penurunan berat LFG	15-29	Malnutrisi, asidosis metabolik, cenderung hiperkalemia, dislipidemia
5	Gagal ginjal	<15	Gagal jantung dan uremia

Berbagai komplikasi penyakit ginjal kronik tersebut dapat disebabkan baik oleh karena akumulasi berbagai zat yang tidak dapat diekskresi secara sempurna oleh ginjal maupun produksi yang tidak adekuat dari produk ginjal yaitu eritropoietin dan vitamin D, seperti⁹ :

- 1) Anemia akibat produksi eritropoietin oleh ginjal yang tidak adekuat.
- 2) Hipertensi antara lain akibat dari retensi natrium dan air (hipervolemia), peningkatan sistem renin-angiotensin-aldosteron, peningkatan aktivitas saraf simpatis, dan hiperparatiroid sekunder¹⁶.
- 3) Kulit terasa gatal akibat penumpukan kalsium fosfat pada jaringan.
- 4) Kardiomiopati dilatasi atau hipertrofi ventrikel kiri akibat dari hipervolemia.
- 5) Komplikasi neurologis dan psikiatrik dapat terjadi akibat uremia.

2.2 Penyakit Kardioserebrovaskular pada Penyakit Ginjal Kronik

Penyakit kardioserebrovaskular adalah penyebab utama kematian pada pasien dengan penyakit ginjal kronik bahkan mencapai angka 40-50 persen pada populasi¹⁹. Pada penelitian Foley dengan sampel 5 persen dari populasi *United States Medication* pada tahun 1998-1999 ditemukan

bahwa penyakit ginjal kronik berhubungan dengan meningkatnya angka kejadian dari gagal jantung kongestif dan atherosklerosis pembuluh darah pada kedua kelompok baik kelompok dengan diabetes maupun non diabetes. Kematian akibat kardioserebrovaskular lebih tinggi pada penderita penyakit ginjal kronik dengan dialisis pada semua kelompok umur dibandingkan dengan yang belum melakukan dialisis²⁰.

Namun, suatu studi observasional menunjukkan meskipun pasien penyakit ginjal kronik memiliki resiko tinggi untuk mengalami penyakit kardioserebrovaskular, banyak pasien-pasien tersebut yang tidak menerima pengobatan untuk kardioserebrovaskularnya²¹. Sehingga, *American Heart Association* (AHA) mengeluarkan pernyataan bahwa setiap pasien penyakit ginjal kronik harus dianggap memiliki resiko penyakit kardioserebrovaskular dan mendapatkan manajemen penanganan faktor risiko yang tepat²².

Beberapa penyakit kardioserebrovaskular yang akan dibahas pada penelitian ini antara lain adalah :

2.2.1 Infark Miokard Akut

Infark miokard akut (IMA) merupakan salah satu diagnosis rawat inap tersering pada negara maju. Laju mortalitas awal (30 hari pertama) pada IMA adalah 30 persen dengan lebih dari separuh kematian terjadi sebelum pasien sempat mendapat penanganan di rumah sakit²³.

Infark miokard akut umumnya terjadi karena penurunan suplai oksigen yang disebabkan karena trombosis akut karena ruptur plak atherosklerotik atau proses vasokonstriksi koroner²⁴. Pasien dengan IMA memiliki keluhan yang khas, yaitu²³ :

- Lokasi : substernal, retrosternal, atau prekordial.
- Sifat nyeri : rasa sakit seperti ditekan/ditindih benda berat, rasa terbakar, rasa seperti ditusuk, rasa diperas dan dipelintir.
- Penjalaran : biasa ke lengan kiri, dapat juga ke leher, rahang bawah, gigi, punggung/interskapula, perut, dan dapat juga ke lengan kanan.
- Nyeri membaik atau hilang dengan istirahat atau obat Nitrat.
- Faktor pencetus : latihan fisik, stress emosi, udara dingin.
- Gejala yang menyertai : mual, muntah, sulit bernapas, keringat dingin, cemas, dan lemas.

Dua faktor yang dianggap memiliki kontribusi dalam terbentuknya atheroma pada pasien penyakit ginjal kronik adalah inflamasi dan kalsifikasi dinding pembuluh darah. Penelitian menunjukkan bahwa proses inflamasi, terutama *C-reactive protein* (CRP) mempunyai efek langsung pada pembentukan atherosclerosis. CRP akan mengikat sel-sel yang rusak yang kemudian akan mengaktifasi sistem komplemen, menunjukkan ikatan kalsium-dependen, dan agregasi dari LDL dan VLDL. Sehingga

CRP merupakan indikator jumlah plak atherosklerosis dan ketebalan tunika intima-media arteri koronaria baik pada pasien yang sudah maupun belum menjalani hemodialisa²⁰.

Kalsifikasi pembuluh darah disebabkan adanya keseimbangan positif kalsium dan fosfat yang disebabkan baik karena naiknya konsumsi dan inadekuat ekskresi. Selain itu adanya hiperparatiroidisme dan penggunaan vitamin D juga mempunyai kontribusi terjadinya kalsifikasi pembuluh darah²⁰.

2.2.2 Stroke

Stroke adalah sindroma klinis yang awalnya timbul mendadak, progresi cepat, berupa defisit neurologis fokal dan/atau global yang berlangsung 24 jam atau lebih atau langsung menimbulkan kematian, dan semata-mata disebabkan oleh gangguan peredaran darah otak non traumatik²⁵. Stroke merupakan penyebab ketiga kematian dan penyebab pertama kecacatan pasien lanjut usia pada dunia Barat. Pasien stroke lanjut usia menunjukkan angka kematian dan kecacatan yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok usia yang lebih muda. Selain faktor usia, kematian pada stroke juga berhubungan dengan banyak faktor seperti tingkat keparahan defisit neurologis, gagal jantung kongestif, fibrilasi atrium, dan diabetes melitus²⁶.

Penyebab utama stroke iskemik pada pasien penyakit ginjal kronik antara lain adalah tromboemboli, atherosklerosis, inflamasi, dan

kardioemboli. Proses atherosklerosis, selain dapat merusak ginjal, juga dapat merusak otak karena keduanya memiliki struktur pembuluh darah yang tidak jauh berbeda, diperparah dengan adanya penyakit sistemik seperti hipertensi dan diabetes melitus. Sedangkan penyebab utama stroke hemoragik pada pasien penyakit ginjal kronik antara lain adalah hipertensi, kelainan perdarahan akibat penggunaan heparin sebagai terapi antikoagulan selama hemodialisis. Sehingga pasien penyakit ginjal kronik memiliki risiko yang sama untuk mengalami perdarahan maupun trombosis²⁶.

2.2.3 Gagal Jantung Kongestif

Gagal jantung didefinisikan sebagai suatu keadaan patofisiologis berupa kelainan fungsi jantung sehingga jantung tidak mampu memompa darah untuk memenuhi kebutuhan metabolisme jaringan dan/atau kemampuannya hanya ada kalau disertai peninggian volume diastolik secara abnormal. Apabila terjadi manifestasi gabungan gagal jantung kiri dan kanan disebut gagal jantung kongestif²⁷. Gagal jantung kongestif merupakan salah satu komplikasi kardioserebrovaskular paling umum pada penderita penyakit ginjal kronik²⁸. Beberapa faktor yang mempengaruhi antara lain umur, jenis kelamin, hipertensi arterial, hipervolumia, penyakit jantung iskemik, anemia, dan hipoalbuminemia.

Penelitian yang dilakukan oleh Rocio Martinez-Galardo, *et al* tahun 2012 di Spanyol dengan studi kohort prospektif menunjukkan

bahwa insidensi gagal jantung kongestif sangat tinggi pada pasien penyakit ginjal kronik pre-dialisis yaitu sebesar 17 persen. Sedangkan untuk pasien yang sudah menjalani dialisis, insiden gagal jantung kongestif meningkatkan frekuensi dialisis yang harus dijalani²⁸.

Diagnosis gagal jantung kongestif dapat dibuat berdasarkan Kriteria Framingham yaitu minimal memenuhi 1 kriteria mayor dan 2 kriteria minor²⁹.

Kriteria mayor :

- Paroksisimal nokturnal dispnea
- Distensi vena leher
- Ronki paru
- Kardiomegali
- Edema paru akut
- Gallop S3
- Peninggian tekanan vena jugularis
- Refluks hepatojugular

Kriteria minor :

- Edema ekstremitas
- Batuk malam hari
- *Dispnea d'effort*
- Hepatomegali
- Efusi pleura
- Penurunan kapasitas vital 1/3 dari normal
- Takikardi (>120kali/menit)

2.2.4 Hipertrofi Ventrikel Kiri

Hipertrofi ventrikel kiri merupakan respon dari hemodinamik maupun kerja mekanik jantung yang berlebih. Ada dua macam hipertrofi ventrikel kiri, yaitu konsentris dan eksentris. Hipertrofi ventrikel kiri konsentris disebabkan karena tekanan berlebih yang terjadi pada penderita hipertensi, sedangkan hipertrofi ventrikel kiri eksentris berhubungan dengan volume dan retensi natrium.

Peningkatan tekanan darah sistolik dan tekanan nadi akibat meningkatnya resistensi perifer dan kekakuan arteri merupakan faktor utama yang menyebabkan peningkatan kerja ventrikel kiri yang kemudian akan menyebabkan hipertrofi ventrikel kiri konsentris. Hipertrofi ventrikel kiri yang lain juga dapat disebabkan oleh perluasan kavum ventrikel yang disertai juga dengan penebalan secara simetris dari dinding agar rasio antara ketebalan dinding dengan diameter transversal ventrikel kiri tetap normal, yang disebut dengan hipertrofi ventrikel kiri eksentris.

Suatu model eksperimental mengenai hipertrofi jantung mendukung teori yang menyatakan bahwa stress mekanik yang terjadi baik karena tekanan atau volume yang berlebih menjadi pemicu dari berbagai mekanisme yang dapat menimbulkan remodeling dari miokard. Faktor-faktor tersebut antara lain adalah overekspresi dari sistem renin-angiotensin-aldosteron, sistem adrenergik, sitokin inflamatori, serta sistem autokrin dan parakrin lainnya.

Pada pasien penyakit ginjal kronik, mekanisme ini terjadi karena hemodinamik yang berlebihan. Kemudian akan terjadi fase maladaptif dari hipertrofi ventrikel kiri yang ditandai dengan penurunan densitas kapiler, penurunan cadangan koronaria dan perfusi subendokardial, tendensi ke arah aritmia, dan fibrosis miokard. Semua hal tersebut akan mengarah ke kematian miosit yang akhirnya akan mengakibatkan disfungsi baik diastolik maupun sistolik³⁰.

2.2.5 Aritmia

Pada pasien tanpa penyakit ginjal kronik, hipertrofi ventrikel kiri dan penyakit jantung koroner berhubungan erat dengan peningkatan risiko aritmia. Sedangkan kedua penyakit tersebut merupakan komplikasi yang cukup banyak terjadi pada penderita penyakit ginjal kronik. Selain itu, level serum elektrolit yang dapat mempengaruhi sistem konduksi jantung, seperti kalium, kalsium, magnesium, dan hidrogen sering tidak normal atau mengalami fluktuasi yang cepat pada penderita penyakit ginjal kronik terutama yang sedang menjalani hemodialisa.

Pada suatu studi belah lintang, prevalensi aritmia pada penderita penyakit ginjal kronik tinggi, 68-88% untuk aritmia atrial, 56-76% untuk aritmia ventrikuler, dan 14-21% untuk kontraksi ventrikuler prematur. Prevalensi dan tingkat keparahan dari aritmia kardial juga berhubungan dengan usia yang makin tua, penyakit jantung sebelumnya, dan terapi Digoxin²⁰.

2.2.6 Atherosklerosis dan Arteriosklerosis

Atherosklerosis adalah suatu proses pembentukan plak atheroma yang dimulai dari akumulasi sel busa (*foam cells*) yang mengandung lipid pada tunika intima vaskular yang memiliki distribusi tidak menyeluruh sehingga menyebabkan stenosis dan oklusi local. Penelitian terbaru menyatakan bahwa *Endothelial Progenitor Cells* (EPC) yang berkontribusi terhadap proses angiogenesis hanya ditemukan dalam jumlah sedikit pada pasien penyakit ginjal kronik, sehingga timbul pendapat bahwa atherosklerosis pada pasien penyakit ginjal kronik terjadi akibat hilangnya kapasitas repair dari endothelial.

Arteriosklerosis adalah kekakuan yang terjadi pada sepanjang arteri. Tidak seperti atherosklerosis, pada arteriosklerosis terjadi penebalan baik di tunika intima dan media. Pada pasien penyakit ginjal kronik, arteriosklerosis dapat terjadi tanpa disertai dengan atherosklerosis. Arteriosklerosis merupakan remodeling vaskular yang memiliki karakteristik penebalan dinding, pelebaran lumen, dan pemanjangan arteri. Hal ini akan menyebabkan peningkatan tekanan sistolik dan nadi, serta kekakuan arteri³⁰.

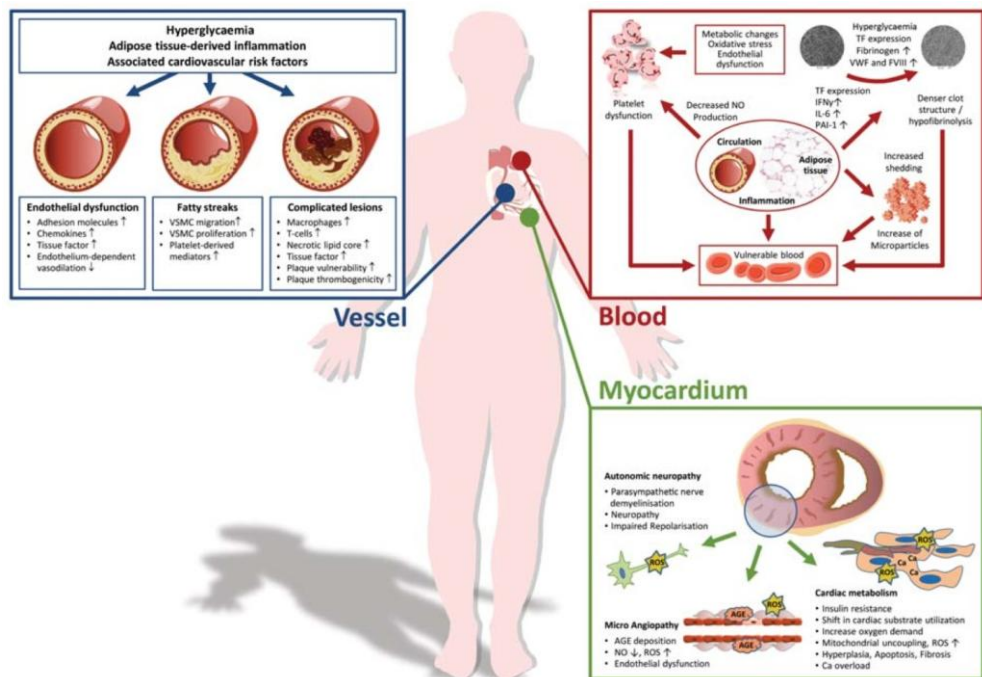
2.3 Diabetes Melitus sebagai Faktor Risiko Penyakit Kardioserebrovaskular

Diabetes melitus, baik tipe 1 maupun tipe 2 merupakan faktor risiko yang kuat untuk terjadinya penyakit kardioserebrovaskular seperti

penyakit jantung koroner (PJK), penyakit vaskular perifer, dan stroke. Delapan puluh persen kematian pada pasien diabetes diakibatkan oleh atherosklerosis, sedangkan untuk pasien non diabetes hanya sekitar 30%. Rasio risiko relatif penyakit jantung koroner juga semakin meningkat yaitu sekitar 2-4 kali lebih besar dibandingkan dengan non diabetes³¹.

Dua tipe penyakit vaskular yang dapat timbul akibat diabetes melitus adalah penyakit makrovaskular yang menyebabkan atherosklerosis dan arteriosklerosis, dan penyakit mikrovaskular yang menyebabkan retinopati, nefropati, neuropati dan kemungkinan oklusi arteri kecil pada jantung.

Pasien dengan diabetes melitus mempunyai risiko tinggi untuk penyakit kardioserebrovaskular karena memiliki kerentanan pada tiga komponen tubuhnya, yaitu kerentanan pembuluh darah, kerentanan darah, dan kerentanan miokard.

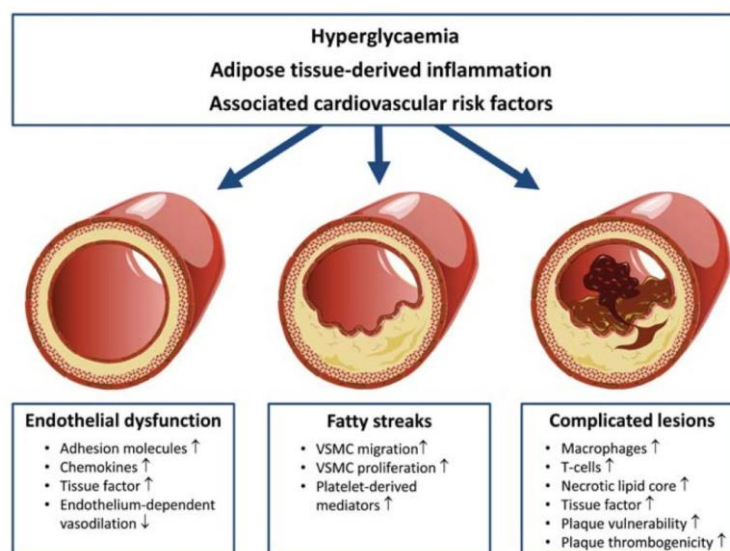


Gambar 2. Kerentanan pada pasien diabetes melitus³²

2.3.1 Kerentanan Pembuluh Darah

Atherogenesis yang ditandai dengan akumulasi subendotel komponen lemak (plak) merupakan suatu penyakit progresif dari dinding pembuluh darah yang menyebabkan reduksi diameter lumen hingga pada suatu kondisi dimana beberapa trombosit aktif cukup untuk menutup pembuluh darah dan menimbulkan infark miokard akut. Tahap awal perkembangan plak dikenal dengan disfungsi endotel dimana hiperglikemi merupakan salah satu faktor risiko selain interaksi langsung dari sitokin-sitokin peradangan jaringan seperti TNF- α dan IL-6. Sel-sel inflamasi akan masuk ke dalam dinding pembuluh darah yang dikenal dengan sebutan pembentukan *fatty streak*, dimana otot polos vaskular

berproliferasi dan bermigrasi dari media ke dalam lesi yang menambah perkembangan lesi. Tahap berikutnya adalah pembentukan inti lipid nekrotik melalui apoptosis dan kematian sel, peningkatan aktivitas proteolitik dan akumulasi lipid. Plak yang awalnya bersifat stabil dapat berubah menjadi tidak stabil, yang ditandai dengan inti lipid nekrotik yang besar, infiltrasi sel inflamasi, serta kapsul fibrous yang tipis dan rapuh.

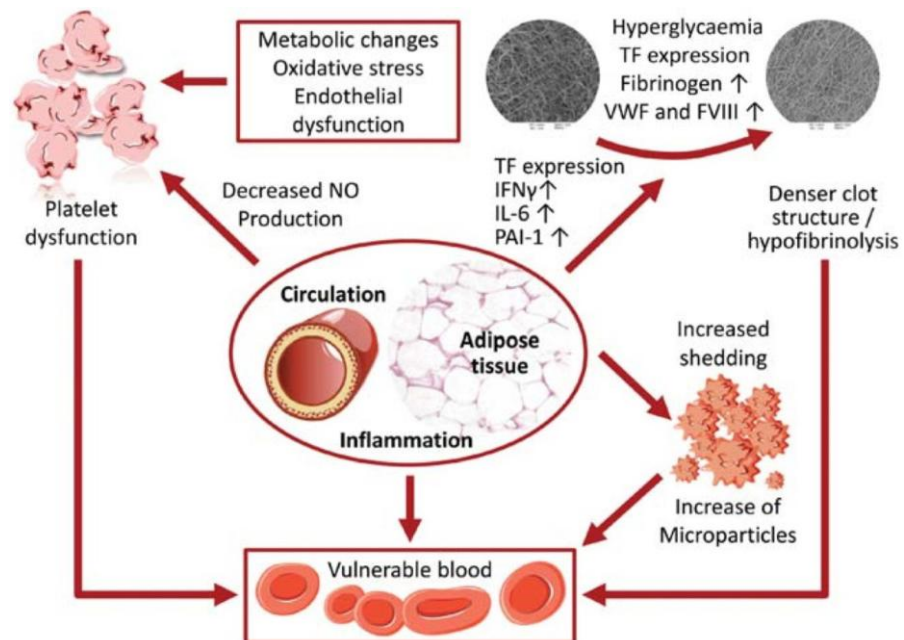


Gambar 3. Kerentanan pembuluh darah. Hiperglikemia, sitokin inflamasi jaringan, disertai berbagai faktor resiko kardioserebrovaskular mempengaruhi fase aterogenesis pasien dengan diabetes, yang berkontribusi terhadap lesi komplikasi yang dapat ruptur dan menyebabkan kejadian koroner akut³².

2.3.2 Kerentanan Darah

Kerentanan darah merupakan gangguan pada komponen darah, seperti mediator inflamasi, gangguan fungsi trombosit, hiperkoagulabilitas dan hipofibrinolisis, dan peningkatan jumlah mikropartikel (MPs) yang

dilepaskan oleh berbagai sel seperti trombosit, sel endotel dan leukosit yang berkontribusi terhadap kejadian kardioserebrovaskular.

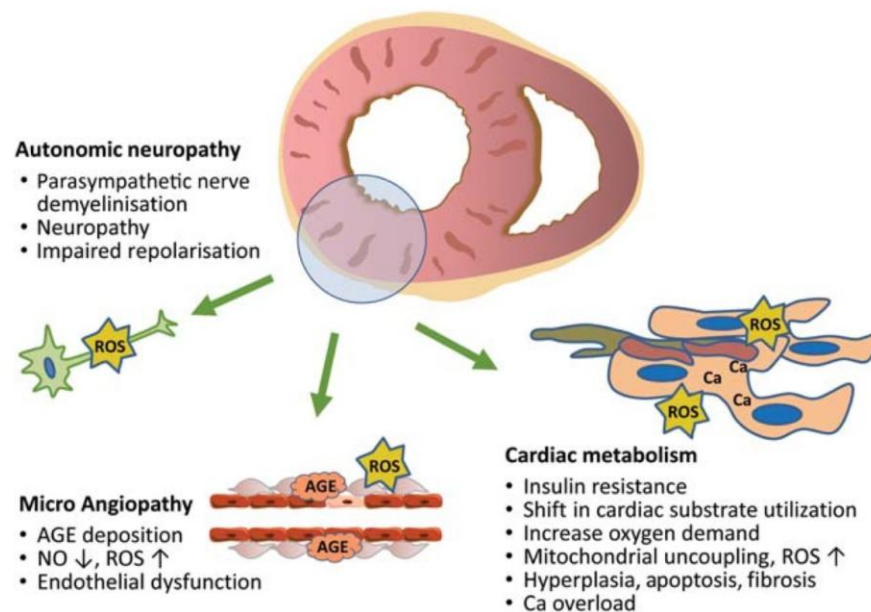


Gambar 4. Kerentanan darah. Komponen protrombotik pada diabetes melitus, termasuk disfungsi trombosit, pemadatan struktur fibrin dan hipofibrinolisis, peningkatan mikropartikel dan inflamasi menimbulkan gangguan yang disimpulkan sebagai kerentanan darah³².

2.3.3 Kerentanan Miokard

Miokard dapat berkontribusi baik dalam perkembangan sindroma koroner akut maupun gagal jantung. Pada keadaan sindroma koroner akut, penyumbatan cabang arteri anterior desendens kiri pada satu pasien dapat menyebabkan infark miokard yang tidak bergejala, sedangkan penyumbatan cabang sisi arteri kecil pada pasien lain dapat menyebabkan kematian mendadak. Pemahaman di atas menunjukkan bahwa terdapat penanda yang berhubungan dengan iskemik atherosklerosis, seperti

abnormalitas EKG, gangguan perfusi dan viabilitas seperti abnormalitas gerakan dinding jantung. Risiko gagal jantung pada pasien diabetes melitus empat kali lebih besar dibandingkan dengan orang normal, yaitu terjadi pada satu dari lima pasien diabetes melitus. Peningkatan risiko ini juga berhubungan dengan beberapa faktor risiko kardioserebrovaskular yang lain seperti obesitas dan hipertensi yang dapat menyebabkan penyakit jantung koroner dan iskemik kardiomiopati.



Gambar 5. Kerentanan miokard. Gangguan metabolisme jantung pada resistensi insulin dan pergeseran penggunaan substrat untuk membentuk glukosa dari oksidasi asam lemak menyebabkan peningkatan kebutuhan oksigen dan produksi oksigen reaktif menyebabkan apoptosis dan fibrosis dari kardiomiosit³².