

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Percutaneous Coronary Intervention (PCI)*

2.1.1 Definisi

Percutaneous Coronary Intervention (PCI) adalah penatalaksanaan sumbatan arteri koronaria melalui berbagai teknik yang menggunakan kateter seperti angioplasti koroner transluminal perkutan, atrektomi, angioplasti laser eksimer, serta implantasi *stent* koroner atau alat lainnya.¹⁶

Tiga kriteria keberhasilan PCI antara lain adalah keberhasilan angiografi, keberhasilan prosedur, dan keberhasilan klinis. Keberhasilan angiografi didefinisikan sebagai pengurangan penyempitan sampai 50% untuk pemasangan balon atau pengurangan penyempitan menjadi 10% pada pemasangan *stent*. Keberhasilan prosedur adalah bila keberhasilan angiografi ditambah dengan terhindarnya pasien dari komplikasi-komplikasi major. Keberhasilan klinis adalah bila keberhasilan angiografi dan keberhasilan prosedur diikuti oleh berkurangnya gejala/tanda iskemia. Keberhasilan klinis yang berlanjut sampai paling tidak 9 bulan disebut keberhasilan klinis jangka panjang.⁵

2.1.2 Indikasi

Indikasi PCI adalah pasien dengan⁵:

- Angina pektoris stabil yang terbukti ada iskemia miokard dari data objektif (uji *treadmill*, *perfusion scan* dengan isotop thalium, *dobutamine stress echocardiography* dan *magnetic resonance imaging/MRI*)
- Angina pektoris tidak stabil
- Infark miokard akut non-ST elevasi dengan risiko tinggi
- Infark miokard akut ST elevasi

2.1.3 Jenis-Jenis *Stent*

2.1.3.1 *Bare Metal Stent* (BMS)

Stent yang pertama diciptakan bertujuan untuk dikombinasikan dengan terapi angioplasti. *Stent* ini terbuat dari baja tahan karat (*stainless steel*) yang didesain untuk dapat menahan kolaps radial dan memiliki kemampuan mempertahankan diameter yang diinginkan setelah angioplasti.¹¹

Meskipun tidak ditemukan stenosis setelah pemasangan BMS dalam jangka waktu pendek, setelah ditunggu lama diamati terjadinya penyempitan lumen disertai trombosis parsial. *Stent* yang telah dilepaskan diamati dan didapati bahwa *stent* sudah dilapisi lapisan fibrin yang menandakan proses re-*endotelialisasi*.¹¹

2.1.3.2 *Drug Eluting Stent* (DES)

Stenosis sering terjadi pada pemasangan BMS yang disebabkan oleh proses penyembuhan lokal di area *stent*. Solusi yang logis adalah menggunakan

obat yang dapat menghambat proses penyembuhan hanya di area yang diperlukan tanpa menimbulkan komplikasi sistemik.¹⁷

DES memiliki tiga komponen, yaitu:¹⁷

1. Bahan dasar logam
2. Bagian penyimpanan obat dimana dapat terjadi difusi obat ke jaringan vaskuler secara terkontrol (*coating material*, biasanya matriks polimer)
3. Agen terapeutik yang efektif mengurangi pertumbuhan neointimal yang dicetuskan oleh pemasangan *stent*.

Tabel 2: Agen-agen terapeutik yang diterapkan dalam DES¹⁷

Antineoplastik dan Imunomodulator anti- inflamasi	Antiproliferatif	Inhibitor migrasi dan modulator Matriks Ekstra Seluler
Sirolimus	QP-2, Taxol (paclitaxel)	Batimastat
Tacrolimus	Actinomycin	Prolyl hydroxylase inhibitor
Everolimus	Methotrexate	Halofunginone
Leflunomide	Angiopeptin	C-proteinase inhibitor
Methyl-prednisolone	Vincristine	Probucol
Dexamethasone	Mitomycine	
Interferon r-1b	Statin	
Mycophenolic acid	C-myc antisense	

Mizoribine	Abbott ABT-578
Cyclosporine	RestenASE
Tranilast	2-chloro-deoxyadenosine
	PCNA ribozyme

2.2 *In-Stent Restenosis (ISR)*

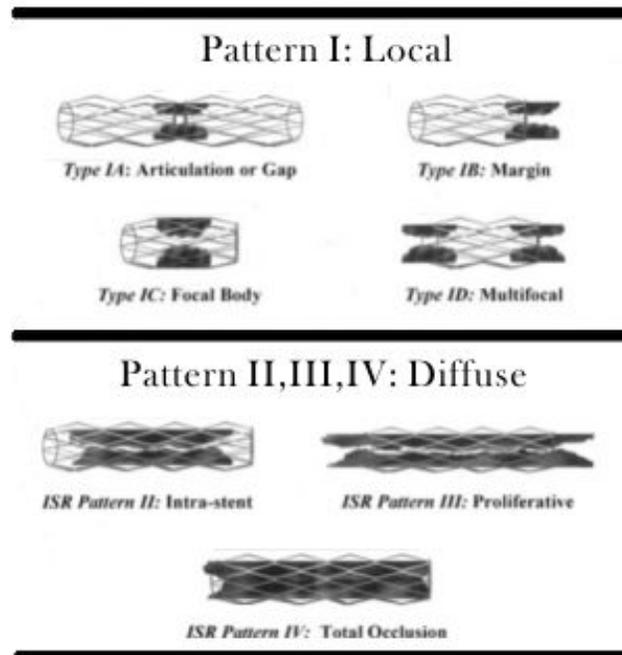
2.2.1 Definisi

Istilah restenosis pada tahun 1950-an dipakai untuk menjelaskan stenosis katup jantung berulang, namun kemudian definisinya digeser menjadi penyempitan lumen berulang setelah tindakan rekonstruksi arterial terbuka seperti endarterektomi karotis.¹⁸ Restenosis setelah pelaksanaan PCI adalah stenosis yang diakibatkan proliferasi jaringan neointimal sebagai respon atas kerusakan arteri dari pemasangan stent.¹⁹ Diagnosis secara angiografik lesi ISR adalah stenosis berulang dengan diameter $>50\%$ di segmen *stent* atau sudut-sudutnya (5mm bagian pinggiran *stent*), dapat terjadi local (panjang lesi $\leq 10\text{mm}$) atau difus (panjang lesi $\geq 10\text{mm}$).²⁰

2.2.2 Klasifikasi

ISR berdasarkan ukuran lesinya dibagi menjadi fokal (panjang $\leq 10\text{ mm}$) dan difus (panjang $\geq 10\text{ mm}$). Lesi ISR diklasifikasikan untuk tujuan menentukan informasi prognostik menjadi 4 kelas²¹:

- Kelas 1: Lesi fokal dengan panjang ≤ 10 mm, dengan rincian letak sebagai berikut:
 - *Articulatio or gap*: Letak lesi di area tak tertutup di celah antara *stent*
 - *Margin*: Letak lesi di salah satu ujung *stent* proksimal atau distal
 - *Focal body*: Letak lesi di dalam *stent*
 - *Multifocal*: Kombinasi dari letak-letak di atas
- Kelas 2: ISR “*Diffuse Intrastent*” yaitu lesi dengan panjang ≥ 10 mm yang masih berada di dalam area *stent*, tanpa meluas keluar *stent*.
- Kelas 3: ISR “*Diffuse Proliferative*” yaitu lesi dengan panjang ≥ 10 mm yang terbentang sampai keluar dari pinggir *stent*.
- Kelas 4: ISR dengan oklusi total sehingga sama sekali tidak ada darah yang mengalir.



Gambar 1: Ilustrasi klasifikasi lesi ISR menurut Mehran dkk

2.2.3 Etiologi dan Patogenesis

Mekanisme yang mempengaruhi terjadinya ISR ada tiga, yaitu: *elastic recoil*, *negative arterial remodeling* dan *neointimal hyperplasia* (NIH). *Elastic recoil* adalah mekanisme penyempitan segera pembuluh darah setelah pelaksanaan PCI akibat sifat elastisitas dinding pembuluh darah terhadap regangan. Mekanisme ini timbul dalam waktu 24 jam setelah PCI. *Negative remodeling* merupakan proses kontraksi dinding arteri dan penyempitan lumen di segmen yang rusak. Proses ini ada hubungannya dengan proses penyembuhan dan interaksi dengan aliran darah nonlaminar.¹⁷

Mekanisme yang utama dari ISR adalah terbentuknya *neointimal hyperplasia* (NIH) yang dipicu oleh proses inflamasi.¹ NIH terbentuk dari migrasi sel otot polos dari tunika media menembus tunika intima dan selanjutnya menumpuk di lumen diikuti juga matriks ekstra seluler (kolagen dan elastin).^{1,17}

Stent memiliki *scaffolding* (kisi-kisi) yang kaku dan didesain sedemikian rupa untuk mencegah *elastic recoil* dan *negative remodeling*. Desain seperti ini menyebabkan kedua mekanisme itu telah jarang dijumpai setelah tatalaksana PJK beralih dari angioplasti biasa ke pemasangan *stent*. Desain ini meskipun mencegah kedua mekanisme lainnya justru mendukung mekanisme pembentukan NIH sehingga mekanisme pembentukan ISR masih sulit dicegah.²¹

2.2.4 Gejala Klinis

Gejala klinis biasanya muncul setelah diameter stenosis mencapai $\geq 50\%$. Gejala dan tanda klinis menyerupai pada infark miokard atau *unstable angina pectoris* yaitu nyeri dada yang tidak dapat dilokalisasi dan menjalar. Nyeri dada dapat timbul akut atau saat aktivitas berat. Pemeriksaan *exercise-induced ischemia* positif dan terdapat perubahan tampilan elektrokardiografi (EKG) berupa tanda-tanda iskemi.^{1,5,19}

2.2.5 Faktor Risiko

2.2.5.1 Faktor Genetik

Agema dkk meneliti beberapa faktor genetik yang berkontribusi terhadap pembentukan ISR. Ditemukan beberapa gen yang berpengaruh terhadap ISR yaitu gen-gen yang mengkode *angiotensin converting enzyme* (ACE), molekul reseptor glikoprotein platelet IIIa/IIb dan Ia, *matrix metalloproteinase stromelysin-1*, reseptor antagonis interleukin-I, dan apolipoprotein E.²²

Tabel 3: Varian genetik yang berpengaruh terhadap ISR²²

Protein	Polymorphism	Allele frequency*	Reference	Procedure	Association		
					Likelihood	Magnitude	
Angiotensin converting enzyme	Deletion	0.53 (0.51–0.54)	[80]	PTCA	AMI	Possible	3–4
					UAP	Unlikely	1
					Stable AP	Probably not	1–7.5
Platelet glycoprotein IIIa	PIA2]	0.15 (0.14–0.17)	[104]	Stenting	Possible	1–2.75	
				PTCA	Unlikely	1	
Platelet glycoprotein IIb	HPA-3b	0.40 (0.39–0.42)	[112]	Stenting	Possible	1.4	
				PTCA	Unlikely	1	
Platelet glycoprotein Ia	C807T	0.40 (0.39–0.42)	[113]	Stenting	Unlikely	1	
Matrix metalloproteinase-3	6A	0.51 (0.48–0.54)	[54]	PTCA	Possible	2	
Apolipoprotein E	$\epsilon 4$	0.16 (0.12–0.21)	[126]	PTCA	Probably not	1–10	
Interleukin-1 receptor antagonist	IL-1RN*2	0.28†	[129]	Stenting	Possible	NA	

*Allele frequency estimated from genotype distribution in the largest reported study with 95% confidence interval.

2.2.5.2 Hipersensitivitas

Nebeker dkk menemukan bahwa dari 5783 kasus ISR yang dilaporkan di *Food and Drug Association* (FDA) Amerika Serikat pada 262 kasus di antaranya ditemukan tanda-tanda hipersensitivitas. Gambaran histopatologis ditemukan infiltrasi eosinofil dan limfosit T yang berat. Hipersensitivitas dapat dipicu zat kontras yang dipakai saat angiografi PCI, terapi antiplatelet ataupun dari DES sendiri. Pada DES sendiri, hipersensitivitas dapat dipicu oleh rangka logam *stent* yang mengandung nikel dan *molybdenum*, lapisan polimer yang menghantarkan obat atau dari obat yang dihantarkan oleh *stent* itu sendiri.²³

Pelapis polimer dapat menyebabkan reaksi *late hypersensitivity* yang persisten. Faktor yang paling kecil pengaruhnya adalah obat yang dihantarkan *stent* karena beberapa obat seperti sirolimus memiliki efek menghambat infiltrasi eosinofil dan pengeluaran histamin sehingga menghambat reaksi hipersensitivitas.²³

2.2.5.3 Usia

Orang usia lanjut mengalami beberapa perubahan pada komponen matriks ekstraseluler antara lain peningkatan kolagen, diameter serat lintang fibril dengan kolagen, rasio kolagen tipe I dibanding tipe III, serta penurunan serabut elastin. Perubahan lainnya dapat juga ditemukan berupa gangguan keseimbangan *Matrix Metallo-Proteinase* (MMP) dengan *tissue inhibitor* MMP sehingga terjadi peningkatan produksi matriks ekstraseluler dan

peningkatan proliferasi fibroblas akibat rangsangan *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF).^{1,24}

2.2.5.4 Diabetes Melitus

Diabetes melitus dapat berpengaruh terhadap ISR dalam berbagai mekanisme. Pembuluh koroner pasien DM mengalami disfungsi endotel dan peningkatan respon inflamasi. Mekanisme lain adalah terjadinya peningkatan produksi *growth factor* lokal yang menyebabkan peningkatan pembentukan sel otot vaskuler dan matriks ekstraseluler.^{1,25}

2.2.5.4 Hipertensi

Tegangan mekanik yang disebabkan hipertensi pada pembuluh darah dapat memodulasi beberapa gen di sel endotel sehingga meningkatkan produksi vasodilator (*Nitric Oxide/NO*), vasokonstriktor (*Endothelin-1/ET-1*), GF (PDGF), *growth inhibitor/GI* (heparin), molekul adhesi (*Intercellular Adhesion Molecule-1/ICAM-1*) dan kemoatraktan (*Monocyte Chemoattractant Protein-1/MCP-1*).¹

2.2.5.5 Dislipidemia

Penelitian oleh Iwata dkk menyebutkan bahwa menurunkan kadar LDL merupakan faktor paling penting dalam mencegah ISR.¹³ Dislipidemia meningkatkan risiko ISR melalui mekanisme peningkatan inflamasi dan pembentukan *neoatherosclerosis*.^{21,26,27}

2.2.5.6 Merokok

Para perokok baik aktif maupun pasif memiliki risiko mengalami disfungsi endotel yang sifatnya terpengaruh dosis dan reversible. Rokok meningkatkan radikal oksidatif yang mempercepat degradasi vasodilator *nitric oxide* (NO) dan meningkatkan kadar vasokonstriktor ET-1.²⁸

Mekanisme lain yang disebabkan oleh rokok antara lain peningkatan perlekatan monosit, perubahan pada kinerja fibrinolitik dan antithrombotik endotel. Peningkatan perlekatan monosit dicetuskan oleh meningkatnya integrin CD 11b/CD 18.²⁸

2.2.5.7 Diameter Pembuluh Darah

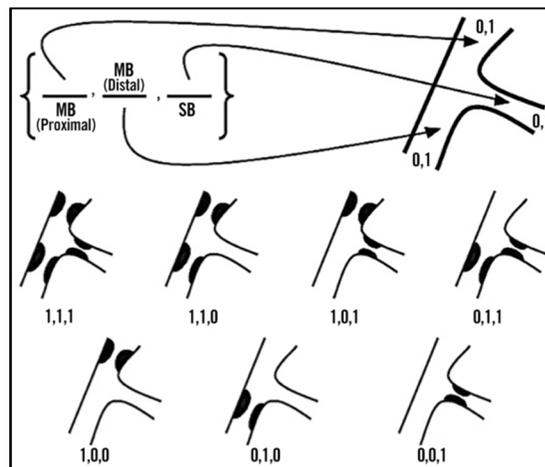
Ukuran diameter pembuluh darah mengikuti pernyataan “*bigger vessels have a better outcome*”.¹ Penelitian oleh Stone dkk menunjukkan bahwa arteri yang diameternya <3 mm merupakan salah satu faktor risiko ISR.²⁹

2.2.5.8 Lokasi Lesi

Lokasi lesi aterosklerotik yang ditangani dengan PCI juga mempengaruhi kejadian ISR. Letak lesi yang paling berpengaruh antara lain lesi ostial dan lesi bifurkasio.

Lesi stenosis ostial merupakan penyempitan pada pembuluh darah utama atau cabang yang berjarak 2-3 milimeter dari pembuluh darah utama. Lesi di ostial cenderung mengandung lebih banyak elastin sehingga sulit dilakukan pemasangan *stent* dan mudah terjadi *early vascular recoil* sehingga mempermudah terjadinya ISR.^{1,30}

Lesi bifurkasi merupakan lesi yang melibatkan pembuluh darah induk dengan cabangnya bersamaan tanpa ada batas normal di antaranya. Lesi ini diklasifikasikan oleh Medina menurut cabang-cabang yang terkena lesi.³¹ Lesi bifurkasi perlu diterapi dengan dua *stent* yang dipasang dengan metode *kissing balloon inflation*. Pemasangan *stent* bila dilakukan hanya satu atau dilakukan keduanya tapi salah satu *stent* mengembang lebih lemah dari yang lainnya maka akan menekan arteri cabang yang satunya dan mempercepat terbentuknya ISR.³²



Gambar 2: Klasifikasi lesi bifurkasi (Medina)³¹

2.2.5.9 Faktor *Stent*

Faktor *stent* yang berpengaruh antara lain jenis *stent*, panjang *stent* dan fraktur *stent*. Jenis *stent* yaitu BMS atau DES mempengaruhi kejadian ISR karena obat yang terkandung dalam DES memang dirancang untuk mencegah ISR. Penelitian oleh Mohan dan Dhall sudah membuktikan bahwa pasien yang menggunakan DES lebih sedikit terserang ISR daripada pasien yang dipasang BMS.²

Panjang *stent* yang dipakai juga berpengaruh terhadap kejadian ISR. Semakin panjang *stent* maka semakin tinggi angka kejadian ISR karena kerusakan yang diterima oleh dinding arteri selama prosedur semakin luas dan memicu respon inflamasi dan penyembuhan yang semakin kuat.³³

Fraktur *stent* dapat terjadi akibat tekanan mekanik dinding arteri dari kontraksi kuat yang berulang dan mekanisme protektif untuk menurunkan tekanan dalam arteri. Pasien dengan fraktur *stent* terbukti lebih banyak terserang ISR dibanding pasien tanpa fraktur *stent* meskipun panjang lesi restenosis cenderung lebih pendek. Pasien dengan fraktur *stent* dapat asimtomatik, memiliki keluhan sindrom koroner akut yang menandakan thrombosis *stent*, atau memiliki keluhan angina berulang yang menandakan ISR.³⁴

2.2.6 Tatalaksana

Alfonso dkk menjelaskan beberapa metode yang dapat digunakan sebagai penatalaksanaan ISR²⁰:

- Angioplasti balon konvensional

Metode ini merupakan metode yang pertama kali dipakai dalam menangani ISR. Hasilnya menguntungkan bagi pasien dengan lesi ISR fokal, akan tetapi pada pasien dengan lesi difus angka restenosis ulang tinggi.

- *Cutting and Scoring Balloon Therapy*

Alat yang digunakan berupa balon yang dilengkapi dengan pisau lateral yang menancap jaringan neointimal untuk memfiksasi posisi balon. Tancapan di jaringan neointimal secara teoritis dapat meningkatkan inflamasi dan memperberat risiko restenosis ulang akan tetapi studi menunjukkan bahwa angka restenosis ulang masih lebih rendah dari angioplasti balon konvensional.

- *Debulking Techniques*

Metode ini berupa penghancuran plak dengan atherektomi baik laser ataupun rotasional. Beberapa studi menunjukkan metode atherektomi rotasional tidak lebih aman daripada angioplasti balon konvensional dalam hal kejadian restenosis ulang. Metode ini mulai ditinggalkan.

- *Vascular Brachytherapy*

Metode menggunakan balon untuk angioplasti yang diisi dengan cairan radioaktif dengan tujuan menurunkan respon proliferasi sel. Cairan radioaktif beta dan gamma efektif dalam mengurangi ISR akan tetapi banyak efek samping lain yang timbul seperti *late thrombosis*. Metode ini kemudian lambat laun ditinggalkan karena rumit dan menurunnya permintaan komersial.

- Pemasangan ulang *stent*

2.3 Dislipidemia

2.3.1 Definisi

Dislipidemia merupakan kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan adanya peningkatan maupun penurunan fraksi lipid dalam plasma. Kelainan fraksi lipid yang utama antara lain kenaikan kadar kolesterol total, kolesterol LDL, trigliserida, serta penurunan kolesterol HDL.⁶

2.3.2 Epidemiologi

Riset oleh Riskesdas menunjukkan proporsi penduduk berusia ≥ 15 tahun didapatkan kolestrol total abnormal 35,9%, HDL rendah 22,9%, LDL tidak optimal dengan kategori gabungan *near optimal-borderline* tinggi 60,3% dan kategori tinggi-sangat tinggi 15,9%, trigliserida abnormal dengan kategori *borderline* tinggi 13% dan kategori tinggi-sangat tinggi 11,9%.⁷

2.3.3 Diagnosis

Diagnosis dilakukan dengan pemeriksaan lipoprotein plasma setelah puasa 9-12 jam.³⁵ Dari pemeriksaan lipoprotein plasma ditentukan kadar kolestrol total, kolestrol LDL, kolestrol HDL dan trigliserida.

Tabel 4: Klasifikasi dislipidemia berdasarkan NCEP ATP III 2001 (mg/dl)³⁵

Profil Lipid	Interpretasi
Kolesterol Total	
<200	Optimal
200-239	<i>Borderline</i>

≥ 240	Tinggi
Kolesterol LDL	
< 100	Optimal
100-129	Mendekati optimal
130-159	<i>Borderline</i>
160-189	Tinggi
≥ 190	Sangat tinggi
Kolesterol HDL	
< 40	Rendah
≥ 60	Tinggi
Trigliserida	
< 150	Optimal
150-199	<i>Borderline</i>
200-499	Tinggi
≥ 500	Sangat tinggi

2.3.4 Dislipidemia dan ISR

Dislipidemia meningkatkan kadar *high sensitivity C-Reactive Protein* (hsCRP), *soluble Intercellular Adhesion Molecule-1* (sICAM-1), dan *soluble E-selectin* (sE-selectin) dimana ketiganya merupakan biomarker inflamasi.²⁶

Peningkatan kadar hsCRP serum merupakan salah satu penanda

terjadinya inflamasi setelah pemasangan *stent*. Molekul *acute phase protein* ini dapat menjadi predictor kejadian ISR.³⁶

Molekul sICAM-1 dihasilkan dari reaksi antara molekul adhesi ICAM-1 dengan leukosit yang teradhesi di endothelium vaskuler sehingga jumlah sICAM-1 dapat menggambarkan aktivitas inflamasi vaskuler dan menjadi prediktor untuk ISR.³⁷

Molekul *sE-selectin* merupakan penanda biomarker dari aktivitas molekul adhesi *E-selectin* yang fungsinya menyerupai ICAM-1. Molekul lainnya yaitu *sE-selectin* juga dapat menggambarkan aktivitas inflamasi vaskuler. Peningkatan *sE-selectin* pada 3 jam pertama pasca PCI dapat menjadi predictor ISR.³⁸

Kadar LDL yang tinggi dapat menyebabkan molekul LDL teroksidasi menumpuk di daerah NIH yang proliferasinya belum sempurna. Keadaan ini akan menyebabkan terjadinya *neoatherosclerosis* yang akan membuat lumen arteri makin sempit dan memperparah ISR.^{21,27}

Molekul HDL dalam plasma memiliki beberapa mekanisme dalam mencegah ISR. HDL berfungsi menghambat akumulasi makrofag, menghambat aktivasi monosit dan agregasi trombosit. HDL juga dapat menghambat aktivasi kaskade adhesi sel di antaranya ICAM-1, VICAM-1, dan *E-selectin*. HDL juga mencegah *neoatherosclerosis* dengan melepaskan molekul LDL teroksidasi yang menempel di dinding arteri.^{14,39,40}

Molekul trigliserida dapat mempengaruhi risiko ISR dengan meningkatkan sifat atherogenitas LDL dan mengurangi fungsi HDL.⁴¹ Molekul trigliserida juga meningkatkan ekspresi molekul adhesi endotelial dan menstimulasi migrasi makrofag.¹⁴

2.4 Diabetes Melitus

2.4.1 Definisi

Diabetes melitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya. Hiperglikemia adalah suatu kondisi medik berupa peningkatan kadar glukosa darah melebihi batas normal.⁹

2.4.2 Klasifikasi

Dua kategori diabetes melitus yaitu DM tipe 1 dan tipe 2. Tipe 1 disebut juga *insulin-dependent* atau *juvenile/childhood-onset*, ditandai dengan defisiensi produksi insulin absolut akibat destruksi sel beta pankreas. Tipe 2 disebut juga *non-insulin-dependent* atau *adult-onset* disebabkan resistensi insulin oleh sel tubuh atau defisiensi insulin relatif.⁹

2.4.3 Epidemiologi

Hasil Riskesdas 2013 menunjukkan prevalensi DM yang didapat dari wawancara sebesar 1,5% dan DM terdiagnosis dokter atau gejala sebesar 2,1%. Prevalensi DM lebih tinggi pada masyarakat dengan tingkat pendidikan tinggi dan dengan kuintil indeks kepemilikan tinggi. Prevalensi pada perempuan lebih tinggi dari laki-laki. Prevalensi di daerah perkotaan lebih tinggi dari pedesaan.⁷

2.4.4 Diagnosis

Diagnosis DM ditegakkan atas dasar pemeriksaan glukosa darah secara enzimatik dengan bahan plasma darah vena. Monitoring terapi dapat dilakukan dengan pemeriksaan glukosa darah kapiler dengan glukometer. Diagnosis tidak bisa ditegakkan atas dasar adanya glukosuria.⁹

Berbagai gejala yang dapat dikeluhkan penderita DM atau curiga DM antara lain⁹:

- a. Keluhan klasik DM: poliuria, polidipsia, polifagia dan penurunan berat badan yang sebabnya tidak diketahui.
- b. Keluhan lain: lemas badan, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulva pada wanita.

Kriteria diagnosis DM berdasarkan pemeriksaan laboratorium adalah sebagai berikut⁹:

- Glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dl. Puasa adalah kondisi tanpa asupan kalori minimal 8 jam.
- Glukosa plasma ≥ 200 mg/dl 2 jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram
- Glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dl dengan keluhan klasik
- Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan metode terstandarisasi oleh *National Glycohaemoglobin Standardization Program* (NGSP).

2.4.5 Diabetes Melitus dan ISR

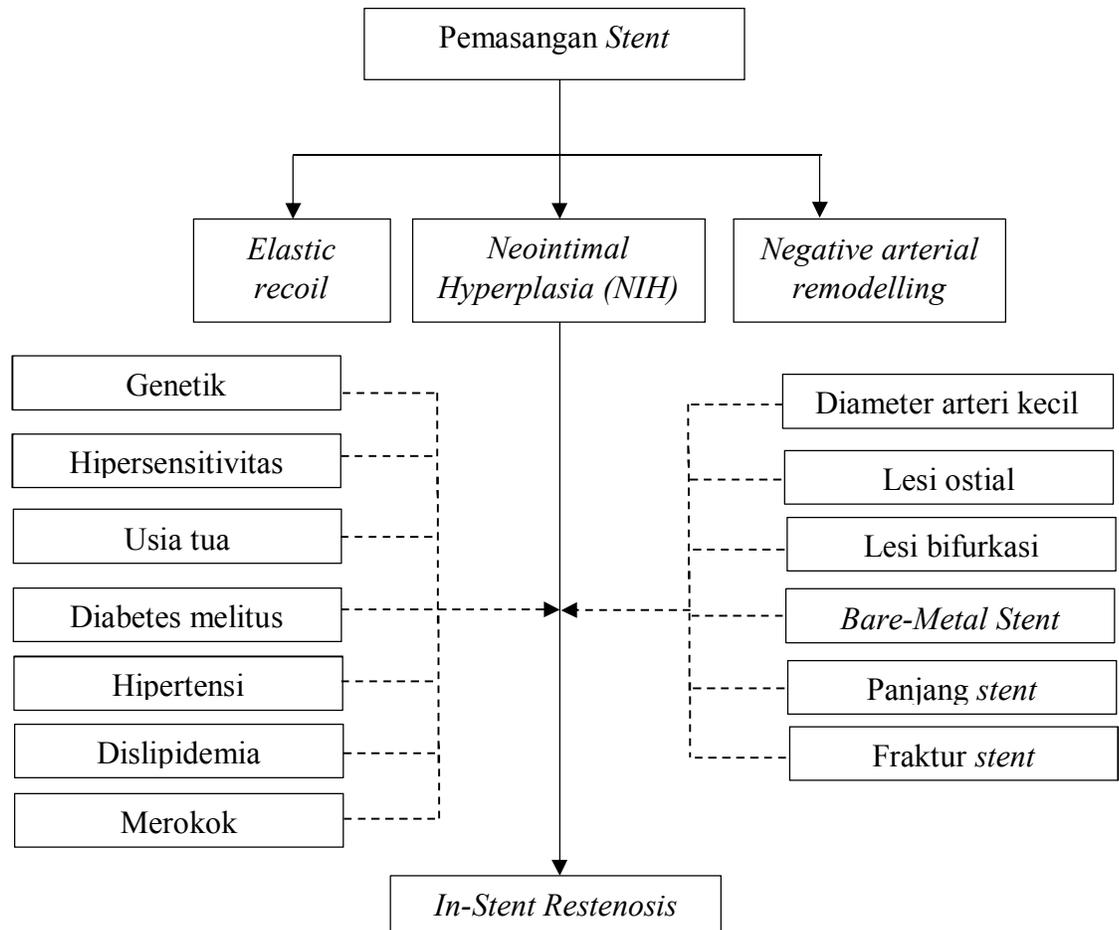
Pasien DM mengalami disfungsi endotel yang mengganggu proses regenerasi setelah kerusakan endotel akibat pemasangan *stent*. Disfungsi endotel yang terjadi berupa peningkatan thrombosis, vasokonstriksi dan pertumbuhan sel otot halus sehingga berkontribusi terhadap pembentukan ISR. Pasien DM mengalami peningkatan produksi *endothelin-1* yang merupakan vasokonstriktor alami dan penurunan produksi *prostacyclin* yang merupakan vasodilator, penghambat agregasi platelet dan adhesi endothelium. *Endothelium-derived relaxing factor* (EDRF) merupakan zat yang diproduksi endothelium untuk meningkatkan relaksasi otot halus. Diabetes dapat mengganggu kinerja EDRF ini dengan glikosilasi produk akhirnya atau peningkatan radikal bebas yang menghambat produksi EDRF.^{1,25}

Perubahan mekanisme homeostatis pada pasien DM dapat menyebabkan hipersensitivitas platelet di area *stent* yang meningkatkan respon inflamasi, menurunkan efektivitas sistem trombolitik dan meningkatkan kadar faktor pembekuan. Keadaan ini mempermudah agregasi platelet dan pembentukan thrombus.^{1,25}

Diabetes juga dapat meningkatkan restenosis dengan suatu mekanisme unik yaitu peningkatan produksi *growth factor* (GF) lokal sehingga meningkatkan pembentukan sel otot halus dan matriks ekstraseluler. Beberapa *growth factor* yang meningkat pada DM antara lain *Platelet-Derived Growth*

Factor (PDGF), Insulin-Like Growth Factor-1, Transforming Growth Factor-Beta, Basic Fibroblast Growth Factor, dan masih banyak lainnya.^{1,25}

2.5 Kerangka Teori



Gambar 3: Kerangka Teori

2.6 Kerangka Konsep



Gambar 4: Kerangka Konsep

2.7 Hipotesis

2.7.1 Hipotesis Mayor

Adanya hubungan dislipidemia dan DM dengan kejadian ISR pada pasien DES.

2.7.2 Hipotesis Minor

- Adanya hubungan kadar kolestrol total tinggi dengan kejadian ISR pada pasien DES di RSUP Dr. Kariadi.
- Adanya hubungan kadar kolestrol HDL rendah dengan kejadian ISR pada pasien DES di RSUP Dr. Kariadi.
- Adanya hubungan kadar kolestrol LDL tinggi dengan kejadian ISR pada pasien DES di RSUP Dr. Kariadi.
- Adanya hubungan kadar trigliserida tinggi dengan kejadian ISR pada pasien DES di RSUP Dr. Kariadi.
- Adanya hubungan diabetes melitus dengan kejadian ISR pada pasien DES di RSUP Dr. Kariadi.