



BAB II
TINJAUAN PUSTAKA



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

2.1.1 Definisi Diabetes Melitus

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 (Saputri, R.D., 2020). Kasus diabetes melitus terus meningkat setiap tahun dan diabetes melitus disebut sebagai “*silent killer*” karena dapat menyebabkan kerusakan vaskular bahkan sebelum penyakit ini terdeteksi (Septiana *et al.*, 2015).

Diabetes melitus dapat menimbulkan komplikasi di berbagai organ (Aini *et al.*, 2020). Risiko komplikasi diabetes dapat diturunkan dan dikontrol dengan cara mengendalikan kadar gula darah atau kontrol glikemik. Pengukuran hemoglobin terglikasi (HbA_{1C}) merupakan kontrol glikemik terbaik untuk mengetahui gambaran kadar glukosa darah untuk dua sampai tiga bulan terakhir. Pasien yang memiliki kontrol glikemik buruk atau kadar HbA_{1C} >7% akan berisiko 2 kali lebih tinggi untuk mengalami komplikasi. Pemeriksaan kadar HbA_{1C} sangat penting dilakukan untuk membantu menegakkan diagnosis, kontrol glikemik, dan prognosis dari penyakit diabetes melitus. Menurut *The United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), penurunan 1% dari HbA_{1C} dapat menurunkan risiko kardiovaskular perifer sebesar 43%, komplikasi 35%, kematian 21%, dan infark miokard sebanyak 14% (Stratton *et al.*, 2000).

2.1.2 Epidemiologi Diabetes Melitus

International Diabetes Federation (IDF) tahun 2017 menyatakan Indonesia berada di urutan ke 6 negara penderita diabetes melitus terbanyak yaitu sekitar 10,3 juta penderita (Kemenkes RI, 2018). Pada tahun 2018, Indonesia mengalami peningkatan prevalensi diabetes melitus dibandingkan dengan data Riskesdas tahun 2013, dari sebelumnya di angka 1,5% sekarang mencapai 2% (Mongkau L., 2023).

2.1.3 Klasifikasi Diabetes Melitus

Diabetes dibedakan menjadi empat tipe. Diabetes melitus tipe 1 adalah gangguan metabolisme berupa berkurang atau tidak ada sama sekali produksi insulin yang disebabkan oleh kerusakan sel- β pankreas karena proses autoimun atau idiopatik (Adelita *et al.*, 2017). Diabetes melitus tipe 2 adalah kondisi ketika sel tubuh menjadi kurang responsif terhadap upaya insulin untuk mendorong glukosa ke dalam sel atau disebut resistensi insulin (Kemenkes, 2024). Lalu ada diabetes gestasional dan diabetes melitus penyebab lain misalnya sindrom diabetes monogenik seperti diabetes neonatal, penyakit pankreas eksokrin seperti fibrosis kistik dan pankreatitis, dan diabetes yang diinduksi oleh obat seperti penggunaan glukokortikoid, dalam pengobatan HIV, atau setelah transplantasi organ. (ElSayed *et al.*, 2023).

2.1.4 Faktor Risiko Diabetes Melitus

Faktor risiko terjadinya gagal jantung pada diabetes melitus tipe 1 dan tipe 2 meliputi durasi diabetes, kontrol glikemik yang buruk, hipertensi yang tidak terkontrol, hiperlipidemia, *body mass index* yang lebih tinggi, mikroalbuminuria, disfungsi ginjal, penyakit jantung iskemik, dan penyakit arteri perifer (Siam *et al.* (2024).

2.1.5 Komplikasi Diabetes Melitus

Tingginya kadar glukosa dalam darah pada pasien diabetes dapat menyebabkan berbagai komplikasi di berbagai organ tubuh. Komplikasi diabetes melitus dibedakan menjadi komplikasi mikrovaskular seperti neuropati dan nefropati, serta komplikasi makrovaskular seperti stroke, gagal jantung, dan serangan jantung. Kardiovaskular menjadi salah satu komplikasi yang paling sering terjadi pada penyandang diabetes (Aini *et al.*, 2020). Gagal jantung berada di urutan kedua yang paling sering terjadi pada komplikasi diabetes dengan angka kejadian 19-26% (Canto *et al.*, 2019).

2.1.6 Mekanisme Hiperglikemia Menjadi Gagal Jantung

Peradangan kronis sistemik menjadi salah satu proses patofisiologis pada pasien diabetes melitus, juga berperan dalam perkembangan komplikasi vascular (Palomer *et al.*, 2018). Peradangan kronis sistemik yang disebabkan oleh hiperglikemia, hiperlipidemia, serta resistensi insulin, turut berkontribusi terhadap terjadinya gagal jantung pada pasien diabetes (Kaur, N. *et al.*, 2021).

Hiperglikemia persisten menginduksi terjadinya stres oksidatif serta akumulasi *Advanced Glycation End Products* (AGEs) (Suryavanshi dan Kulkarni, 2017). Kondisi hiperglikemia yang berlangsung kronis menghambat oksidasi glukosa dan secara bersamaan meningkatkan metabolisme asam lemak pada miokardium penderita diabetes. Peningkatan oksidasi asam lemak tersebut berkontribusi terhadap peningkatan kadar lipoprotein, terutama *low-density lipoprotein* (LDL) teroksidasi (Bonilha, I. *et al.*, 2021)

Kekurangan insulin atau resistensi insulin menyebabkan perubahan pada metabolisme jantung, seperti peningkatan pemanfaatan asam lemak dan penurunan

oksidasi glukosa yang berkontribusi terhadap perkembangan lipotoksisitas miokardium (Rizza *et al.*, 2024).

Paparan ROS yang berkepanjangan menyebabkan aktivasi stres oksidan spesifik seperti NO yang berakibat pada apoptosis miosit dan *pathologic remodelling*. Mekanisme yang berkontribusi terhadap stres oksidatif pada gagal jantung (Hurst's, 2017). Berbagai biomarker inflamasi akan meningkat setelah terjadi kerusakan miokardial. Sitokin pro-inflamasi ini tidak hanya dihasilkan oleh sel imun, tetapi juga oleh sel endotel, sel otot polos vaskular, dan miokardium, terutama pada jaringan yang mengalami iskemia. (Frati *et al.*, 2017).

Hiperglikemia kronis mengakibatkan gangguan metabolisme pada sel endotel dan kerusakan organ. Kondisi hiperglikemia tidak hanya merusak sel endotel dengan meningkatkan ROS dan menghambat sintase NO (*nitride oxide*), tetapi juga meningkatkan permeabilitas lapisan sel endotel. Gangguan sinyal NO berkorelasi erat dengan kerusakan miokardium pada diabetes melitus yang ditandai dengan disregulasi produksi dan biavaibilitas NO (Viberti G., 1983).

Gangguan pada siklus Ca^{2+} dan peningkatan jaringan parut fibrotik pada jantung diabetes dapat memediasi disfungsi kontraktil dan aritmia sehingga berkontribusi pada gagal jantung dan kematian. Pada HFrEF, perubahan berat pada Na^+ dan Ca^{2+} sitosol memiliki dampak negatif pada penyerapan Ca^{2+} mitokondria yang dapat menghasilkan stres oksidatif dan defisit energi (Maack C. *et al.*, 2018).

2.2 Gagal Jantung

2.2.1 Definisi Gagal Jantung

Gagal jantung merupakan sindroma klinis yang disebabkan oleh abnormalitas struktur dan/atau fungsi kardiak disertai dengan adanya peningkatan kadar peptida natriuretik dan/atau bukti objektif adanya kongesti paru maupun sistemik (Bozkurt, B. *et al.*, 2021). Gagal jantung terjadi karena adanya gangguan pada dinding-dinding otot jantung sehingga berdampak pada kegagalan jantung untuk memompa dan mencukupi pasokan darah yang dibutuhkan oleh tubuh (Purbianto *et al.*, 2015).

2.2.2 Epidemiologi Gagal Jantung

Gagal jantung menjadi masalah kesehatan masyarakat yang utama pada beberapa negara maju dan negara berkembang seperti Indonesia (Feng, Zhang dan Zhang, 2024). Berdasarkan data *World Health Organization* (2022), penyakit kardiovaskular menjadi penyakit paling mematikan nomor 1 di dunia. Tercatat sebanyak 17,9 juta kematian setiap tahunnya disebabkan oleh penyakit kardiovaskular. Prevalensi kematian akibat penyakit ini mencapai 75% terjadi di negara – negara yang memiliki penghasilan rendah sampai menengah. Eropa menjadi benua dengan populasi pasien gagal jantung tertinggi diantara benua Amerika, Australia, Asia, dan Afrika (ESC, 2020).

Gagal jantung menjadi masalah kesehatan terbesar di Asia dengan prevalensi gagal jantung di Thailand (19%), Vietnam (15%), Filipina (9%), TaiwanA (2,2%), dan Malaysia (6,7%) dan Singapura (4,5%) (Saroinsong *et al.*, 2021). Asia Tenggara berada di urutan ketiga setelah Afrika dan India bedasarkan angka kematian tertinggi (Rampengan, 2018).

Prevalensi gagal jantung di negara – negara Asia umumnya hampir serupa dengan Eropa yaitu berkisar antara 1-3%, namun prevalensi di Indonesia dilaporkan mencapai >5% (Reyes *et al.*, 2016). Data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 menyatakan bahwa Indonesia berada di peringkat ke tiga dengan tingkat kematian akibat penyakit kardiovaskular tertinggi setelah negara Laos dan Filipina. Di Indonesia penyakit gagal jantung semakin bertambah tiap tahunnya, dengan perkiraan sekitar 2.784.064 orang. Hal ini meningkat dibandingkan dengan data pada tahun 2013 sebesar 0,13% (Riskesdas, 2018). Di Indonesia kasus terbanyak pasien gagal jantung dapat ditemukan di Provinsi Jawa Barat mencapai 186.809 orang, sedangkan Provinsi Kalimantan Utara menjadi provinsi paling sedikit kasus gagal jantung yaitu sebanyak 2.733 orang (Febby *et al.*, 2023).

Penelitian Canto tahun 2019 menunjukkan bahwa prevalensi gagal jantung pada diabetes melitus berkisar antara 19–26%. Pasien diabetes dengan gagal jantung baik akut maupun kronis memiliki prevalensi 4 kali lebih tinggi dibandingkan populasi umum (Rosano *et al.*, 2017).

2.2.3 Klasifikasi Gagal Jantung

Klasifikasi gagal jantung dibedakan menjadi dua, yaitu berdasarkan fraksi ejeksi ventrikel kiri (FEVKI) dan berdasarkan kapasitas fungsional menggunakan klasifikasi NYHA (*New York Heart Association*). Berikut tabel klasifikasi gagal jantung berdasarkan fraksi ejeksi ventrikel kiri.

Tabel 2. 1 Klasifikasi gagal jantung berdasarkan FEVKi
(Erlanda, W. *et al.*, 2019)

Tipe Gagal Jantung	Kriteria
HFrEF (<i>Heart failure with reduced ejection fraction</i>) Gagal jantung dengan fraksi ejeksi menurun	FEVKi < 40%

Tipe Gagal Jantung	Kriteria
HFmrEF (<i>Heart failure with midrange ejection fraction</i>) Gagal jantung dengan fraksi ejeksi rentang tengah	FEVKi \geq 40 – 49%
HFpEF (<i>Heart failure with preserved ejection fraction</i>) Gagal jantung dengan fraksi ejeksi terpelihara	FEVKi \geq 50%

Berikut klasifikasi gagal jantung dengan menggunakan klasifikasi *New York Heart Association* (NYHA).

Tabel 2. 2 Klasifikasi gagal jantung berdasarkan kapasitas fungsional (PERKI, 2023)

Kelas	Kriteria
Kelas I	Tidak ada batasan aktivitas fisik. Aktivitas fisik sehari-hari tidak menyebabkan sesak nafas, kelelahan, atau berdebar.
Kelas II	Terdapat sedikit batasan aktivitas fisik. Nyaman saat istirahat, namun aktivitas fisik sehari-hari menyebabkan sesak nafas, kelelahan, atau berdebar.
Kelas III	Terdapat batasan fisik yang bermakna. Nyaman saat istirahat, namun aktivitas fisik ringan yang kurang dari aktivitas fisik sehari-hari menyebabkan sesak nafas, kelelahan, atau berdebar.
Kelas IV	Tidak dapat melakukan aktivitas fisik tanpa keluhan. Terdapat gejala saat istirahat. Keluhan meningkat jika melakukan aktivitas fisik.

2.2.4 Manifestasi Klinis Gagal Jantung

Manifestasi klinis gagal jantung pada umumnya mencerminkan gejala pada jantung kiri yang kemudian diikuti oleh disfungsi jantung kanan. Gejala ini muncul sebagai respons terhadap peningkatan kebutuhan oksigen dalam tubuh menyebabkan berbagai tanda dan keluhan khas pada pasien.

Tabel 2. 3 Manifestasi klinis gagal jantung (PERKI, 2023)

Gejala	Tanda
Tipikal	Spesifik
1. Sesak napas	1. Peningkatan tekanan vena jugularis
2. Ortopneu	2. Refluks hepatojugular
3. <i>Paroxysmal Nocturnal Dyspnoe</i>	3. Suara jantung S3 (irama gallop)

Gejala	Tanda
4. Penurunan toleransi aktivitas	4. Apeks jantung bergeser ke lateral
5. Mudah lelah	
6. Bengkak pada pergelangan kaki	5. Respirasi Cheyne Stoke pada gagal jantung lanjut
7. Bengkak pada bagian tubuh lain selain pergelangan kaki	
8. <i>Bendopnea</i>	
Kurang Tipikal	Kurang Spesifik
1. Batuk di malam hari/ dini hari	1. Edema perifer
2. Mengi	2. Krepitasi pulmonal
3. Kembung	3. Pertambahan berat badan (>2kg/minggu)
4. Berkurangnya nafsu makan	4. Penurunan berat badan (pada gagal jantung lanjut)
5. Perasaan bungkung (terutama pasien lanjut)	5. Kaheksia
6. Depresi	6. Murmur jantung
7. Berdebar	7. Efusi pleura
8. Pusing	8. Takikardia
9. Pingsan	9. Nadi ireguler
	10. <i>Takipnoe</i>

2.2.5 Gagal Jantung pada Diabetes Melitus

Saat ini penelitian antara hubungan gagal jantung dan diabetes melitus sudah sering dilakukan (Hou *et al.*, 2024), (Echouffo, J. *et al.*, 2022), (Kong, MG. *et al.*, 2020), (Rosano *et al.*, 2017), (Komanduri, S. *et al.*, 2017). Penelitian yang dilakukan Hou *et al* (2024) dan Echouffo *et al* (2022), menyatakan insidensi gagal jantung pada diabetes melitus tidak terkontrol lebih tinggi dibandingkan dengan dengan diabetes melitus terkontrol. Penelitian (Kong *et al.*, 2020), menunjukkan gagal jantung pada diabetes melitus terkontrol (HbA₁C <7%) memiliki mortalitas lebih rendah (36,8%) dibandingkan dengan diabetes melitus tidak terkontrol (48%).

Namun, terdapat beberapa penelitian yang menunjukkan hasil yang berbeda terkait gagal jantung dengan diabetes melitus. Penelitian Shen dan Greenberg (2021), menganalisis sebanyak 37.229 pasien diabetes melitus bahwa kontrol glikemik tidak menunjukkan hasil yang signifikan untuk mengurangi kejadian

gagal jantung. Hal ini juga didukung oleh penelitian Permatasari *et al.* (2022), menyebutkan pada 68 sampel gagal jantung didapatkan hasil bahwa diabetes melitus tidak memiliki hubungan dengan kejadian gagal jantung.

