

**PERBANDINGAN KONTROL KADAR GLUKOSA pada PASIEN PJK-DM
dan PJK-nonDM akibat PENGGUNAAN STATIN (Penelitian Dilakukan
Di Poli Jantung RSI Universitas Islam Kota Malang)**

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi**



OLEH:

**Dwi Fathiriyah Zikrina Ambar
145070507111009**

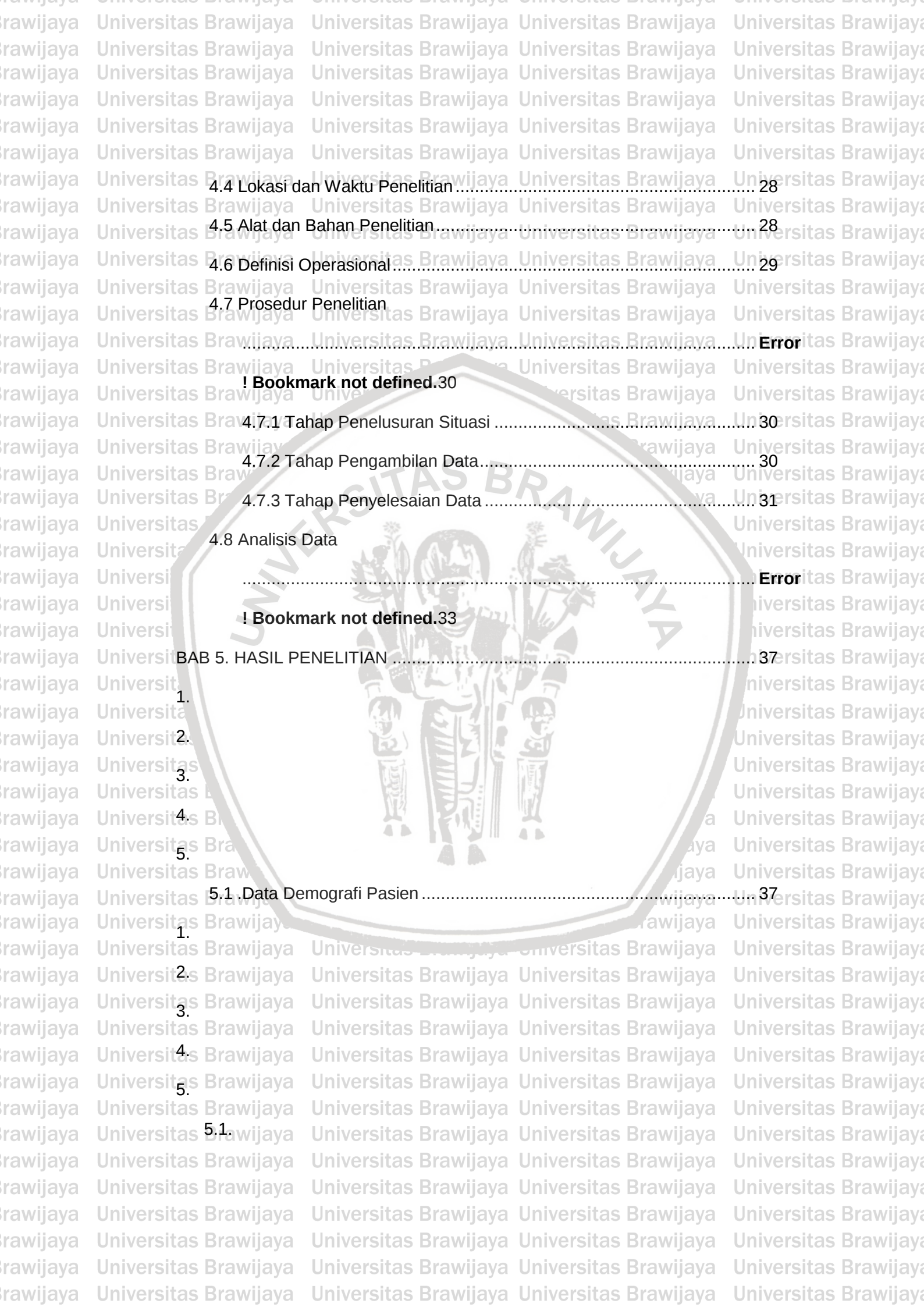
**PROGRAM STUDI S1 FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG**

2018

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PERSETUJUAN.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN.....	iv
KATA PENGANTAR.....	v
ABSTRAK.....	viii
ABSTRACT.....	xi
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR GRAFIK.....	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
DAFTAR SINGKATAN.....	xvii
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Manfaat Akademis.....	4
1.4.2 Manfaat Praktisi.....	5
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Definisi.....	6
2.1.1 Penyakit Jantung Koroner.....	6
2.1.2 Kejadian baru DM tipe 2 (<i>New Onset Diabetes</i>).....	6

2.2 Faktor Risiko Penyakit Jantung Koroner	7
2.3 Patofisiologi	8
2.3.1 Penyakit Jantung Koroner (PJK)	8
2.3.2 Diabetes Mellitus	12
2.4 Manajemen Terapi	14
2.5 Terapi Farmakologi	14
2.5.1 Golongan Penghambat- β atau Penyekat Beta-Adrenergik	14
2.5.2 Nitrat	14
2.5.3 Kalsium Antagonis (CCB)	15
2.5.4 Ranolazi	16
2.5.5 Statin	16
2.6 Mekanisme Satin	17
BAB III. KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN	22
3.1 Kerangka Konsep Penelitian	22
3.2 Hipotesis Penelitian	24
BAB IV. METODE PENELITIAN	25
4.1 Rancangan Penelitian	25
4.2 Populasi dan Sampel Penelitian	25
4.2.1 Populasi	25
4.2.2 Sampel	26
4.2.2.1 Cara Sampling	26
4.2.2.2 Inklusi	26
4.2.2.3 Kriteria Eksklusi	26
4.2.2.4 Besar Sampel	27
4.3 Variabel Penelitian	28



4.4 Lokasi dan Waktu Penelitian	28
---------------------------------------	----

4.5 Alat dan Bahan Penelitian	28
-------------------------------------	----

4.6 Definisi Operasional	29
--------------------------------	----

4.7 Prosedur Penelitian	
-------------------------------	--

Error

! Bookmark not defined.30

4.7.1 Tahap Penelusuran Situasi	30
---------------------------------------	----

4.7.2 Tahap Pengambilan Data	30
------------------------------------	----

4.7.3 Tahap Penyelesaian Data	31
-------------------------------------	----

4.8 Analisis Data	
-------------------------	--

Error

! Bookmark not defined.33

BAB 5. HASIL PENELITIAN	37
-------------------------------	----

1.

2.

3.

4.

5.

5.1 Data Demografi Pasien	37
---------------------------------	----

1.

2.

3.

4.

5.

5.1.

5.1.1 Usia	37
5.1.2 Lama Penggunaan.....	38
5.2 Pengujian Statistik.....	42
5.2.1. Uji Normalitas Data.....	42
5.2.2. Uji Hipotesis.....	44
BAB 6. PEMBAHASAN HASIL.....	50
6.1 Perbandingan Kadar Glukosa Darah Pasien PJK-DM dan PJK-nonDM	50
6.2 Risiko Terjadinya Kejadian Baru DM Tipe 2 akibat Penggunaan Statin	52
6.3 Faktor Lain Peningkatan Kadar Glukosa Darah	54
6.4 Kekurangan dalam Penelitian	58
BAB 7. PENUTUP	61
7.1 Kesimpulan	61
7.2 Saran	62
DAFTAR PUSTAKA.....	63
LAMPIRAN	68

HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

**PERBANDINGAN KADAR GLUKOSA pada PASIEN PJK-DM dan PJK-nonDM
akibat PENGGUNAAN STATIN (Penelitian Dilakukan Di Poli Jantung RSI
Universitas Islam Kota Malang)**

Oleh:

Dwi Fathiriyah Zikrina Ambar

NIM: 145070507111008

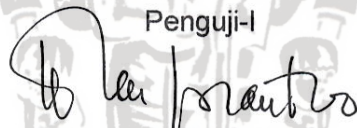
Telah diuji pada

Hari : Senin

Tanggal : 30 Juli 2018

dan dinyatakan lulus oleh:

Penguji-I



Dr. Dra. Sri Winarsih, Msi., Apt

NIP. 195408231981032001

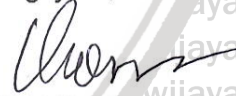
Penguji – II/ Pembimbing-I,



Ema Pristi Y., S.Farm, M.Farm.Klin., Apt.

NIK. 2012058602282001

Penguji – III/ Pembimbing-II



dr. Cholid Tri Tjahjono, M.Kes, Sp.JP,

NIP. 196207241989031002

Mengetahui,

Ketua Program Studi Farmasi,



Dr. Dra. Sri Winarsih, Msi., Apt

NIP. 195408231981032001

ABSTRAK

Ambar, Dwi, Fathiriyah Zikrina. 2018. *Perbandingan Kadar Glukosa Darah pada Pasien PJK-DM dan PJK-nonDM akibat Penggunaan Statin (Penelitian Dilakukan Di Poli Jantung RSI Universitas Islam Kota Malang*. Tugas Akhir, Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) Ema Pristi Yunita, S.Farm, M.Farm.Klin., Apt (2) dr. Cholid Tri Tjahjono, M.Kes, Sp,JP.

Penyakit jantung koroner (PJK) merupakan keadaan terjadinya penimbunan plak aterosklerosis pada pembuluh darah koroner. Simvastatin digunakan karena efek pleiotropik untuk menstabilkan plak aterosklerosis. Beberapa penelitian menyebutkan statin dapat mempengaruhi kadar glukosa darah pada pasien PJK sebagai tanda terjadinya kejadian baru diabetes (*New Onset Diabetes*). Penelitian ini dilakukan untuk membuktikan adanya perbedaan kadar glukosa darah pada pasien PJK-DM dan pasien PJK-nonDM yang mendapatkan simvastatin minimal 1 tahun di Poli Spesialis Jantung Rumah Sakit UNISMA Malang. Teknik pengambilan sampel adalah *simple random sampling* yang dipilih secara acak dari data pasien yang telah memenuhi kriteria inklusi. Penelitian melibatkan 44 pasien yang dibagi kedalam 2 kelompok yaitu PJK-DM dan PJK-nonDM. Pemeriksaan kadar glukosa darah (GDP dan GD2JPP) dilakukan tiap bulan sebanyak 3 kali. Data dianalisis secara statistik menggunakan aplikasi SPSS untuk uji normalitas dan uji hipotesis komparatif *Mann Whitney*, *Friedman*, dan *Repeated Anova*. Hasil dari uji hipotesis didapatkan bahwa adanya perbedaan yang bermakna pada kadar glukosa darah (GDP dan GD2JPP) antara pasien PJK-DM dengan pasien PJK-nonDM. Didapatkan juga bahwa perbedaan kadar GDP dan GD2JPP pada pasien PJK-DM setiap bulannya lebih tidak terkontrol dibandingkan dengan PJK-nonDM. Meskipun demikian kadar glukosa darah pada pasien PJK-nonDM belum mempresentasikan adanya diabetes kejadian baru (*New Onset Diabetes*). Faktor lain yang dapat mempengaruhi kadar glukosa darah antara lain usia, genetik, sifat statin, dan penggunaan obat antidiabetes. Kekurangan dalam penelitian seperti waktu penelitian, kepatuhan pasien, makanan, dan lama waktu puasa juga dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan kadar glukosa darah.

Kata Kunci: penyakit jantung koroner, *New Onset Diabetes*, statin, kadar glukosa darah, efek pleiotropik

ABSTRACT

Ambar, Dwi, Fathiriyah Zikrina. 2018. *Comparison of Glucose Control of Patient CHD-DM and CHD-nonDM due to Statin Use (Study was Conducted at The Heart Poly Hospital of The Islamic University of Malang)*. Tugas Akhir, Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) Ema Pristi Yunita, S.Farm, M.Farm.Klin., Apt (2) dr. Cholid Tri Tjahjono, M.Kes, Sp,JP.

Coronary heart disease (CHD) is a condition of accumulation of atherosclerosis plaque in coronary arteries. Simvastatin is used as a pleiotropic effect to stabilize atherosclerotic plaque. Some research said statins can affect blood glucose levels in CHD patients as the new occurrence of diabetes (New Onset Diabetes). This research was conducted to prove the differences in blood glucose between levels in patients with CHD-DM and CHD non-DM patients who received simvastatin for at least 1 year at the Poly Cardiology Specialist at Hospital UNISMA Malang. The sampling technique is a simple random sampling selected randomly from patient data that have met the inclusion criteria. The study involved 44 patients divided into 2 groups namely CHD-DM and CHD non-DM. Blood glucose (GDP and GD2JPP) tests were performed for 3 consecutive months. Data were analyzed statistically using SPSS application to test for normality and comparative hypothesis testing *Mann Whitney, Friedman, and Repeated Anova*. The results of hypothesis showed that there were significant differences in blood glucose levels (GDP and GD2JPP) between CHD-DM patients and CHD non-DM patients. It was also found that differences in GDP and GD2JPP levels in CHD-DM patients each month were more uncontrolled compared to CHD non-DM. Even though, blood glucose levels in CHD non-DM patients have not presented a new incidence of diabetes (New Onset Diabetes). Other factors that can affect blood glucose levels include age, genetics, statin properties, and use of antidiabetic drugs. Shortcomings in studies such as the timing of the study, patient compliance, food, and duration of fasting may also affect the results of blood glucose levels.

Keywords: Coronary heart disease (CHD), New Onset Diabetes, Statin, Blood glucose level, and pleiotropic effect.

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit jantung koroner (PJK) merupakan keadaan terjadinya penimbunan plak yang menyebabkan penyumbatan di pembuluh darah arteri koroner. Adanya sumbatan tersebut menyebabkan tubuh mengalami kekurangan oksigen akibat berkurangnya darah dari paru yang banyak mengangkut oksigen dan meningkatnya kebutuhan oksigen. Penyakit jantung koroner ini akan mengalami progresivitas ke penyakit kronis lain seperti sindrom koroner akut, gagal jantung dan stroke. Faktor risiko terjadinya penyakit jantung koroner yang paling sering adalah usia lanjut, gaya hidup dan penyakit penyerta lainnya. (Hunt *et al.*, 2009; Yancy *et al.*, 2013).

Berdasarkan data riset kesehatan dasar (Riskesdas) oleh Departemen Kesehatan RI, penderita jantung koroner di Indonesia tahun 2013 sebesar 0,5% atau diperkirakan sekitar 883.447 orang. Menurut WHO, penyakit jantung koroner merupakan penyebab angka kematian tertinggi di dunia. Hal tersebut dapat dipastikan bahwa penyakit jantung koroner ini merupakan penyakit yang perlu diwaspadai dan ditangani secara cepat untuk mencegah terjadinya progresivitas dari penyakit jantung yang dapat menyebabkan peningkatan risiko morbiditas pasien.

Penyebab utama terjadinya penyakit jantung koroner adalah arterosklerosis. Aterosklerosis adalah radang yang terjadi di pembuluh darah karena adanya penumpukan plak. Plak tersebut terjadi akibat penurunan permeabilitas dari dinding endotel pembuluh darah yang secara terus menerus

terpapar oleh derivat lipid LDL (*Low Density Lipoprotein*) (Hermawati dan Dewi, 2014). Salah satu tujuan dari pengobatan PJK adalah penurunan kadar LDL pada pasien dengan dyslipidemia dan atau penstabilan plak untuk mencegah progresivitas dari penyakit jantung koroner. Obat golongan statin merupakan obat yang sering digunakan untuk terapi pasien jantung koroner. Alasan penggunaan statin kepada pasien jantung koroner tersebut selain dapat menurunkan kolesterol, statin memiliki efek pleiotropik yang dimiliki dapat menstabilkan plak aterosklerosis (Dipiro, 2005). Beberapa penelitian menyebutkan efek pengobatan statin jangka panjang dapat menimbulkan efek samping seperti peningkatan enzim transaminase, miopati, kanker, serta metabolisme glukosa (Ohmura *et al.*, 2005; Sasaki *et al.*, 2006).

Enam studi meta-analisis pada tahun 2009 dengan total pasien 57.593, menunjukkan kejadian kejadian baru DM tipe 2 (*New Onset Diabetes*) 26% lebih tinggi pada pasien yang mendapat terapi statin dengan peningkatan kadar glukosa darah yang signifikan secara statistik pada pemantauan statin selama 2 tahun (Rajphatak *et al.*, 2009). Penelitian lain yang dilakukan pada tahun 2014, menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara penggunaan simvastatin dengan kenaikan kadar glukosa darah puasa (GDP) pada pasien penderita *diabetes mellitus* yang mendapat terapi selama 1 bulan (Farida dan Putri, 2016).

Beberapa mekanisme mencoba menjelaskan hubungan antara statin dan peningkatan kadar glukosa darah. Mekanisme tersebut antara lain terjadinya penurunan sekresi dan sensitivitas insulin akibat mekanisme statin dalam penghambatan HMG-CoA reduktase untuk menghambat pembentukan kolesterol. Tetapi sampai saat ini belum ada yang dapat memastikan mekanisme

apa yang paling besar menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah (Nakata *et al.*, 2006; Rocco, 2012).

Tingginya pasien jantung koroner di Indonesia yang mendapatkan terapi obat golongan statin khususnya simvastatin, risiko peningkatan kadar glukosa darah pada terapi obat golongan statin dan keterbatasan subyek dan metode penelitian pada beberapa studi sebelumnya maka perlu dilakukan lagi penelitian tentang perbandingan kadar glukosa darah pada penderita jantung koroner dengan DM dan non DM. Tujuan penelitian ini dapat dijadikan salah satu parameter pemantauan terapi obat statin untuk menstabilkan kadar glukosa darah pada pasien jantung koroner dengan DM dan mencegah terjadinya kejadian baru DM tipe 2 (*New Onset Diabetes*) pada pasien jantung koroner tanpa DM. Oleh karena itu, dilakukan penelitian tentang hal tersebut yang akan dilakukan di Poli Jantung Rumah Sakit Islam UNISMA Malang. RSI Universitas Islam Kota Malang dipilih dalam penelitian ini karena tergolong dalam rumah sakit tipe C dimana rumah sakit tipe ini sebagai rujukan faskes tingkat 2 yang cukup banyak memiliki pasien PJK yang menggunakan statin.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan sebelumnya dapat dirumuskan permasalahan yang akan diteliti yaitu sebagai berikut :

1. Apakah terdapat perbedaan kadar glukosa darah pada pasien PJK dengan DM dan pasien PJK tanpa DM yang mendapat terapi obat golongan statin?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Diketuinya pengaruh penggunaan obat golongan statin terhadap peningkatan kadar glukosa darah sebagai kontrol kadar glukosa

darah pada pasien jantung koroner dengan DM dan pada pasien jantung koroner tanpa DM sebagai penyebab terjadinya kejadian baru DM tipe 2 (*New Onset Diabetes*).

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademis

Secara akademis di harapkan penelitian ini dapat memberikan manfaat diantaranya :

1. Memenuhi tugas akhir sebagai syarat kelulusan S1 Farmasi.
2. Memberikan pemahaman dan pendalaman ilmu bagi peneliti tentang pengaruh penggunaan obat golongan statin terhadap peningkatan kadar glukosa darah sebagai kontrol kadar glukosa darah pada pasien jantung koroner dengan DM dan pada pasien jantung koroner sebagai penyebab terjadinya kejadian baru DM tipe 2 (*New Onset Diabetes*).
3. Memberikan gagasan penelitian kepada peneliti lain untuk mengembangkan penelitian tentang obat golongan statin yang dapat mempengaruhi kontrol kadar glukosa darah dan mencetuskan terjadinya kejadian baru DM tipe 2 (*New Onset Diabetes*) dengan peningkatan kadar glukosa darah.

1.4.2 Manfaat Praktisi

Secara praktisi di harapkan penelitian ini dapat memberikan manfaat diantaranya :

1. Memberikan informasi tentang pengaruh penggunaan obat golongan statin terhadap kontrol kadar glukosa darah pada

pasien jantung koroner dengan DM dan pasien jantung koroner tanpa DM sehingga dapat menjadi pertimbangan pada saat pengkajian resep. Selain itu menjadi tujuan dilakukannya pemantauan terhadap penggunaan obat golongan statin untuk mengoptimalkan efek terapi dan meminimalkan efek yang tidak diinginkan pada pengobatan pasien jantung koroner di Rumah Sakit UNISMA Malang.

2. Memberikan informasi kepada professional kesehatan tentang pengaruh penggunaan obat golongan statin terhadap kontrol kadar glukosa darah dengan dosis dan durasi terapi tertentu sehingga dapat meningkatkan pemantauan terhadap kadar glukosa darah pada pasien jantung koroner dengan atau tanpa DM dan dapat memberikan dasar acuan bagi klinisi sehingga dapat mengukur tingkat pelayanan prakteknya.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi

2.1.1 Penyakit Jantung Koroner

Penyakit jantung koroner menurut *American Heart Association* (AHA), didefinisikan sebagai adanya penumpukan plak di arteri jantung yang dapat menyebabkan serangan jantung. Penumpukan plak pada arteri koroner ini disebut dengan aterosklerosis (AHA, 2012).

Penyakit jantung koroner didefinisikan sebagai kekurangan oksigen karena menurunnya atau tidak adanya darah yang mengalir ke miokardium akibat penyempitan arteri koroner karena penyumbatan. Ini bisa terjadi sebagai sindrom koroner akut (ACS), yang meliputi angina tidak stabil dan elevasi segmen non-ST-segment (NSTEMI) atau ST-segment elevasi (STEMI) *Myocardial Infarction* (MI), angina exertional stabil, iskemia tanpa gejala, atau iskemia akibat vasospasme arteri koroner (varian atau angina Prinzmetal) (Dipiro, 2015).

2.1.2 Kejadian baru DM tipe 2 (*New Onset Diabetes*)

Diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit endokrin yang paling sering dijumpai. DM dikenal dengan adanya peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia) yang menahun (kronik). Hiperglikemia timbul karena defisiensi insulin atau karena adanya faktor-faktor yang melawan aksi insulin. Peninggian tersebut dapat disertai gejala, atau tidak ada gejala sama sekali. Keparahan gejala DM sebagian besar ditentukan oleh derajat defisiensi insulin. Komplikasi pada DM yang khas adalah adanya

risiko penyulit (komplikasi) kronik pada retina atau ginjal, kerusakan pada saraf perifer, kerentanan terhadap infeksi dan aterosklerosis yang relatif lebih dini dibandingkan dengan mereka yang tidak mengidap DM, terutama terlihat pada jantung (Penyakit Jantung Koroner), dan pembuluh darah otak (Stroke) (Bannet,2008).

American Diabetes Association (ADA) mengklasifikasikan diabetes mellitus menjadi dua yaitu, diabetes mellitus tipe 1 dan tipe 2. Diabetes tipe 1 disebabkan karena destruksi sel beta pankreas yang bertugas menghasilkan insulin. Tipe ini menjurus pada defisiensi insulin absolut. Proses destruksi ini dapat terjadi karena proses imunologik maupun idiopatik. Namun pada diabetes tipe dua lebih pada predominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif sampai yang predominan gangguan sekresi insulin bersama resistensi insulin. Salah satu faktor terjadinya diabetes mellitus tipe dua ini adalah penggunaan obat. Obat yang dapat menyebabkan resistensi insulin ataupun gangguan sekresi insulin dapat mengakibatkan yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa dalam darah atau hiperglikemia yang dapat mempengaruhi metabolisme karbohidrat, protein serta lemak. Diabetes yang terjadi akibat penggunaan obat tersebut dikenal dengan kejadian baru DM tipe 2 (*New Onset Diabetes*).

2.2 Faktor Resiko Penyakit Jantung Koroner

Faktor-faktor resiko untuk terjadinya keadaan ini adalah merokok, tekanan darah tinggi, hiperkolesterolemia, kegemukan, diabetes mellitus dan riwayat keluarga dengan penyakit jantung koroner. Berdasarkan beberapa studi menunjukkan bahwa pria mempunyai resiko lebih tinggi dari pada wanita. Selain

itu semakin bertambahnya usia maka resiko terkena penyakit jantung koroner juga semakin meningkat.

2.3 Patofisiologi

2.3.1 Penyakit Jantung Koroner (PJK)

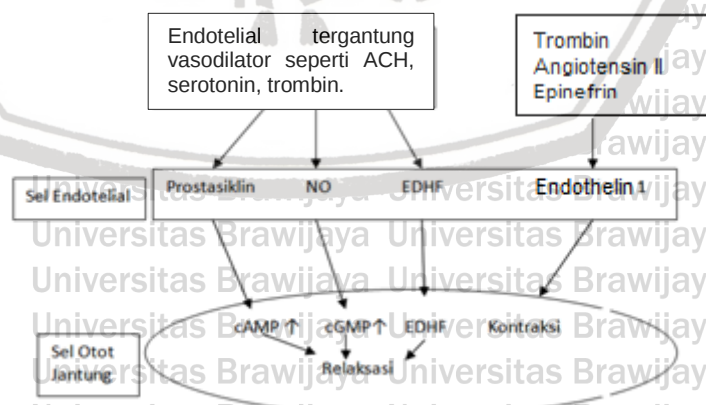
Pasien jantung koroner akan sering mengalami rasa sakit pada dada sebelah kiri. Rasa sakit yang dirasakan disebabkan oleh berkurangnya suplai oksigen akibat terganggunya aliran darah pembuluh darah koroner karena adanya iskhemi miokard. Iskhemi miokard ini dapat disebabkan oleh beberapa faktor, antara lain penyempitan pembuluh darah koroner akibat aterosklerosis, spasme pembuluh darah koroner, stenosis aorta dan kebutuhan metabolik yang bertambah. Aterosklerosis yang terjadi merupakan abnormalitas progresif lambat dan multifaktorial yang ditandai dengan adanya penumpukan lemak di dinding intima pembuluh darah (Harvey and Ramji, 2005). Proses aterosklerosis ini terjadi melalui 4 tahap, yaitu kerusakan endotel, migrasi kolesterol LDL (low-density lipoprotein) ke dalam tunika intima, respons inflamatorik, dan pembentukan kapsul fibrosis (Rosen dan Gelfand, 2009). Endotel yang mengalami disfungsi ditandai dengan berkurangnya bioavailabilitas nitrit oksida dan produksi endothelin-1 yang berlebihan, yang mengganggu fungsi hemostasis vaskuler. Selain itu peningkatan ekspresi molekul adhesive (misalnya P-selektin, molekul adhesive antarsel, dan molekul adhesif sel pembuluh darah, seperti *Vascular Cell Adhesion Molecules-1* [VCAM-1] dan peningkatan trombogenesis darah melalui sekresi beberapa substansi aktif lokal juga terjadi (Lily, 2011).

Kerusakan endotel inilah yang memicu teraktivasi sel-sel inflamatorik, terutama monosit mengalami migrasi menuju ke lapisan subendotel dengan cara berikatan dengan molekul adhesif endotel. Sel inflamatorik tersebut mengalami differensiasi menjadi makrofag dan mencerna LDL teroksidasi yang juga berpenetrasi ke dinding arteri. LDL yang teroksidasi ini juga umpan balik dan menyebabkan lebih banyak migrasi LDL menuju tunika intima secara terus menerus. Makrofag yang teraktivasi ini akan melepaskan zat-zat kemoatraktan dan sitokin (misalnya protein kemoatraktan monosit-1, faktor nekrosis tumor α , IL-1, IL-6, CD40, dan protein c-reaktif) yang membuat proses ini semakin aktif dengan merekrut lebih banyak makrofag, sel T, dan sel otot polos pembuluh darah. Semakin banyaknya aktivasi dari proses pencernaan LDL teroksidasi oleh makrofag ini akan membentuk foam sel dan selanjutnya membentuk lapisan lemak. Komponen lapisan lemak dan sel otot polos pada pembuluh darah akan bermigrasi dari tunika media menuju tunika intima dan membentuk kapsul fibrosis yang berfungsi menstabilkan plak dengan cara membungkus inti lipid dari aliran pembuluh darah (Abrams, 2005; Lily, 2011). Sel otot polos tersebut membentuk kapsul fibrous dengan mensintesis kolagen oleh matriks ekstraseluler yang dihasilkan sedangkan matriks metalloproteinase (MMPs) yang dihasilkan juga oleh makrofag akan mendegradasi kolagen dengan mencerna matriks ekstraseluler yang diproduksi oleh sel otot polos sehingga kapsul fibrous ini akan mengalami disrupsi. Kapsul fibrous yang mengalami disrupsi akan diperparah dengan kondisi apoptosis dari sel otot pembuluh darah sehingga mengalami penipisan. Jika kapsul

fibrosis menipis, ruptur plak mudah terjadi dan menyebabkan paparan aliran darah terhadap zat-zat trombogenik pada plak dengan adanya proses proinflamatori (Abrams, 2005).

Sebaliknya ada proses antiinflamatori yang membatasi pertumbuhan plak dan mendukung stabilitas plak. Sitokin seperti IL-4 dan TGF- β bekerja mengurangi proses inflamasi yang terjadi pada plak. Hal ini terjadi secara seimbang seperti pada proses penyembuhan luka.

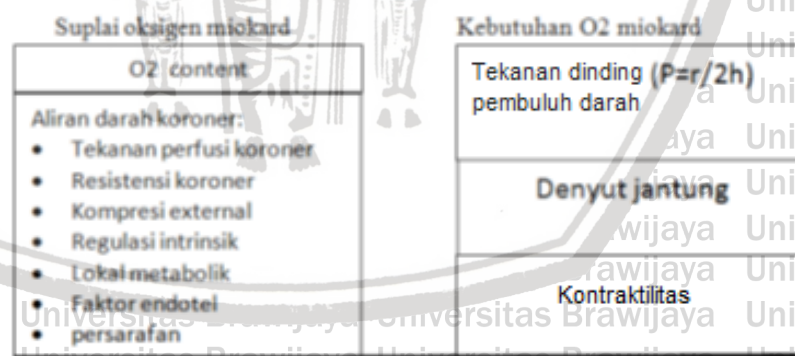
Keseimbangan ini bisa bergeser ke arah pertumbuhan plak, maka plak semakin besar menutupi lumen pembuluh darah dan menjadi rentan mengalami ruptur. Setelah terjadi ruptur plak maupun erosi endotel, matriks subendotelial akan terpapar darah yang ada di sirkulasi. Hal ini menyebabkan adhesi trombosit yang diikuti aktivasi dan agregasi trombosit, selanjutnya membentuk thrombus (Lily, 2011, Antman, 2008). Selain trombosit, pembentukan trombus juga melibatkan sistem koagulasi plasma. Sistem koagulasi plasma merupakan jalur hemostasis sekunder. Kaskade koagulasi ini diaktifkan bersamaan dengan sistem hemostasis primer yang dimediasi trombosit (Antman, 2008).



Gambar 2.1 Substansi Vasoaktif Endotel dan Regulasinya (Lily, 2011)

Lesi aterosklerosis yang menutupi pembuluh darah koroner (R1) dapat meningkatkan resistensi. Intramiokardial arteri dan arteriola (R2) akan mengalami vasodilasi untuk menjaga aliran darah koroner. Derajat penyumbatan yang lebih besar menyebabkan respon menjadi tidak tercukupi dan cadangan aliran koroner oleh vasodilasi R2 yang tidak cukup untuk memenuhi kebutuhan oksigen. Konsekuensinya peningkatan suplai oksigen menjadi sangat penting dalam terjadinya iskemia (Dipiro,2015).

Diameter dan panjang lesi yang menghalangi mempengaruhi penurunan tekanan pada daerah stenosis yang juga akan mempengaruhi aliran darah koroner. Lesi yang menyebabkan penyumbatan 50% sampai 70% dapat mengurangi aliran darah dan kontraktilitas. Hilangnya kontraktilitas ventrikel regional dapat menyebabkan beban miokard, gagal jantung (HF), kebutuhan oksigen menurun, dan deplesi cadangan aliran darah (Dipiro,2015).



Gambar 2.2 Hal yang Mempengaruhi Suplai dan Kebutuhan Oksigen Miokard (Lily,2011)

Substansi vasodilator juga tidak dapat bekerja karena endothelial yang rusak sehingga substansi vasokonstriktor lebih dominan dan dapat memperparah penyempitan pembuluh darah. Pada pasien hiperkholesterolemia, DM, perokok, hipertensi, telah terjadi disfungsi endothelial lebih dahulu sebelum terbentuk atherosclerosis. (AHA,2007).

2.3.2 Diabetes Mellitus

Terdapat 2 masalah utama yang berhubungan dengan insulin, yaitu resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin. Peningkatan insulin yang disekresikan yang dilakukan merupakan respon untuk mengatasi resistensi insulin dan mencegah terbentuknya glukosa dalam darah. Namun, jika sel-sel tidak mampu mengimbangi peningkatan kebutuhan akan insulin maka kadar glukosa akan meningkat dan terjadi diabetes tipe 2. Kadar glukosa darah yang meningkat, merupakan komponen utama yang memberi rangsangan terhadap sel beta memproduksi insulin (Brunner and Suddarth, 2002).

Ada beberapa tahapan dalam sekresi insulin, setelah molekul glukosa memberikan rangsangan pada sel beta. *Glucose transporter* (GLUT) yang merupakan senyawa asam amino yang terdapat dalam berbagai sel berperan sebagai pengangkut glukosa untuk masuk dari luar ke dalam jaringan tubuh. *Glucose transporter 2* (GLUT 2) yang terdapat dalam sel beta diperlukan dalam proses masuknya glukosa dari dalam darah, melewati membran, ke dalam sel. Di dalam sel molekul glukosa tersebut dapat mengalami proses glikolisis dan fosforilasi yang akan membebaskan molekul ATP. Molekul ATP yang terbebas tersebut, dibutuhkan untuk mengaktifkan proses penutupan kanal K yang terdapat

pada membran sel. Terhambatnya pengeluaran ion K dari dalam sel menyebabkan depolarisasi membran sel, yang diikuti kemudian oleh proses pembukaan kanal kalsium. Keadaan inilah yang menyebabkan masuknya ion Ca^{2+} sehingga meningkatkan kadar ion Ca^{2+} intrasel. Ketika kadar ion Ca^{2+} meningkat terjadilah proses sekresi insulin (Manaf, 2006).

2.4 Manajemen Terapi

Tujuan pengobatan dari penyakit jantung koroner adalah tujuan pengobatan jangka pendek dan jangka panjang. Tujuan pengobatan jangka pendek dengan mengurangi atau mencegah gejala angina, membatasi kemampuan berolahraga dan meningkatkan kualitas hidup. Tujuan jangka panjang adalah mencegahnya kejadian PJK seperti MI, aritmia, dan HF dan untuk memperpanjang umur pasien (Dipiro, 2015).

2.5 Terapi Farmakologi

Mekanisme utama dari terapi farmakologi penyakit jantung koroner adalah dengan penurunan heart rate, kontraktilitas dan tekanan darah dengan menurunkan kebutuhan oksigen pada pasien. Berikut ini beberapa terapi farmakologi yang diberikan pada pasien ischemia atau penyakit jantung koroner (Dipiro, 2015).

2.5.1 Golongan Penghambat- β atau Penyekat Beta-Adrenergik

Obat ini merupakan terapi utama pada angina. Penyekat beta dapat menurunkan kebutuhan oksigen miokard dengan cara menurunkan frekuensi denyut jantung, kontraktilitas, tekanan di arteri dan peregangan pada dinding ventrikel kiri. Efek samping biasanya muncul bradikardi dan timbul blok atrioventrikuler. Golongan penghambat- β dapat memperbaiki

gejala pada sekitar 80% pasien dengan penggunaan kronis angina stabil.

Dosis awal penghambat- β harus berada di batas bawah kisaran dosis biasa dan dititrasi untuk mencapai tujuan pengobatan meliputi menurunkan denyut jantung istirahat sampai 50-60 kali/menit dan membatasi latihan maksimal denyut jantung 100 denyut/menit atau kurang. Sedikit bukti yang menunjukkan keunggulan penghambat- β tertentu (Dipiro, 2015).

2.5.2 Nitrat

Nitrat mengurangi kebutuhan oksigen sekunder akibat venodilasi dan pelebaran arteriolar arteri sehingga terjadi penurunan tekanan dinding dari penurunan volume ventrikel dan tekanan. Pelebaran vena menyebabkan pengumpulan darah vena diseluruh tubuh sehingga hanya sedikit darah yang kembali ke jantung dan terjadilah penurunan tekanan pengisian (*preload*). Nitrat juga melemaskan arteriol sistemik dan menyebabkan penurunan tekanan darah (*afterload*). Semuanya itu berakibat pada penurunan kebutuhan oksigen jantung, menciptakan suatu keadaan yang lebih seimbang antara suplai dan kebutuhan. Terapi nitrat dapat digunakan untuk menghentikan serangan anginal akut, untuk mencegah serangan yang disebabkan stres, atau untuk profilaksis jangka panjang, biasanya dikombinasikan dengan penghambat- β atau CCBs. Karena onset dan offset toleransi terhadap nitrat terjadi dengan cepat, satu strategi untuk menghindari toleransi adalah memberikan interval bebas nitrat harian 8 sampai 12 jam (Dipiro, 2015).

Produk	Mula Kerja (menit)	Durasi	Dosis Awal
Nitroglicerlin			
IV	1-2	3-5 menit	5 mcg/menit
Sublingual/lingual	1-3	30-60 menit	0,3 mg
Oral	40	3-6 jam	2,5-9 mg 3 kali sehari
Salep	20-60	2-8 jam	½-1 inchi
Patch	40-60	>8 jam	1 patch
Eritritol tetranitrat	5-30	4-6 jam	5-10 mg 3 kali sehari
Pentaeritritol tetranitrat	30	4-8 jam	10-20 mg 3 kali sehari
Isosorbid dinitrat			
Sublingual/tablet kunyah	2-5	1-2 jam	2,5-5 mg 3 kali sehari
Oral	20-40	4-6 jam	5-20 mg 3 kali sehari
Isosorbid mononitrat (ISMN)	30-60	6-8 jam	10 mg 1 atau 2 kali sehari tergantung dari produk obat

Gambar 2.3 Dosis Golongan Nitrat (Dipiro, 2015)

2.5.3 Kalsium Antagonis (CCB)

Obat ini bekerja dengan cara menghambat masuknya kalsium melalui saluran kalsium, yang akan menyebabkan relaksasi otot polos pembuluh darah sehingga terjadi vasodilatasi pada pembuluh darah epikardial dan sistemik. Kalsium antagonis juga menurunkan kebutuhan oksigen miokard dengan cara menurunkan resistensi vaskuler sistemik. CCBs dapat memperbaiki aliran darah koroner melalui area obstruksi koroner tetap dengan menghambat vasomotion arteri. CCB baik untuk pasien dengan kontraindikasi atau intoleransi penghambat-β, sistem konduksi penyakit yang menyertainya (kecuali verapamil dan diltiazem), angina Prinzmetal, penyakit arteri perifer, disfungsi ventrikel berat, dan hipertensi. Amlodipine adalah pilihan CCB dengan disfungsi ventrikel parah, dan yang lainnya harus digunakan dengan hati-hati jika EF kurang dari 40% (Dipiro, 2015).

2.5.4 Ranolazin

Ranolazin mengurangi kelebihan kalsium pada miosit iskemik melalui penghambatan arus natrium dan tidak mempengaruhi keadaan HR, inotropik atau hemodinamik, atau meningkatkan aliran darah koroner.

Ranolazin diindikasikan untuk pengobatan angina kronis (Dipiro, 2015).

2.5.5 Statin

Statin merupakan agen hipolipidemik yang paling sering digunakan karena keefektifannya dalam pengurangan kadar kolesterol dalam darah, tolerabilitas yang sangat baik, dan aman. Efek statin pada vascular dikenal sebagai efek pleiotropik yang memiliki fungsi sebagai antioksidan, anti-inflamasi dan anti trombotik yang signifikan (Maron dkk., 2000). Data eksperimental dan klinis telah menunjukkan bahwa statin melibatkan sejumlah besar jalur seluler, mengurangi respon inflamasi, adhesi leukosit, aktivasi monosit dan makrofag, agregasi platelet dan proliferasi VSMC. Efek pleiotropik juga dapat meningkatkan fungsi endotel dengan meningkatkan ekspresi dan aktivasi NO sintase konstitutif dan bioavailabilitas NO, menstabilkan plak aterosklerosis, mengurangi stress oksidatif dan meminimalkan respon thrombogenik (Maron dkk., 2000; Koh et al., 2011).

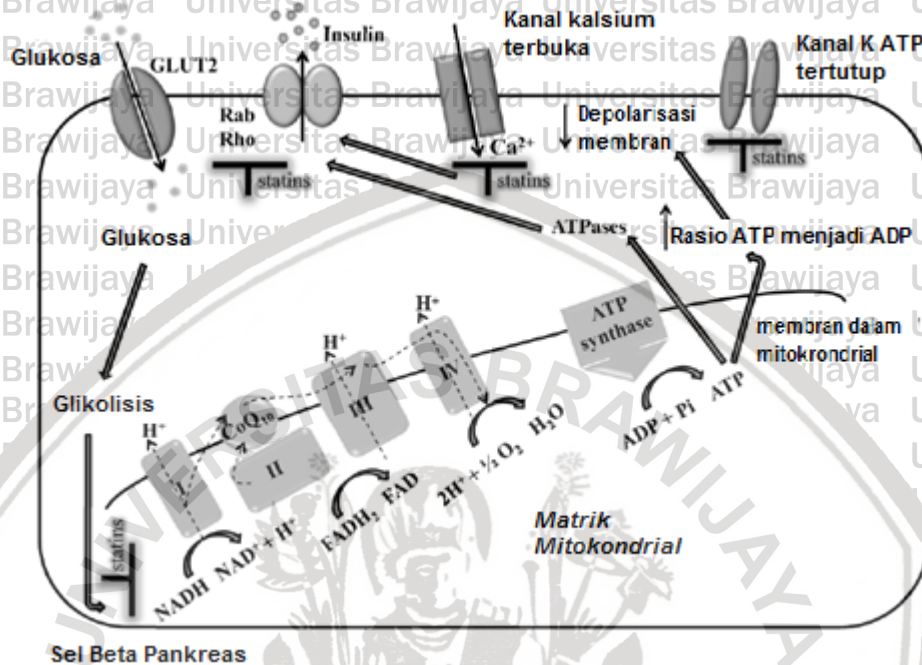
Statin berdasarkan sifatnya dapat dibagi menjadi dua yaitu, statin lipofil dan hidrofil. Statin yang bersifat hidrofilik memiliki karakteristik ikatan yang memiliki afinitas yang lebih tinggi terhadap salah satu ujung aktif dari HMG-CoA reduktase, sehingga dapat dikatakan bahwa statin hidrofilik memiliki potensi 8 kali lebih besar dibandingkan statin lipofil (Istvan, 2001). Secara berbeda, statin hidrofilik memiliki rasio difusi pasif

yang rendah dan rasio serap yang tinggi pada sel hepatosit yang berperan aktif sebagai agen transport. Selain itu memiliki afinitas yang tinggi terhadap anion-anion organik. Studi ini juga menunjukkan bahwa secara tidak langsung statin hidrofilik pada dasarnya adalah sebuah substrat anion organik spesifik yang terdapat pada jaringan liver manusia yang berperan penting dalam transport protein OATP-C. Studi pre klinis juga telah menunjukkan bahwa rosuvastatin (hidrofil) mengalami metabolisme minimal pada sistem sitokrom P450 dan sitokrom 3A4. Hal ini menandakan bahwa statin hidrofil memiliki potensi rendah untuk berinteraksi dengan obat lainnya (Brown, 2001; Schachter, 2001). Studi STELLAR membandingkan efek dosis hidrofil dan statin lipofil terhadap penurunan kolesterol LDL menunjukkan bahwa penurunan secara signifikan pada penggunaan rosuvastatin daripada menggunakan statin-statin yang lain ($p < 0,002$). Statin hidrofil menunjukkan sifat farmakologik yang menguntungkan, termasuk dalam menghambat enzim *reduktase 3-hidroksida-3-metilglutaril* lebih besar dibandingkan dengan statin-statin lain (Chapman, 2002).

2.6 Mekanisme Statin

Statin bekerja sebagai penghambat *3-hidroksi-3-metil-glutaril-co-enzim* (HMGCoA) reduktase sebagai obat penurun kolesterol yang umum digunakan dengan menghambat biosintesis kolesterol. Golongan statin mempunyai gugus fungsi aktif berupa cincin lakton yang merupakan asam dihidroksi sebagai bentuk aktifnya. Gugus fungsi cincin lakton ini akan terhidrolisis menjadi bentuk asam dihidroksi menghasilkan senyawa aktif yang dapat menghambat sebagai kompetitif enzim HMG-CoA reduktase dalam pembentukan kolesterol. HMG-CoA

reduktase mengubah asetil-CoA menjadi asam mevalonat (Yamazaki *et al.*, 2011).



Gambar 2.4 Mekanisme Statin (Nakata, 2006)

Beberapa penelitian eksperimental mendukung hipotesis bahwa statin dapat menyebabkan kejadian baru DM tipe 2 (*New Onset Diabetes*) dengan mengubah homeostasis glukosa melalui sekresi insulin dan sensitivitas insulin. Mekanisme yang dapat mempengaruhi sekresi dan sensitivitas insulin yaitu, pengurangan asam mevalonat akibat penghambatan asetil-CoA oleh HMG-CoA reduktase. Berkurangnya asam mevalonat menyebabkan unit isoprenoid juga berkurang sehingga terjadi pengurangan metabolit seperti isoprenoid, farnesyl pyrophosphate, geranylgeranyl pyrophosphate dan ubiquinone (*Coenzyme Q10* [CoQ10]) yang dapat mempengaruhi sekresi insulin. Penghambatan biosintesis isoprenoid oleh statin dapat menyebabkan terjadinya down regulation GLUT4 pada adiposit sehingga dapat mengurangi rangsang serapan glukosa pada otot rangka dan adiposit oleh insulin. (Nakata dkk., 2006; Ganesan, 2013). CoQ10

merupakan komponen rantai transpor elektron yang terlibat dalam proses generasi ATP. Berkurangnya CoQ10 menyebabkan produksi ATP tertunda sehingga saluran kalium ATP yang sensitif untuk depolarisasi membran tertutup. Penutupan tersebut dapat menyebabkan masuknya kalsium melalui saluran kalsium tipe-L yang menyebabkan eksositosis insulin juga tertunda dan mengakibatkan mengurangi pelepasan insulin (Rundek *et al.*, 2004; Xia *et al.*, 2008).

Penelitian pada tikus Wistar, simvastatin yang merupakan golongan statin yang bersifat lipofilik dapat menghambat sinyal induksi glukosa Ca^{2+} dengan menghambat kanal Ca^{2+} tipe-L di sel beta pankreas dan potensial penghambatannya berbanding lurus dengan sifat lipofilitasnya. Channel Ca^{2+} tipe-L meregulasi variasi dari fungsi beta pankreas dalam biosintesis insulin (Yada *et al.*, 1999).

Mekanisme lain yang mencoba menjelaskan peningkatan kadar glukosa darah oleh statin adalah penurunan adiponektin oleh adiposit. Penurunan adiponektin ini akan mengurangi sensitivitas dari insulin. Tetapi mekanisme ini belum bisa dipastikan karena adanya perbedaan hasil dari beberapa penelitian. Ada penelitian yang menjelaskan bahwa hormon adiponektin yang disekresikan oleh adiposit berperan penting dalam proses radang pada aterosklerotik. Peran adiponektin tersebut dengan memperbaiki dampak negative dari $\text{TNF-}\alpha$ terhadap fungsi endotel tanpa perlu menghambat ikatan dari $\text{TNF-}\alpha$. Adiponektin juga menekan perubahan inflamasi dengan menghambat pembentukan koloni leukosit dan menurunkan aktivitas fagositosis dan sekresi $\text{TNF-}\alpha$. Hasil penelitian ini juga menunjukkan bahwa penggunaan pravastatin dapat meningkatkan ekspresi asam ribonukleat adiponektin dan meningkatkan sekresi adiponektin pada adiposit

3T3-L1. Kondisi ini menyebabkan peningkatan kadar adiponektin dan menyebabkan sensitivitas insulin juga meningkat (Takagi *et al.*, 2008).

Sedangkan penelitian lain menunjukkan bahwa golongan statin juga terbukti menurunkan kadar adiponektin plasma pada penggunaan simvastatin yang menyebabkan penurunan sensitivitas insulin (Koh *et al.*, 2009). Studi klinis lain juga telah menunjukkan bahwa statin lipofilik, atorvastatin, simvastatin, dan rosuvastatin dapat meningkatkan timbulnya diabetes baru (Collins *et al.*, 2003; Sever *et al.*, 2003; Ridker *et al.*, 2008). Tetapi penelitian tentang kedua sifat statin tersebut menghasilkan perbaikan yang sebanding pada profil lipid dan vasodilatasi endotel pada pasien hiperkolesterolemia sehingga dapat disimpulkan bahwa sifat lipofilik statin juga menjadi faktor pembeda diferensial efek metabolik yang terjadi termasuk faktor terjadinya kejadian baru DM tipe 2 (*New Onset Diabetes*).

Beberapa studi menunjukkan faktor-faktor yang berpengaruh terhadap hubungan statin dan diabetes (Preiss *et al.*, 2011; Rocco, 2012):

a. Penggunaan statin hidrofilik dan lipofilik

Statin hidrofilik meliputi pravastatin, rosuvastatin. Statin lipofilik meliputi atorvastatin, lovastatin, simvastatin. Studi menunjukkan bahwa statin lipofilik memiliki pengaruh terhadap kadar glukosa darah.

b. Besar dosis

Terapi statin dosis intensif dapat mengurangi risiko kardiovaskular lebih tinggi dibandingkan dengan terapi dosis sedang (20 mg) atau rendah (5 mg dan 10 mg). Namun, sebuah meta-analisis pada tahun 2011, melibatkan 32.752 pasien tanpa diabetes dengan 5 uji klinis statin

memperlihatkan peningkatan risiko kejadian diabetes pada pemberian statin dosis sedang (20 mg) hingga dosis tinggi (40 mg dan 80 mg).

c. Usia atau karakteristik klinis populasi

Sebuah meta-analisis menunjukkan semakin tua usia pasien maka risiko kejadian diabetes akibat penggunaan statin semakin tinggi tanpa dipengaruhi oleh indeks massa tubuh atau berapa lama kolesterol LDL diturunkan (Sattar *et al.*, 2010).

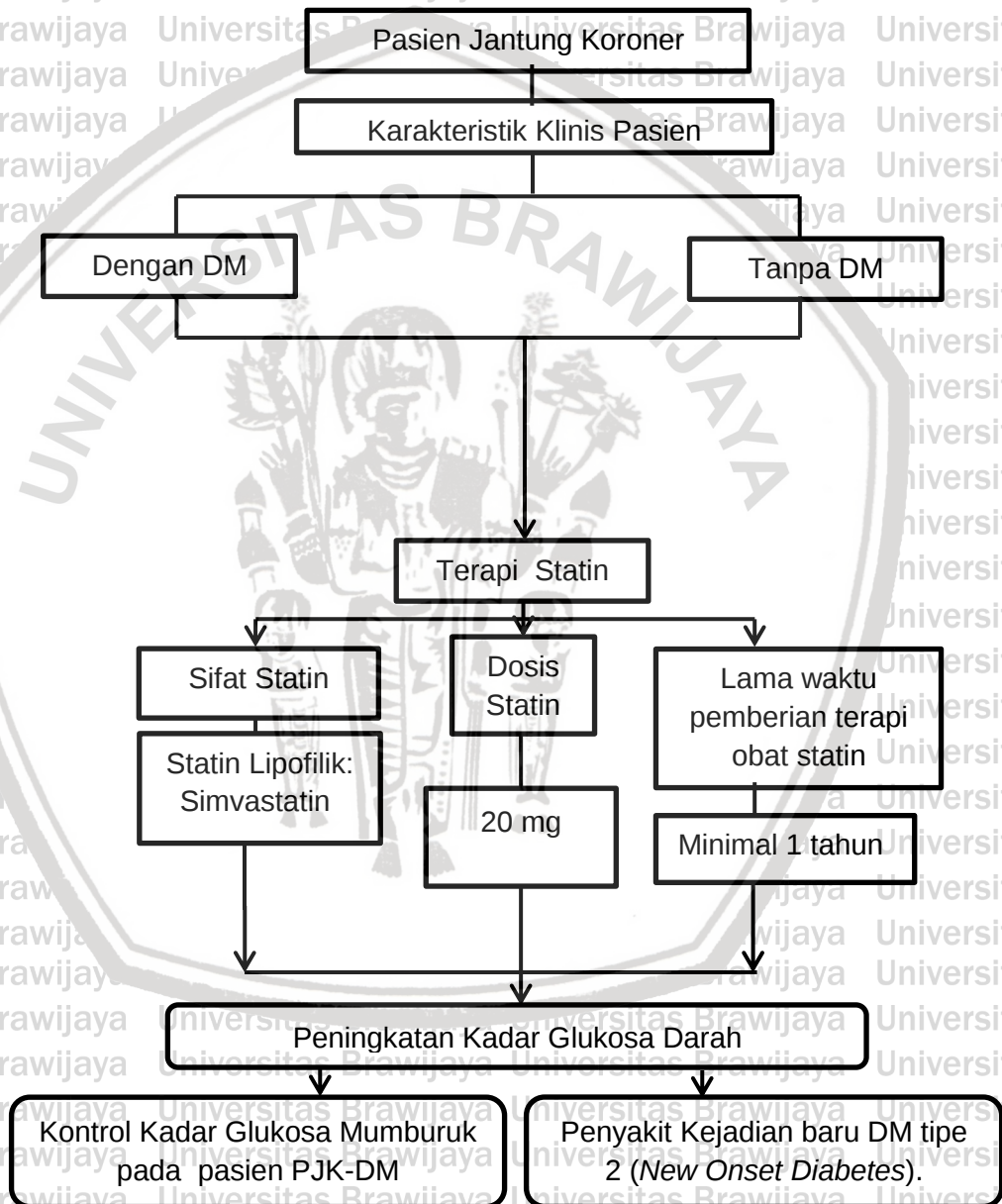
d. Lama waktu penggunaan terapi statin

Berdasarkan dari beberapa penelitian ditemukan peningkatan kadar glukosa darah selama 1 hingga 2 tahun pada pasien yang menerima terapi rosuvastatin, atorvastatin, pravastatin, dan simvastatin (Ridker *et al.*, 2008; Preiss *et al.*, 2011).

BAB 3

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep Penelitian



Gambar 3.1 Kerangka Konsep Penelitian

Keterangan:
: Variabel yang diteliti

Statin bekerja sebagai penghambat 3-hidroksi-3-metil-glutaril-co-enzim-A (HMGCoA) reduktase sebagai obat penurun kolesterol yang umum digunakan dengan menghambat biosintesis kolesterol. Golongan statin mempunyai gugus fungsi aktif berupa cincin lakton yang merupakan asam dihidroksi sebagai bentuk aktifnya. Gugus fungsi cincin lakton ini akan terhidrolisis menjadi bentuk asam dihidroksi menghasilkan senyawa aktif yang dapat menghambat sebagai kompetitif enzim HMG-CoA reduktase dalam pembentukan kolesterol. HMG-CoA reduktase mengubah asetil-CoA menjadi asam mevalonat (Yamazaki *et al.*, 2011). Terapi penggunaan statin menjadi obat primer pengobatan agresif abnormalitas lipid yang umum digunakan sebagai standar pelayanan pasien dislipidemia. Statin pada pasien penyakit jantung koroner digunakan untuk menstabilkan plak yang sudah terbentuk sehingga plak tersebut tidak mudah ruptur dan dapat menyebabkan progresivitas penyakit sindrom koroner akut hingga gagal jantung (Preiss *et al.*, 2011; Rocco, 2012).

Beberapa penelitian menemukan efek lain dari statin yang perlu juga untuk dipertimbangkan adalah meningkatkan kadar glukosa darah dimana peningkatan kadar glukosa darah ini merupakan perhatian penting bagi pasien jantung koroner dengan DM. Selain itu peningkatan tersebut menjadi gejala klinis dari penyakit kejadian baru DM tipe 2 (*New Onset Diabetes*). Beberapa penelitian tersebut juga menjelaskan beberapa mekanisme statin dapat meningkatkan kadar glukosa darah. Tetapi sampai saat ini belum diketahui pasti mekanisme mana yang sangat berkontribusi besar dalam peningkatan glukosa darah oleh statin. Sehingga untuk mencegah terjadinya kadar glukosa yang tidak terkontrol pada pasien jantung koroner dengan DM dan penyakit kejadian baru DM tipe 2 (*New Onset Diabetes*) pada pasien non diabetes. Faktor yang dapat digunakan

sebagai bahan pertimbangan, yaitu sifat statin (lipofilik dan hidrofilik), dosis statin, lama waktu terapi. Faktor-faktor tersebut merupakan faktor yang dapat terlibat pada mekanisme statin dalam meningkatkan kadar glukosa darah (Preiss et al., 2011; Rocco, 2012).

3.2 Hipotesis Penelitian

Ada perbedaan kadar glukosa darah setelah menggunakan obat golongan statin (Simvastatin) pada pasien PJK-DM dan pasien PJK-nonDM sebagai penyebab terjadinya kejadian baru DM tipe 2 (*New Onset Diabetes*).



BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian observasional dengan analisis deskriptif menggunakan metode *cohort-prospective*. Deskriptif analitik digunakan untuk mendeskripsikan kejadian dalam suatu populasi (Notoadmojo, 2010). Data yang digunakan dalam penelitian ini adalah data primer dan data sekunder. Data primer diperoleh dari pengukuran langsung kadar glukosa darah setelah pemberian terapi statin dan data sekunder diperoleh dari rekam medis pasien untuk mengetahui karakteristik pasien, kondisi klinis, data klinis, dan terapi obat yang digunakan. Data yang sudah terkumpul selanjutnya dilakukan pemeriksaan atau validasi data, pengkodean, rekapitulasi, tabulasi, dan kemudian dilakukan uji hipotesis yang sesuai. Hasil dari analisis tersebut akan didapatkan perbandingan pengaruh penggunaan obat golongan statin terhadap kontrol kadar glukosa darah pada pasien jantung koroner dengan DM dan pasien jantung koroner tanpa DM sebagai akibat timbulnya kejadian baru diabetes mellitus tipe 2.

4.2 Populasi dan Sampel Penelitian

4.2.1 Populasi

Populasi adalah wilayah generalisasi yang terdiri atas subyek atau obyek penelitian yang memiliki kualitas dan karakteristik tertentu yang ditetapkan oleh peneliti untuk dipelajari dan kemudian ditarik kesimpulannya (Dahlan, 2009). Populasi dalam penelitian ini adalah pasien jantung koroner dengan diabetes dan pasien jantung koroner

tanpa diabetes yang mendapatkan terapi obat golongan statin di Poli Jantung Rumah Sakit Islam Universitas Islam Kota Malang.

4.2.2 Sampel

4.2.2.1 Cara Sampling

Sampel merupakan himpunan bagian atau sebagian dari suatu populasi yang ditentukan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi tertentu untuk memenuhi tujuan dari penelitian. Teknik pengambilan sampel dalam penelitian menggunakan teknik *simple random sampling* dimana anggota sampel dipilih secara acak dari data pasien yang telah memenuhi kriteria inklusi yang telah ditentukan. Teknik *simple random sampling* ini memiliki unsur populasi yang mempunyai kesempatan yang sama untuk dipilih sebagai anggota sampel.

4.2.2.2 Kriteria Inklusi

- a. Pasien jantung koroner rawat jalan baik laki-laki maupun wanita yang berusia diatas 45 tahun.
- b. Pasien jantung koroner yang mendapat terapi statin minimal 1 tahun.
- c. Pasien didiagnosis PJK dengan DM dan PJK-nonDM.

4.2.2.3 Kriteria Eksklusi

- a. Pasien yang menggunakan obat lain yang dapat meningkatkan kadar glukosa darah seperti diuretik thiazid, kortikosteroid, obat golongan antidepresan, dan obat golongan adrenalin.

b. Pasien jantung koroner yang sedang hamil atau menyusui.

4.2.2.4 Besar Sampel

Besar sampel yang digunakan dalam penelitian dengan metode *cohort* dapat ditetapkan dengan rumus (Dahlan, 2009) :

$$n_1 = n_2 = \frac{(Z_{\alpha}\sqrt{2PQ} + Z_{\beta}\sqrt{P_1Q_1+P_2Q_2})^2}{(P_1 - P_2)}$$

Keterangan :

$n_1 = n_2$ = besar sampel minimal

Z_{α} = derivat baku normal untuk α sebesar 1,96 (berdasarkan kesalahan tipe I yang ditetapkan sebesar 5%)

Z_{β} = derivat baku normal untuk β sebesar 0,84 (berdasarkan kesalahan tipe II yang ditetapkan sebesar 10%)

$$P = \frac{P_1+P_2}{2} = 0,40$$

P_1 = Proporsi peningkatan kadar glukosa darah pada pasien jantung koroner dengan DM sebesar 0,32 (Rocco, 2012).

P_2 = Proporsi peningkatan kadar glukosa darah pada pasien jantung koroner tanpa DM 0,49 (Sattar *et al.*, 2010).

$$Q_1 = 1 - P_1 = 1 - 0,32 = 0,68$$

$$Q_2 = 1 - P_2 = 1 - 0,49 = 0,51$$

$$Q = 1 - P = 1 - 0,40 = 0,60$$

Sehingga perhitungan besar sampel penelitian ini menjadi

$$n_1 = n_2 = \frac{(1,96\sqrt{0,48}+0,84\sqrt{0,22+0,25})^2}{(P_1-P_2)}$$

$$n_1 = n_2 = 22,11 = 23$$

Dengan memasukkan nilai-nilai di atas pada rumus diperoleh besar sampel untuk tiap kelompok adalah minimal 23 orang.

4.3 Variabel Penelitian

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah terapi obat golongan statin. Variabel terikat adalah peningkatan kadar glukosa darah sebagai kontrol glukosa darah pada pasien jantung koroner dengan diabetes dan pada pasien jantung koroner tanpa penyakit diabetes sebagai gejala kejadian baru diabetes mellitus tipe 2.

4.4 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Poli Jantung Rumah Sakit Islam Universitas Islam kota Malang (UNISMA) yang dilakukan pada bulan Februari sampai Mei 2018.

4.5 Alat dan Bahan Penelitian

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah buku-buku pustaka, jurnal-jurnal yang terkait dengan penelitian, lembar pengumpulan data berupa data rekam medis. Digunakan juga aplikasi SPSS (*Statistical Program For Social*) versi 20 untuk memproses berbagai macam data analisis statistik deskriptif sederhana maupun kompleks. Alat yang digunakan untuk pengukuran kadar glukosa darah puasa (GDP) dan kadar glukosa 2 jam setelah makan (GD2JPP) adalah spuit 3 cc, torniquet, tabung sampel, kasa swab/kapas alkohol, plester/hepafix, handscon dan alat-alat laboratoirum yang digunakan oleh laboran untuk pengukuran kadar GDP dan GD2JPP.

4.6 Definisi Operasional

Tabel 4.1 Definisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Parameter	Skala	Hasil Ukur
<i>Independent:</i> Terapi obat golongan statin pada masing-masing kelompok.	Golongan statin adalah obat golongan penghambat enzim HMG-CoA reduktase dalam biosintesis kolesterol. Terapi statin pada pasien PJK memiliki efek pleiotropik untuk menstabilkan plak aterosklerosis.	Sifat statin lipofil	Nominal	Statin lipofil: Simvastatin 20 mg
<i>Dependent:</i> Kadar glukosa darah pada masing-masing kelompok.	Angka hasil pemeriksaan laboratorium profil GDP dan GD2JPP sebelum menggunakan obat golongan statin. Angka hasil pemeriksaan laboratorium profil GDP dan GD2JPP setelah menggunakan obat golongan statin.	Pengukuran dilakukan oleh tenaga laboran di laboratorium RSI Universitas Islam Kota Malang.	Rasio	Kadar glukosa darah : GDP dan GD2JPP.
<i>Dependent:</i> Kejadian Baru DM Tipe 2	Kejadian Baru DM Tipe 2 (<i>New Onset Diabetes</i>) adalah DM tipe 2 karena adanya resistensi insulin akibat penggunaan obat statin (simvastatin).	Peningkatan kadar glukosa darah GDP dan GD2JPP diatas kadar normal yang telah ditentukan oleh Perkeni 2015.	Rasio	Kadar Glukosa Darah: GDP $\geq$ 126 mg/dL dan GD2JPP $\geq$ 200 mg/dL
Kontrol : PJK-DM dan PJK-nonDM	<i>American Heart Association</i> (AHA), mendefinisikan penyakit jantung koroner adalah istilah umum untuk penumpukan plak di arteri jantung yang dapat menyebabkan serangan jantung (AHA, 2014). DM tipe 2 merupakan kenaikan kadar glukosa darah akibat penurunan sekresi insulin oleh sel beta pankreas dan atau fungsi insulin (resistensi insulin) (Perkeni, 2015). PJK-DM dalam penelitian ini adalah pasien PJK yang disertai dengan diagnosis DM Tipe 2 sedangkan PJK-nonDM adalah pasien tanpa disertai diagnosis DM Tipe 2.	Kriteria pasien jantung koroner ditetapkan berdasarkan diagnosa dokter dan gejala klinis yang muncul pada pasien jantung koroner.	Nominal	Pasien PJK-DM dan pasien PJK-nonDM

4.7 Prosedur Penelitian

Peneliti mengawali penelitian dengan memberikan penjelasan penelitian kepada setiap calon responden. Responden yang bersedia dijadikan subyek penelitian diberikan kontrak waktu dan tempat kemudian mengisi formulir dan menandatangani persetujuan. Penelitian ini dilakukan dalam beberapa tahap yaitu, tahap penelusuran situasi, tahap pengambilan data, dan tahap penyelesaian data.

4.7.1 Tahap Penelusuran

Tahap ini merupakan tahap dilakukannya penelusuran jumlah pasien jantung koroner, kemudian pasien jantung koroner dipisahkan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang sudah ditentukan. Informasi ini dapat diperoleh dari laporan unit rekam medik dalam bentuk catatan distribusi pola penyakit yang terjadi pada tahun 2018.

4.7.2 Tahap Pengambilan Data

Data awal pada penelitian ini diambil dari rekam medik pasien jantung koroner dengan dan atau tanpa penyakit diabetes yang mendapat terapi obat golongan statin di poli jantung rumah sakit UNISMA Malang pada tahun 2018. Data awal ini disajikan dalam bentuk tabel. Tabel pertama berisi data umum pasien yang meliputi nama, usia, jenis kelamin, riwayat, diagnosis dokter dan komplikasi lain. Tabel kedua berisi mengenai kondisi klinis jantung koroner pasien dan data laboratorium pasien yang meliputi kadar glukosa darah pasien (GDP dan GD2JPP) sebelum mendapat terapi obat statin pada masing-masing kelompok. Tabel ketiga berisi mengenai data obat yang meliputi golongan obat statin

berdasarkan sifatnya, dosis obat statin, waktu pemberian terapi obat statin.

Berdasarkan data rekam medis diambil sampel secara random dari jumlah populasi pasien jantung koroner berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Data kadar glukosa darah GDP dan GD2JPP pada pasien dengan DM diambil dari data rekam medis pasien yang telah ditegakan diagnosis PJK-DM. Pengukuran kadar glukosa darah glukosa darah puasa (GDP) dan GD2JPP pada pasien PJK tanpa DM dilakukan untuk memastikan bahwa pasien tidak mengalami DM. Selain itu sebagai data awal apabila terbukti pasien tidak mengalami DM. Kadar glukosa darah 2 jam post prandial diukur 2 jam setelah responden setelah makan dan responden diminta untuk puasa minimal 8 jam sebelum diukur kadar glukosa darah puasa (GDP). Pengambilan sampel darah didampingi oleh tenaga yang berkompeten dibidangnya yaitu perawat. Pengukuran kadar glukosa darah dilakukan oleh laboran di laboratorium Rumah Sakit Universitas Islam Malan (UNISMA).

4.7.3 Tahap Penyelesaian Data

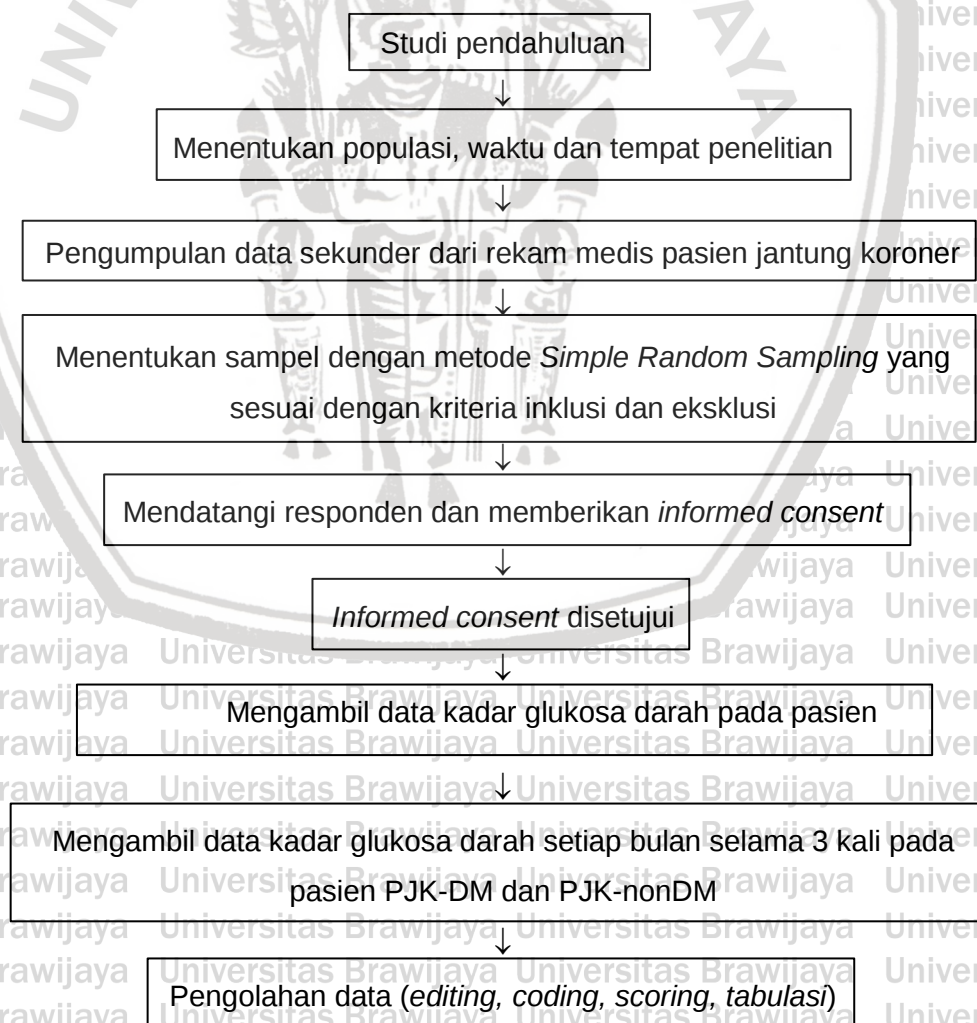
Data yang diperoleh dari pengumpulan dan pencatatan rekam medik tersebut dibuat tabel yang berisi mengenai profil pasien, golongan statin berdasarkan sifatnya, dosis statin dan waktu pemberian statin.

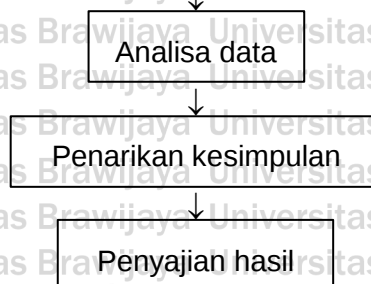
Tabel selanjutnya berisi kondisi klinis dan data laboratorium kadar glukosa darah pasien (GDP, GD2JPP) sebelum mendapat terapi pada kedua kelompok (Kelompok PJK-DM dan PJK-nonDM). Tabel terakhir berisi mengenai perkembangan kondisi klinis dan data laboratorium kadar glukosa darah meliputi glukosa darah puasa (GDP) dan glukosa darah 2

jam post prandial (GD2JPP) setelah mendapat terapi pada kedua kelompok (kelompok PJK-DM dan PJK-nonDM).

Data-data tersebut dianalisis secara deskriptif dengan metode persentasenya. Kemudian data yang diperoleh dari tabulasi tersebut diuji hipotesis dengan uji t tidak berpasangan untuk mengetahui perbandingan rata-rata peningkatan kadar glukosa darah pada kelompok PJK-DM dan PJK-nonDM. Uji *repeat* Anova juga dilakukan untuk mengetahui perbandingan rata-rata kadar glukosa darah dalam 3 kali pengambilan sampel dengan interval waktu tertentu pada masing-masing kelompok.

Secara singkat prosedur penelitian dapat dilihat pada Gambar 4.2.





Gambar 4.2 Skema Prosedur Penelitian

4.8 Analisis Data

Data yang telah terkumpul kemudian diolah dan dianalisis melalui tahapan – tahapan:

1. **Editing**

Peneliti akan memeriksa kelengkapan data rekam medik pasien jantung koroner dan melihat di lembar observasi apakah ada data yang terlewatkan atau tidak dapat diisi.

2. **Coding**

Coding data yang dilakukan untuk mengubah identitas responden dengan memberikan pengkodean berupa angka sesuai responden pada tiap form. *Coding* juga diberikan pada item – item yang tidak diberi skor, yaitu:

- a. Variabel terapi statin : Simvastatin
- b. Variabel kadar glukosa darah

3. **Scoring**

- a. Variabel terapi statin : Simvastatin dosis sedang 20 mg
- b. Variabel kadar glukosa darah : GDP dan GD2JPP

4. **Tabulasi**

Tabulasi adalah penyusunan data ke dalam bentuk tabel. Data dibuat dalam bentuk tabel untuk mempermudah penataan data untuk disajikan serta dianalisis.

5. **Uji Hipotesis**

Analisis statistika untuk mengolah data yang akan menggunakan program komputer dimana akan dilakukan 2 macam analisis data, yaitu analisis univariat dan bivariat.

a) **Analisis Univariat**

Analisis ini bertujuan untuk mengetahui gambaran terhadap variabel – variabel independen yang diteliti, melihat gambaran distribusi frekuensi variabel tergantung dan bebas yang akan diteliti meliputi rerata, median, modus, dan ukuran rentang variasi, standar deviasi yang digambarkan dalam bentuk tabel dan grafik.

b) **Analisis Bivariat**

Analisis bivariat adalah analisis yang digunakan untuk mengetahui hubungan antara variabel bebas dengan variabel terikat dengan menggunakan uji hipotesis. Uji hipotesis yang digunakan dalam penelitian ini adalah (Dahlan, 2009):

1. **Uji normalitas data**

Uji normalitas dilakukan untuk mengetahui sebaran distribusi suatu data apakah normal atau tidak. Uji normalitas data berupa uji *Kolmogorov-Smirnov* digunakan apabila besar sampel > 50 sedangkan uji *Shapiro-Wilk* digunakan apabila besar sampel ≤ 50 .

Distribusi normal baku adalah data yang telah ditransformasikan ke dalam bentuk z dan diasumsikan normal. Jika nilainya di atas 0,05 maka distribusi data dinyatakan memenuhi asumsi normalitas, dan jika nilainya di bawah 0,05 maka diinterpretasikan sebagai tidak normal.

2. Uji Komparatif

Penelitian komparatif adalah penelitian yang membandingkan keberadaan satu variabel atau lebih pada dua atau lebih sampel yang berbeda, atau pada waktu yang berbeda (Sugiyono, 2006).

Pengujian analisis dilakukan menggunakan program SPSS for windows 17.0 dengan tingkat kesalahan 5%. Apabila didapatkan nilai $p < 0,05$, maka H_0 ditolak dan H_a diterima. Uji komparatif yang digunakan adalah uji t -tidak berpasangan dan *repeated* Anova.

Uji T tidak berpasangan merupakan uji parametrik (distribusi data normal) yang digunakan untuk membandingkan dua rerata populasi yang berasal dari populasi yang sama. Dalam hal ini uji tersebut digunakan untuk mengetahui perbandingan kadar glukosa darah pada pasien PJK dengan DM dan PJK tanpa DM. Namun, bila distribusi data tidak normal dapat digunakan uji *Mann – Whitney* sebagai alternatif (Dahlan, 2009).

Adapun syarat untuk uji T tidak berpasangan adalah :

- a. Data harus berdistribusi normal (wajib).
- b. Varians data boleh sama, boleh juga tidak sama.

Uji t -berpasangan digunakan untuk membandingkan selisih dua rerata dari dua atau lebih sampel yang berpasangan dengan asumsi data distribusi normal (Dahlan, 2009). Uji t -berpasangan ini digunakan untuk membandingkan sampel kadar glukosa darah GDP dan GD2JPP dengan

waktu yang berbeda pada masing-masing kelompok. Namun, bila distribusi data tidak normal dapat digunakan uji *Wilcoxon* sebagai alternatif.



BAB 5

HASIL PENELITIAN

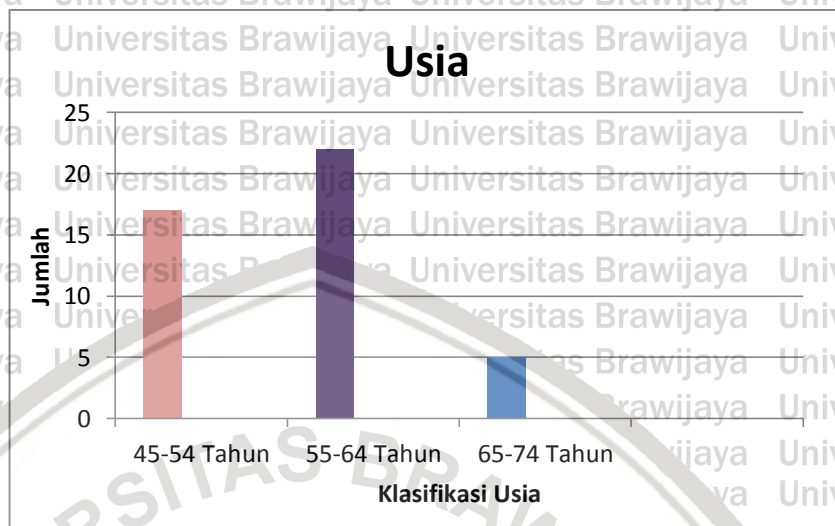
5.1 Data Demografi Pasien

5.1.1 Usia

Terdapat berbagai macam persebaran usia pada 44 pasien PJK baik yang disertai penyakit Diabetes Mellitus ataupun tanpa disertai penyakit Diabetes Mellitus yang memenuhi kriteria inklusi. Penelitian ini kemudian merangkum pengelompokan usia berdasarkan klasifikasi dari Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI 2013 dan dilihat persebaran usia penderitanya, seperti yang dipaparkan pada data tabel dan grafik di bawah ini.

Tabel 5.1 Persebaran Usia Pasien Penyakit Jantung Koroner di Poli Jantung RSI Universitas Islam Kota Malang

Usia (Tahun)	Jumlah	Persentase (%)
45-54	17	38,64
55-64	22	50,00
65-74	5	11,36
Jumlah	44	100



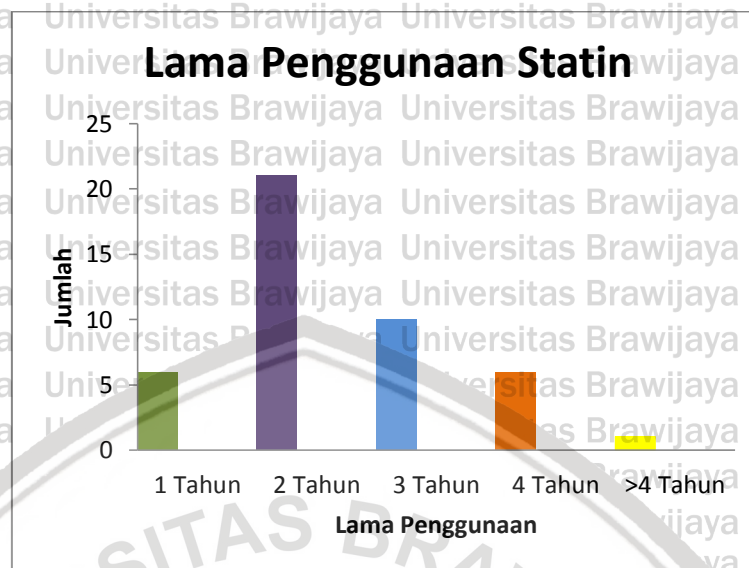
Grafik 5.1 Persebaran Usia Penderita Penyakit Jantung Koroner di Poli Jantung RSI Universitas Islam Kota Malang

5.1.2 Lama Penggunaan Statin

Pengelompokan lama penggunaan statin dari 44 pasien juga dilakukan untuk melihat persebaran lama pasien menggunakan statin. Selain itu berguna untuk menentukan pengaruh lama penggunaan statin terhadap peningkatan kadar glukosa darah dalam penelitian ini.

Tabel 5.2 Lama Penggunaan Simvastatin pada Penderita Penyakit Jantung Koroner di Poli Jantung RSI Universitas Islam Kota Malang

Lama Penggunaan Simvastatin (Tahun)	Jumlah	Persentase (%)
1	6	13,64
2	21	47,72
3	10	22,73
4	6	13,64
>4	1	2,27
Jumlah	44	100



Grafik 5.2 Lama Penggunaan Simvastatin pada Penderita Penyakit Jantung Koroner di Poli Jantung RSI Universitas Islam Kota Malang

5.1.3 Glukosa Darah Pasien

Terdapat 44 pasien dengan penyakit jantung koroner stabil dengan usia pasien diatas 45 tahun yang memenuhi kriteria inklusi. Penelitian ini kemudian mengelompokkan dari 44 pasien tersebut ke dalam dua kelompok dimana 22 pasien masuk dalam kelompok pasien PJK dengan DM dan 22 pasien masuk dalam kelompok pasien PJK tanpa DM. Masing-masing kelompok terdapat tiga data kadar glukosa darah yang dilakukan setiap bulan berturut-turut selama tiga bulan.

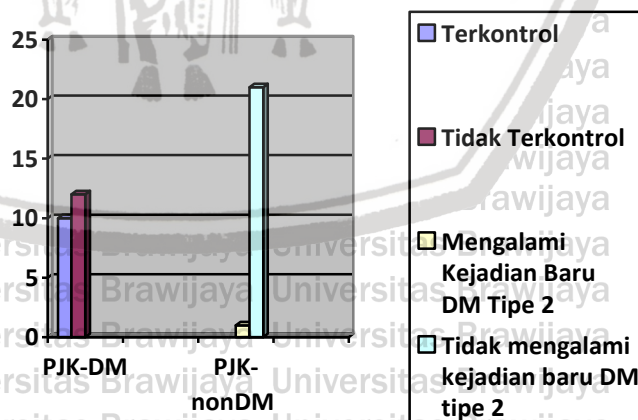
Menurut pedoman Perkeni 2015, pasien dapat dikatakan menderita Diabetes Mellitus jika kadar GDP pasien lebih dari 126 mg/dL dan GD2JPP pasien lebih dari 200 mg/dL. Begitu juga dengan pasien yang sudah menderita DM, kadar glukosa dikatakan terkontrol jika kedua kadar GDP dan GD2JPP tidak melebihi batas tersebut. Berdasarkan pedoman tersebut dalam tabel 5.3 diinterpretasikan DM tipe 2 terkontrol

jika kadar GDP < 126mg/dL dan GD2JPP < 200 mg/dL dan DM tipe 2 tidak terkontrol jika kadar GDP > 126 mg/dL dan GD2JPP > 200 mg/dL.

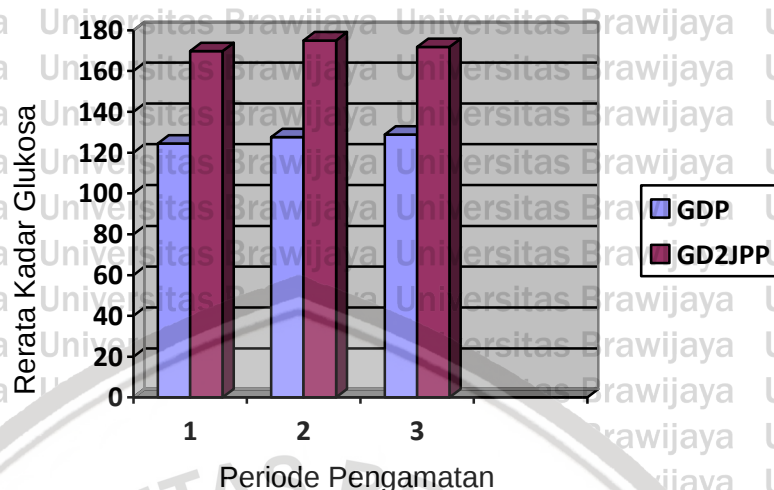
Begitu juga dalam menginterpretasikan data dari pasien PJK-nonDM telah mengalami kejadian baru DM jika kadar GDP > 126 mg/dL dan GD2JPP > 200 mg/dL dan pasien tidak mengalami kejadian baru DM jika kadar GDP dan GD2JPP dibawah batas kadar tersebut. Berikut adalah tabel dan grafik jumlah dan presentase interpretasi kadar glukosa darah pada pasien PJK-DM dan PJK-nonDM.

Tabel 5.3 Interpretasi Kadar Glukosa Darah pada PJK-DM dan PJK-nonDM di Poli Jantung RSI Universitas Islam Kota Malang

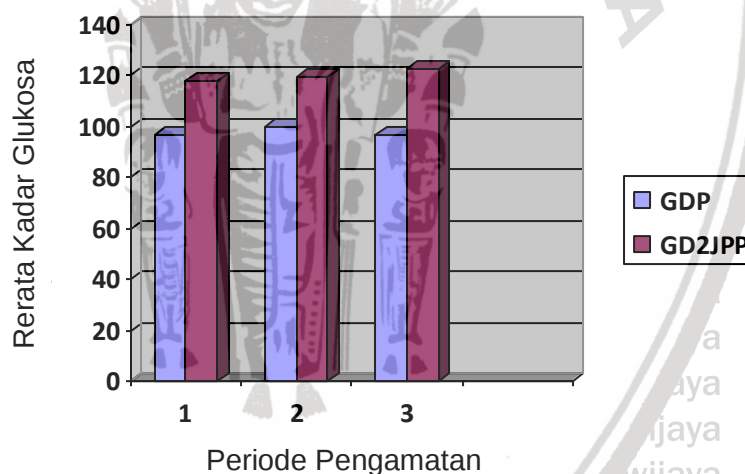
		Jumlah	Persentase (%)
PJK-DM	Terkontrol	10	22,73
	Tidak Terkontrol	12	27,27
PJK-nonDM	Tidak mengalami kejadian baru DM Tipe 2	21	47,73
	Telah mengalami kejadian baru DM Tipe 2	1	2,27
	Jumlah	44	100



Grafik 5.3 Interpretasi Kadar Glukosa Darah pada PJK-DM dan PJK-nonDM di Poli Jantung RSI Universitas Islam Kota Malang



Grafik 5.4 Rerata Kadar Glukosa Darah pada PJK-DM di Poli Jantung RSI Universitas Islam Kota Malang



Grafik 5.5 Rerata Kadar Glukosa Darah pada PJK-nonDM di Poli Jantung RSI Universitas Islam Kota Malang

Tabel 5.4 Penggunaan Obat Antidiabetes pada Pasien PJK-DM

No.	Inisial Pasien	Profil Glukosa Bulan ke-1		Profil Glukosa Bulan ke-2		Profil Glukosa Bulan ke-3		Interpretasi	Obat Antidiabetes
		GDP	GD2JPP	GDP	GD2JPP	GDP	GD2JPP		
1.	Ny. END	145	209	162	210	157	187	+	Metformin
2.	Tn. SSH	112	171	114	182	115	180	-	Glimepirid
3.	Ny. VRK	128	126	128	152	142	152	+	Metformin
4.	Tn. PTY	115	162	118	182	123	150	-	Metformin
5.	Ny. SLM	138	167	145	168	138	170	+	Metformin
6.	Tn. ASM	109	134	114	142	115	147	-	acarbose
7.	Tn. SKR	86	120	89	125	88	117	-	candesartan, glimepirid
8.	Ny. STR	119	221	124	274	134	264	+	metformin
9.	Tn. EDY	125	174	127	182	120	178	+	glimepirid,
10.	Ny. ASK	142	168	150	176	162	187	+	metformin
11.	Tn. WRD	120	152	124	162	120	147	-	glimepirid
12.	Ny. SCK	109	201	110	186	105	176	+	Metformin, glimepirid
13.	Tn. WBS	187	209	167	192	178	198	+	metformin
14.	Tn. HRY	89	181	99	183	110	178	-	glimepirid, acarbose
15.	Ny. SSN	134	168	161	185	147	174	+	metformin
16.	Ny. IDM	143	214	108	134	124	187	+	metformin, acarbose
17.	Tn. TRS	112	158	117	159	122	167	-	glimepirid, acarbose
18.	Tn. SYP	112	162	114	168	114	154	-	glimepirid
19.	Tn. SLH	145	181	154	193	145	176	+	metformin
20.	Ny. SFH	120	152	124	157	123	164	-	glimepirid,
21.	Tn. AGL	126	126	135	156	132	154	+	metformin
22.	Tn. SYN	124	178	124	183	120	173	-	glimepirid

5.2 Pengujian Statistik

5.2.1 Uji Normalitas Data

Kedua kelompok data tersebut di uji normalitas sebelum diuji hipotesis t-tidak berpasangan dan *repeated* Anova. Uji normalitas ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui apakah sebaran data pada kedua kelompok berdistribusi normal atau tidak. Uji normalitas yang digunakan dalam penelitian ini bergantung pada jumlah responden penelitian. Uji normalitas untuk uji t-tidak berpasangan karena data yang digunakan lebih dari 50 maka uji normalitas yang digunakan yaitu uji *Kolmogorov-Smirnov*. Uji normalitas untuk uji *repeated* Anova karena data

yang digunakan kurang dari 50 maka uji normalitas yang digunakan yaitu uji *Shapiro Wilk*.

5.2.1.1 Uji Normalitas Data untuk Uji T-Tidak Berpasangan

Tabel 5.5 Hasil Uji Normalitas Kolmogorov-Smirnov

	N	Rerata $\pm$ s.b	p
GDP PJK-DM	66	127,0 $\pm$ 20,6	0,005
GDP PJK-nonDM	66	97,8 $\pm$ 14,7	0,000
GD2JPP PJK-DM	66	172,2 $\pm$ 28,5	0,004
GD2JPP PJK-nonDM	66	119,7 $\pm$ 30,9	0,000

Interpretasi uji normalitas data dikatakan berdistribusi tidak normal apabila nilai $p < 0,05$ dan hasil uji normalitas data dikatakan berdistribusi normal apabila semua kelompok menghasilkan nilai $p > 0,05$. Apabila terdapat satu kelompok dari masing-masing variabel nilai $p < 0,05$ maka data tetap dikatakan tidak berdistribusi normal.

Berdasarkan hasil uji normalitas *Kolmogorov-Smirnov* yang digunakan semua data menunjukkan nilai $p < 0,05$ sehingga berdasarkan aturan interpretasi uji normalitas yang telah ditetapkan data tersebut berdistribusi tidak normal meskipun transformasi data telah dilakukan.

Syarat utama data harus berdistribusi normal tidak terpenuhi maka uji hipotesis yang dipakai adalah uji alternatif t-tidak berpasangan, yaitu uji *Mann Whitney*.

5.2.1.2 Uji Normalitas Data untuk Uji *Repeated Anova*

Tabel 5.6 Hasil Uji Normalitas *Shapiro Wilk*

			N	Rerata ± s.b	p
PJK-DM	GDP	1	22	124,5 ± 28,5	0,100*
		2	22	127,6 ± 20,9	0,272*
		3	22	128,8 ± 20,4	0,498*
	GD2JPP	1	22	169,7 ± 28,8	0,403*
		2	22	175,0 ± 30,2	0,010
		3	22	171,8 ± 27,5	0,004
PJK-nonDM	GDP	1	22	96,8 ± 15,2	0,000
		2	22	100,0 ± 15,2	0,000
		3	22	96,5 ± 14,2	0,000
	GD2JPP	1	22	117,7 ± 32,3	0,000
		2	22	119,2 ± 31,6	0,000
		3	22	122,2 ± 30,0	0,000

Keterangan :

* = Data berdistribusi normal

Berdasarkan hasil uji normalitas *Shapiro Wilk* untuk uji *repeated Anova* yang digunakan menunjukkan data GDP bulan 1, 2, dan 3 pada pasien PJK-DM dan GD2JPP bulan 1 pada pasien PJK-DM berdistribusi normal karena menunjukkan nilai $p > 0,05$. Data GDP dan GD2JPP pada PJK-DM maupun PJK-nonDM yang lainnya menunjukkan hasil distribusi data yang tidak normal yang ditunjukkan dengan nilai $p < 0,05$.

5.2.2 Uji Hipotesis

Uji hipotesis t-tidak berpasangan tidak dilakukan lagi untuk menguji hipotesis dari penelitian dikarenakan distribusi data yang tidak normal sehingga uji alternatif *Mann Whitney* digunakan. Uji hipotesis untuk menilai adanya hubungan peningkatan kadar glukosa darah setiap bulan pada pasien PJK dengan DM dan pasien PJK tanpa DM setiap bulannya menggunakan uji *repeated* untuk semua data yang berdistribusi normal. Sedangkan pada data yang berdistribusi tidak normal menggunakan uji alternatif *repeated Anova*, yaitu uji *Friedman*.

5.2.2.1. Uji Hipotesis *Mann Whitney U-Test*

Uji hipotesis t-tidak berpasangan tidak dilakukan lagi untuk menguji hipotesis dari penelitian dikarenakan distribusi data yang tidak normal. Uji alternatif *Mann Whitney* dilakukan untuk menguji hipotesis penelitian ini untuk menilai perbandingan peningkatan kadar glukosa darah pada masing-masing kelompok PJK-DM dan pasien PJK-nonDM. Uji ini membandingkan berdasarkan masing-masing pemeriksaan kadar glukosa darah yaitu GDP dan GD2JPP. Berikut adalah hasil uji hipotesis komparatif tidak berpasangan menggunakan aplikasi SPSS.

Tabel 5.7 Hasil uji *Mann Whitney*

	N	p
GDP PJK-DM	66	0,000
PJK-nonDM		
GD2JPP PJK-DM	66	0,000
PJK-nonDM		

Berdasarkan hasil uji hipotesis *Mann Whitney* dengan nilai $p \leq 0,05$ menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna pada

kadar glukosa darah (GDP dan GD2JPP) pasien PJK-DM dengan kadar glukosa darah (GDP dan GD2JPP) pasien PJK-nonDM.

5.2.2.2. Uji Hipotesis *Repeated Anova*

Uji hipotesis *repeated Anova* ini digunakan untuk menilai adanya hubungan peningkatan kadar glukosa darah setiap bulan pada pasien PJK-DM dan pasien PJK-nonDM pada data yang berdistribusi normal sedangkan data dengan salah satu distribusi tidak normal menggunakan uji alternatif *repeated Anova*, yaitu uji *Friedman*. Berikut ini adalah tabel hasil uji hipotesis *repeated Anova* pada data yang berdistribusi normal.

Tabel 5.8 Hasil Uji Hipotesis *Repeated Anova*

				IK 95%		p
				Perbedaan Rerata		
					Minimum Maksimum	
GDP PJK-DM	1	2	-3,09	-8,34	2,16	0,234*
		3	-4,27	-8,53	-0,02	0,049
	2	1	3,09	-2,16	8,34	0,234*
		3	-1,18	-4,84	2,47	0,509*
	3	1	4,27	0,02	8,53	0,049
		2	1,18	-2,47	4,84	0,509*

Keterangan :

* = Terdapat perbedaan signifikan

Berdasarkan tabel hasil uji diatas menunjukkan perbandingan pengukuran pertama dengan kedua, kedua dengan ketiga dan pertama dengan ketiga. Dilihat dari nilai p untuk setiap perbandingan bahwa pengukuran GDP pasien PJK-DM pada bulan pertama dengan kedua terdapat perbedaan. Begitu juga dengan pengukuran GDP pasien PJK-

DM pada bulan pertama dengan ketiga terdapat perbedaan. Namun hasil pengukuran pada bulan kedua dengan ketiga tidak terdapat perbedaan.

5.2.2.3. Uji Hipotesis *Friedman*

Uji hipotesis *Friedman* digunakan untuk menilai adanya perbedaan kadar glukosa darah (GDP dan GD2JPP) pada pasien PJK-DM dan PJK-nonDM untuk diketahui adanya hubungan peningkatan kadar glukosa darah setiap bulan pada pasien PJK-DM dan pasien PJK-nonDM. Uji ini dilakukan pada data yang berdistribusi tidak normal. Berikut adalah tabel hasil uji hipotesis *Friedman* untuk data yang berdistribusi tidak normal.

Tabel 5.9 Hasil Uji Hipotesis *Friedman*

	Bulan	p
GD2JPP PJK-DM	1	0,008*
	2	
	3	
GDP PJK-nonDM	1	0,000*
	2	
	3	
GD2JPP PJK-nonDM	1	0,000*
	2	
	3	

Keterangan :

* = Terdapat perbedaan signifikan

Berdasarkan hasil uji *Friedman* di atas menunjukkan bahwa data-data tersebut menunjukkan nilai $p < 0,05$ dimana nilai ini menunjukkan bahwa paling tidak terdapat perbedaan pada dua pengukuran setiap bulannya. Detail perbedaan pada kedua pengukuran dapat dijelaskan pada Uji *Post Hoc*.

Tabel 5.10 Hasil Analisis *Post-Hoc*

	P
PJK-DM	GD2JPP PJK-DM bulan ke-2 dan bulan ke-1 0,018*
	GD2JPP PJK-DM bulan ke-3 dan bulan ke-2 0,095
	GD2JPP PJK-DM bulan ke-3 dan bulan ke-1 0,626
	GDP bulan ke-2 dan bulan ke-1 0,000*
PJK-nonDM	GDP bulan ke-3 dan bulan ke-2 0,000*
	GDP bulan ke-3 dan bulan ke-1 0,551
	GD2JPP bulan ke-2 dan bulan ke-1 0,007*
	GD2JPP bulan ke-3 dan bulan ke-2 0,004*
	GD2JPP bulan ke-3 dan bulan ke-1 0,003*

Keterangan :

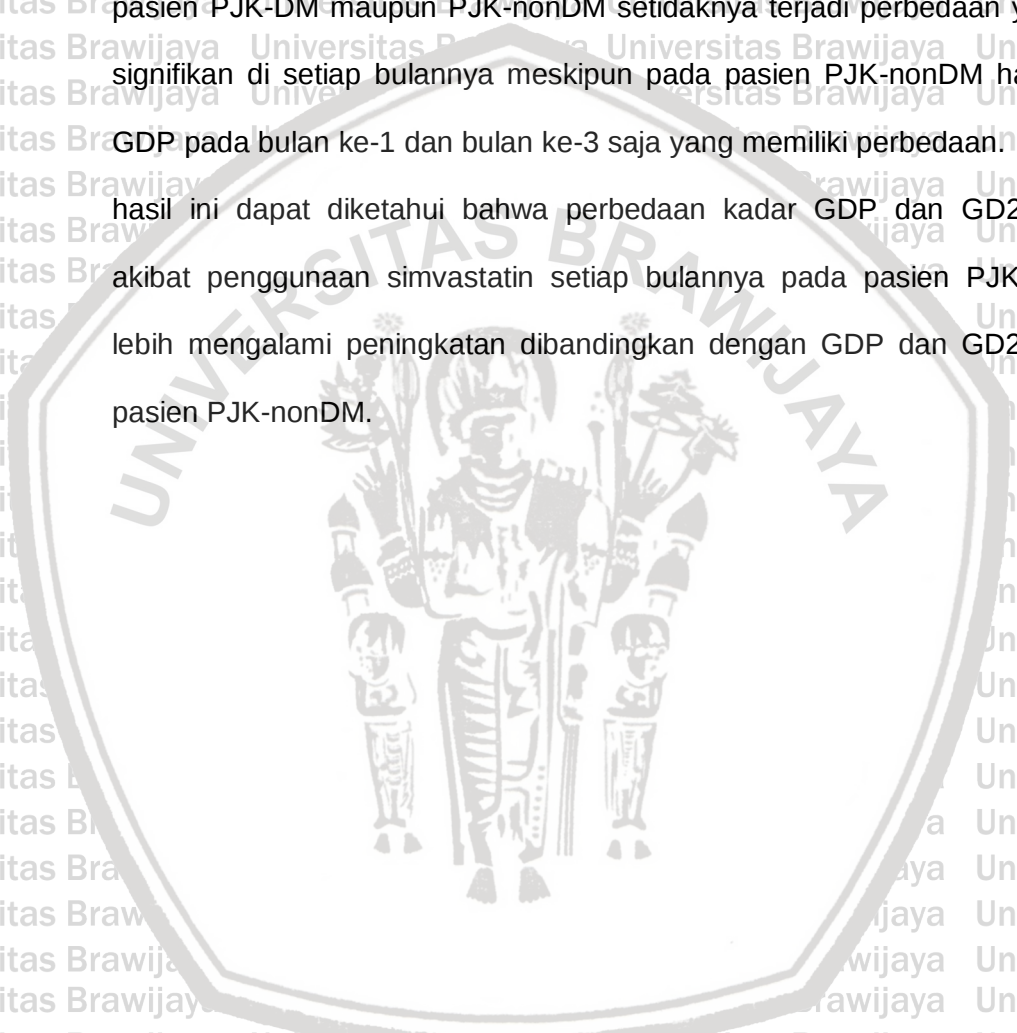
* = Terdapat perbedaan signifikan

Berdasarkan uji analisis *Post-Hoc* diatas dapat disimpulkan bahwa GD2JPP pada bulan ke-1 berbeda dengan bulan ke-2 karena menunjukkan nilai $p < 0,05$ sedangkan GD2JPP pada bulan ke-3 tidak ada perbedaan dengan bulan ke-1 dan bulan ke-2 karena menunjukan nilai $p > 0,05$. Begitu juga dengan GDP pasien PJK-nonDM pada bulan ke-1 berbeda dengan bulan ke-3. GDP pasien PJK-nonDM bulan ke-2 tidak berbeda dengan bulan ke-1 dan bulan ke-3. Berbeda dengan GD2JPP pada pasien PJK-nonDM menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan antara bulan ke-1 dan bulan ke-2, bulan ke-2 dan bulan ke-3, bulan ke-1 dan bulan ke-3.

Hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa perbedaan hanya terjadi pada GD2JPP pasien PJK-DM pada bulan ke-3 dengan GD2JPP bulan

ke-1 dan bulan ke-2. Kadar glukosa darah pada pasien PJK-nonDM yang terdapat perbedaan hanya GDP pada bulan ke-1 dan bulan ke-3.

Berdasarkan uji hipotesis yang telah dilakukan baik uji *repeated* Anova dan uji *Friedman* menunjukkan bahwa GDP dan GD2JPP pada pasien PJK-DM maupun PJK-nonDM setidaknya terjadi perbedaan yang signifikan di setiap bulannya meskipun pada pasien PJK-nonDM hanya GDP pada bulan ke-1 dan bulan ke-3 saja yang memiliki perbedaan. Dari hasil ini dapat diketahui bahwa perbedaan kadar GDP dan GD2JPP akibat penggunaan simvastatin setiap bulannya pada pasien PJK-DM lebih mengalami peningkatan dibandingkan dengan GDP dan GD2JPP pasien PJK-nonDM.



BAB 6

PEMBAHASAN HASIL

Penelitian dengan surat laik etik No. 124 / EC / KEPK - S1 - Farm / 05 / 2018 yang berjudul “Perbandingan Kadar Glukosa Darah pada Pasien PJK-DM dan PJK-nonDM akibat Penggunaan Statin” dilakukan di Poli Jantung Rumah Sakit Islam Universitas Islam Kota Malang dimulai dari bulan Februari hingga Juni 2018. Jenis penelitian berupa non eksperimental (observasional) dengan analisis deskriptif analitik untuk mengetahui perbandingan kadar glukosa darah (GDP dan GD2JPP) selama 3 bulan pada pasien PJK-DM dan PJK-nonDM. Terdapat 44 pasien PJK yang memenuhi inklusi dan menyetujui *Inform Consent*. Data penelitian diambil melalui rekam medis dari pasien untuk mengetahui apakah pasien memenuhi kriteria inklusi penelitian. Data dari rekam medis yang diambil berupa diagnosis PJK stabil dengan atau tanpa disertai DM tipe 2, hasil pemeriksaan kadar glukosa darah (GDP dan GD2JPP) pasien PJK-DM, dosis, dan lama penggunaan statin (simvastatin) yang diterima. Data kadar glukosa darah (GDP dan GD2JPP) pada pasien PJK-nonDM diketahui dari hasil pemeriksaan kadar glukosa darah yang dilakukan di Laboratorium RSI Unisma Kota Malang yang dilakukan setiap bulan selama 3 bulan berturut-turut.

6.1 Perbandingan Kadar Glukosa Darah pada Pasien PJK-DM dan PJK-nonDM

Seperti yang diketahui dari hasil uji hipotesis *Mann Whitney* yang sudah dilakukan diketahui bahwa ada perbedaan yang signifikan pada kadar glukosa darah (GDP dan GD2JPP) pada pasien PJK-DM dan kadar glukosa darah (GDP

dan GD2JPP) pada pasien PJK-nonDM. Hasil yang berbeda pada pasien PJK-DM dapat dipengaruhi oleh penggunaan obat lain seperti obat antidiabetes yang digunakan pasien. Obat antidiabetes yang banyak digunakan pasien PJK-DM untuk mengontrol kadar glukosa darah pasien adalah metformin dan glimepirid meskipun beberapa pasien juga menggunakan obat lainnya sebagai pengontrol kadar glukosa darah.

Metformin adalah obat antidiabetes golongan biguanid dengan mekanisme kerja menghambat produksi glukosa (glukoneogenesis) di hati untuk mengontrol kadar glukosa darah (ADA, 2014). Berbeda golongan dengan metformin, glimepirid termasuk ke dalam golongan sulfonilurea yang bekerja menstimulasi sekresi insulin pada sel-sel beta pankreas untuk mengontrol kadar glukosa darah. Meskipun keduanya merupakan obat antidiabetes non insulin yang cukup potensial tetapi apabila dilihat dari data yang sudah diperoleh pengontrolan kadar glukosa darah pada pasien yang menggunakan glimepirid lebih baik daripada pasien yang menggunakan metformin.

Apabila dihubungkan dengan penggunaan simvastatin, mekanisme glimepirid dapat meningkatkan kadar adiponektin dan menurunkan TNF- α sedangkan disisi lain simvastatin juga dapat menurunkan pelepasan adiponektin dalam adiposit yang mengakibatkan penurunan sensitivitas insulin. Mekanisme glimepirid yang bertolak belakang dengan mekanisme simvastatin inilah yang dapat menyeimbangi pengaruh dari pelepasan adiponektin sehingga risiko penurunan sensitivitas insulin juga semakin kecil. Hubungan inilah yang diduga sebagai penyebab mengapa pada pasien yang menggunakan glimepirid lebih terkontrol kadar glukosa darahnya meskipun penggunaan statin tetap diberikan.

Sehingga penggunaan glimepirid bersama statin (simvastatin) lebih efektif dalam mencegah tidak terkontrolnya kadar glukosa darah pada pasien PJK-DM.

Ulasan dari penelitian lain menyebutkan bahwa tidak terkontrolnya kondisi DM tipe 2 pasien juga dipengaruhi oleh dosis simvastatin. Risiko peningkatan kadar glukosa darah dan HbA1c lebih besar pada pemberian dosis yang lebih tinggi dan intensif untuk pengurangan LDL-C (Preiss *et al.*, 2011; Simsek *et al.*, 2012). Berdasarkan penjelasan tersebut, risiko tidak terkontrolnya kadar glukosa darah tidak hanya dapat dinilai dari kadar GDP dan GD2JPP saja tetapi pemeriksaan kadar HbA1c juga harus dilakukan. Dosis dalam penelitian yang dilakukan juga masih tergolong dalam statin dosis sedang (20 mg) sehingga pada pasien PJK-DM yang tidak memiliki faktor risiko seperti usia diatas 45 tahun, dan genetik atau riwayat keluarga kadar glukosa darah masih dapat terkontrol dengan baik.

6.2 Risiko Terjadinya Kejadian Baru DM Tipe 2 akibat Penggunaan Simvastatin

Berdasarkan hasil data demografi 44 pasien yang menjadi responden penelitian, persentase penggunaan statin terbanyak yaitu 2 tahun. Pada beberapa penelitian yang sudah dilakukan lama penggunaan statin di atas 1 tahun dapat meningkatkan kadar glukosa darah pada pasien PJK. Hasil uji hipotesis perbandingan menunjukkan perbedaan kadar glukosa darah (GDP dan GD2JPP) setiap bulan pada pasien PJK-DM lebih tidak terkontrol atau lebih mengalami peningkatan dibandingkan pada pasien PJK-nonDM. Meskipun pada pasien PJK-nonDM terdapat perbedaan, namun tidak menunjukkan perbedaan yang sangat signifikan dan kadar glukosa masih dalam rentang kadar normal hanya terdapat 1 pasien yang menunjukkan kadar glukosa darah (GDP dan

GD2JPP) yang di atas normal. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pada pasien PJK-nonDM tidak terjadi kejadian baru DM tipe 2.

Penelitian yang pernah dilakukan pada sejumlah pasien PJK yang disertai dengan penyakit DM akibat penggunaan statin yang memiliki sifat statin lipofilik menunjukkan peningkatan yang signifikan selama 16 minggu pada kadar HbA1c meskipun rata-rata kadar glukosa darah puasa tidak berbeda secara signifikan.

Studi ilmiah lain juga menunjukkan hasil yang bertentangan baik efek menguntungkan dan merugikan dari terapi statin pada sekresi insulin dan sensitivitas insulin. Penelitian tersebut membantah jika pengaruh statin terhadap kadar glukosa darah dengan mengurangi sekresi insulin bukan sensitivitas insulin melalui beberapa mekanisme. Beberapa dugaan yang telah diajukan yaitu melalui penghambatan ambilan glukosa melalui glukosa transporter 2 (GLUT2), penghambatan glukokinase oleh plasma yang berasal dari kolesterol, dan penurunan produksi ATP karena berkurangnya produksi ubiquinone (CoQ10) dimana mekanisme-mekanisme tersebut masih belum dapat dipastikan secara pasti (Nakata dkk., 2006; Ganesan, 2013).

Perbandingan risiko dan manfaat dari penggunaan obat golongan statin juga dibahas dalam meta-analisis dari Cholesterol Treatment Trialists (CTT) sebelumnya. Hasil dari meta-analisis tersebut menunjukkan bahwa pemberian statin lebih dari 4 tahun dapat menurunkan angka kematian dari pasien PJK dengan penurunan kadar LDL-C 1 mmol/L (39 mg/dl) dan kejadian baru DM tipe 2 hanya menjadi risiko kecil dari pengobatan statin (Sattar *et al.*, 2010). Seperti yang sudah disebutkan sebelumnya bahwa risiko terjadinya kejadian baru DM tipe 2 akibat penggunaan statin juga lebih besar dengan pemberian statin dosis tinggi dan intensif.

Munculnya kejadian baru DM tipe 2 akibat penggunaan simvastatin dapat juga dipengaruhi beberapa faktor lain yaitu usia diatas 45 tahun, genetik atau riwayat keluarga dan indeks massa tubuh $> 30 \text{ Kg/m}^2$. Selain dari beberapa faktor tersebut penelitian lain yang dilakukan pada 115.709 penduduk di wilayah Lombardy (Italia) menghubungkan kepatuhan pasien dengan risiko terjadinya kejadian baru DM tipe 2 akibat penggunaan statin. Penelitian tersebut menunjukkan risiko terjadinya kejadian baru DM tipe 2 akan meningkat seiring dengan meningkatnya kepatuhan penggunaan obat statin juga meningkat (Giovanni et al., 2014).

6.3 Faktor Lain yang Mempengaruhi Terjadinya Kejadian Baru DM Tipe 2

Dilihat dari hasil uji hipotesis yang telah dilakukan selain lama penggunaan statin yang menjadi faktor dalam perubahan glukosa darah faktor lain juga dapat mempengaruhi seperti sifat lipofilik, indeks massa tubuh, usia pasien dan genetik. Berikut adalah penjelasan beberapa faktor yang dapat mempengaruhi kadar glukosa darah.

a. Sifat lipofilik simvastatin

Seperti yang sudah disebutkan bahwa pada penelitian ini golongan statin yang digunakan yaitu simvastatin dengan dosis 20 mg. Simvastatin merupakan golongan statin yang bersifat lipofilik dimana pada beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa statin yang bersifat lipofilik lebih besar pengaruhnya terhadap peningkatan kadar glukosa darah terutama pada pasien PJK-nonDM. Sifat lipofilik dapat menyebabkan statin lebih mudah mengalami *first-pass effect* karena difusi pasif melalui sel hepatosit dan berdasarkan struktur kimianya mempengaruhi interaksinya dengan resptor HMG-CoA reduktase. Substrat obat yang berpenetrasi ke dalam hepatosit menyebabkan statin lipofilik

tampak pada mekanisme hepatik maupun ekstrahepatik dalam hal ini mempengaruhi sekresi adiponektin dalam jaringan adiposit.

Survei Pemeriksaan Kesehatan dan Gizi Nasional (NHANES) di Amerika melaporkan asupan kalori total dan asupan lemak yang lebih tinggi pada pasien yang menggunakan simvastatin (Sugiyama *et al.*, 2014). Asupan kalori total dan asupan lemak yang meningkat ini dihubungkan oleh peningkatan nafsu makan akibat penurunan kadar leptin yang dipengaruhi oleh simvastatin. Leptin merupakan bagian dari adiponektin yang juga dapat mempengaruhi sensitivitas insulin, sehingga penurunan leptin juga dapat mengakibatkan penurunan sensitivitas dari insulin. Beberapa penelitian mencoba menjelaskan jika hal tersebut dapat terjadi karena struktur lipofilik dari statin khususnya simvastatin dapat menurunkan ekspresi mRNA leptin melalui sinyal kinase ekstraseluler dan jalur gamma reseptor-aktif proliferasi peroksisom (Singh *et al.*, 2018).

Berbeda dengan mekanisme di atas, mekanisme simvastatin sebagai efek pleiotropik pada perbaikan dari dampak negatif TNF- α terhadap fungsi endotel pembuluh darah koroner melalui penekanan perubahan inflamasi dengan menghambat pembentukan koloni leukosit dan penurunan aktivitas fagositosis dan sekresi TNF- α oleh adiponektin berkorelasi negatif terhadap sensitivitas insulin. TNF- α dapat menekan ekspresi gen yang mengatur ambilan dan metabolisme glukosa serta meningkatkan ekspresi gen yang terlibat dalam sintesis kolesterol dan asam lemak sehingga TNF- α juga dapat merusak sinyal insulin. Hal tersebut dapat terjadi akibat aktivasi serine kinase yang meningkatkan fosforilasi serine dari insulin reseptor substrate-1 dan-2 (IRS-1 dan IRS-2). Salah satu mekanisme statin juga menyebutkan bahwa pemberian statin dapat mempengaruhi sensitivitas insulin dengan meningkatkan TNF- α melalui

penurunan kadar adiponektin. Berdasarkan penjelasan tersebut dapat diketahui jika pemberian statin pada pasien PJK lebih besar pengaruhnya terhadap pembuluh darah koroner dibandingkan pengaruhnya pada sensitivitas insulin.

Meskipun menunjukkan beberapa hasil yang positif jika sifat lipofil statin sangat berpengaruh terhadap sensitivitas insulin, meta-analisis RCT terbaru menunjukkan jika simvastatin tidak terlalu berpengaruh terhadap perubahan adiponektin yang menyebabkan penurunan sensitivitas insulin (Chen *et al.*, 2017). Perbedaan ini dapat dipengaruhi oleh banyak hal dimana jika dihubungkan dengan struktur kimianya, pengaruh yang tidak signifikan terhadap adiponektin dapat disebabkan karena adanya perbedaan afinitas ikatan simvastatin pada setiap jaringan. Perbedaan afinitas ikatan pada jaringan tertentu ini dapat mempengaruhi farmakokinetik dan farmakodinamik yang berbeda dari simvastatin sehingga tidak dapat dipastikan secara pasti jika simvastatin dapat menurunkan sensitivitas insulin secara langsung.

b. Usia

Usia pasien juga disebut dapat mempengaruhi risiko terjadinya kejadian baru DM tipe 2 pada PJK-nonDM dan perubahan kadar glukosa darah pada pasien PJK-DM yang mendapat terapi statin tanpa melihat indeks massa tubuh ataupun kadar LDL pasien. Rata-rata usia pasien PJK-nonDM dalam penelitian ini yaitu di atas 45 tahun sedangkan pada pasien PJK-DM di atas 50 tahun dengan lama penggunaan statin paling banyak yaitu 2 tahun. Diketahui pada usia 45 tahun ke atas tubuh telah mengalami perubahan pada fisiologis tubuh termasuk juga pada organ pankreas sehingga berpengaruh juga terhadap sekresi insulin pada usia tersebut (Suyono, 2007).

c. Indeks Massa Tubuh (IMT)

Beberapa penelitian menyebutkan bahwa peningkatan risiko terjadinya kejadian baru DM tipe 2 terjadi pada pasien yang memiliki lebih dari satu faktor risiko. Faktor risiko pada penelitian tersebut yaitu perubahan GDP, indeks massa tubuh $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ dan peningkatan HbA1C $> 6\%$ (Ridker *et al.*, 2008). Maka dari itu dapat dikatakan jika tidak terjadinya kejadian baru DM tipe 2 pada penelitian ini juga dapat dipengaruhi oleh indeks massa tubuh.

Peningkatan IMT menunjukkan hubungan gangguan metabolik.

Peningkatan IMT menunjukkan terjadi peningkatan kadar trigliserida, penurunan kadar kolesterol HDL, peningkatan kadar faktor-faktor inflamasi, dan resistensi insulin akibat peningkatan mRNA pada LITAF. LITAF ini juga berperan dalam proses inflamasi dalam mengatur ekspresi dari TNF- α , IL-6 and MCP-1 yang mengakibatkan resistensi insulin (Wu Sheng Huiet *et al.*, 2010).

d. Genetik

Diluar beberapa faktor lain tersebut, faktor genetik juga dapat menjadi salah satu faktor yang menyebabkan terjadinya peningkatan kadar glukosa darah pasien. Diketahui dua pasien PJK-nonDM yang mengalami perubahan kadar glukosa darah yang tidak normal memiliki riwayat keluarga yang menderita Diabetes Mellitus. Hubungan genetik, penggunaan statin dan resistensi insulin dalam hal ini terdapat pada pensinyalan insulin akibat penggunaan statin melalui pengurangan unit isoprenoid yang disebabkan karena berkurangnya asam mevalonat akibat penghambatan asetil-CoA oleh HMG-CoA. Pengurangan unit isoprenoid ini juga berpengaruh pada gen-gen yang mengkode aktivasi protein

substrat reseptor insulin yaitu *phosphorilat phosphoinositid-3-kinase* (PI-3K) yang menyebabkan resistensi insulin meningkat (Pylypenko dan Goud, 2012).

6.4 Kekurangan Penelitian

Dari hasil uji hipotesis yang sudah dilakukan dapat diambil garis besar bahwa adanya perbedaan yang signifikan kadar glukosa darah (GDP dan GD2JPP) setiap bulan antara pasien PJK-DM dan pasien PJK-nonDM. Hasil uji hipotesis juga menunjukkan bahwa terdapat peningkatan kadar glukosa darah (GDP dan GD2JPP) setiap bulannya baik pada pasien PJK-DM maupun pasien PJK-nonDM. Meskipun pada peningkatan kadar glukosa darah (GDP dan GD2JPP) pada pasien PJK-nonDM ini belum mengintegrasikan terjadinya kejadian baru DM tipe 2. Hasil dari penelitian yang menunjukkan ditolaknya hipotesis penelitian ini dapat juga disebabkan oleh kekurangan yang mungkin terjadi selama penelitian. Beberapa kekurangan yang terjadi selama penelitian ini antara lain:

a. Pasien

Kekurangan dalam penelitian ini dapat disebabkan oleh pasien dimana peneliti sudah semaksimal mungkin untuk menggali informasi ketaatan pasien dalam menggunakan obat. Peneliti juga memberikan informasi tentang pengobatan yang dilakukan pasien guna memberikan dorongan kepada pasien untuk patuh dalam penggunaan obat. Terlepas dari itu semua mengingat peneliti tidak dapat mengawasi pasien 24 jam dan mengetahui secara detail aktivitas pasien kejujuran pasien kepada peneliti menjadi patokan utama dalam penelitian ini.

b. Lama Waktu Puasa

Peneliti selalu mengingatkan waktu dimulai puasa untuk pengukuran kadar glukosa darah sehari sebelum pemeriksaan dan ketika waktu dimulainya pasien harus puasa. Terlepas dari itu semua terkadang keesokan harinya ada beberapa pasien yang terlambat datang karena alasan tertentu sehingga lamanya puasa dapat melebihi 10 jam. Selain itu waktu penelitian yang bertepatan dengan bulan suci Ramadhan, lama pasien untuk berpuasa 11 jam 30 menit dihitung dari waktu akhir sahur yaitu 04.15 hingga 17.25. Lama waktu puasa yang dianjurkan untuk pemeriksaan kadar glukosa darah adalah 8-10 jam dimana waktu tersebut merupakan waktu maksimal dalam mengurangi variabilitas substansi makanan yang dapat mempengaruhi kadar glukosa dalam darah. Selain itu, waktu 8-10 jam ini merupakan waktu dimana pengeluaran insulin dipertahankan hingga kadar glukosa kembali normal. Lama berpuasa lebih dari 10 jam tersebut mempengaruhi terhadap disekresikannya hormon lain seperti kortisol untuk meningkatkan kadar glukosa dalam darah sebagai reaksi homeostatis tubuh. Untuk itu, apabila pasien berpuasa lebih dari 10 jam maka hasil pemeriksaan kadar glukosa darah bisa menjadi tidak akurat.

c. Waktu Pengukuran Sampel Darah

Waktu pengukuran sampel darah ini berhubungan dengan kapan dilakukan pengambilan dan pengukuran sampel darah. Kadar glukosa darah bervariasi dalam 24 jam. Pagi hari merupakan waktu yang tepat dalam melakukan pemeriksaan laboratorium karena pada pagi hari adalah keadaan basal tubuh setelah beristirahat malam hari dan kadar analit yang diperiksa pada pagi hari merupakan hasil terendah dimana kadar analit ini akan memberikan hasil yang berbeda pada sore hari (Bender dan Mayes, 2012). Beberapa pasien

melakukan pengambilan dan pengukuran darah pada malam hari dikarenakan alasan pekerjaan sehingga tetap dilakukan pengambilan dan pengukuran darah di waktu malam hari. Hal ini dapat menjadi faktor pembeda karena dapat mempengaruhi keakuratan hasil pemeriksaan kadar glukosa darah.



BAB 7

PENUTUP

7.1. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian berjudul “Perbandingan Kadar Glukosa Darah pada Pasien PJK-DM dan PJK-nonDM akibat Penggunaan Statin” dilakukan di Poli Jantung Rumah Sakit Islam Universitas Islam Kota Malang yang sudah dilakukan dapat diperoleh beberapa kesimpulan, yaitu :

1. Terdapat perbedaan kadar glukosa darah (GDP dan GD2JPP) yang cukup signifikan pada pasien PJK-DM dan PJK-nonDM, namun kadar glukosa darah GDP dan GD2JPP pada pasien PJK-nonDM belum menunjukkan terjadinya kejadian baru DM tipe 2 (*New Onset Diabetes*).
2. Faktor lain yang dapat mempengaruhi peningkatan kadar glukosa darah (GDP dan GD2JPP) baik pada PJK-DM maupun PJK-nonDM yaitu sifat lipofilik statin, indeks massa tubuh (IMT), usia pasien dan genetik.

7.2. Saran

1. Saran yang dapat diberikan untuk penelitian selanjutnya yaitu dapat dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai perbandingan kadar glukosa darah akibat penggunaan golongan statin lainnya sehingga dapat lebih menguatkan penelitian-penelitian luar maupun dalam negeri yang sudah pernah dilakukan.
2. Saran yang diberikan kepada peneliti selanjutnya adalah memperbaiki kekurangan yang terjadi dalam penelitian ini sehingga didapatkan hasil penelitian baru yang lebih akurat.
3. Diharapkan hasil penelitian ini juga dapat menjadi pertimbangan pada saat pengkajian resep oleh profesional kesehatan yang bersangkutan guna meningkatkan kewaspadaan dalam pemantauan dosis, lama terapi, dan kombinasi obat golongan statin dengan obat antidiabetes untuk mengoptimalkan efek terapi dan meminimalkan risiko kejadian baru DM tipe 2 pada pengobatan pasien jantung koroner di Rumah Sakit UNISMA Malang.
4. Dilakukan pemantauan kadar GDP dan GD2JPP dengan melakukan pemeriksaan kadar glukosa darah secara rutin setiap tiga bulan sekali pada pasien PJK yang mendapat pengobatan simvastatin.

DAFTAR PUSTAKA

Abrams J. Chronic Stable Angina. *N Eng J Med*, 2005, 374: 1167-1176.

American Diabetes Association. 2011. Diagnosis And Classification Of Diabetes Mellitus, Diabetes Care.

Antman EM., Braunwald E., 2008. ST-Elevation Myocardial Infarction, in Pathology, Pathophysiology, and Clinical Features, in Braunwald E. ed. *Braunwald's Heart Disease*, 8th ed., Saunders Elsevier, Philadelphia.

Bennett P., 2008. Epidemiology of Type 2 Diabetes Millitus; *Diabetes Millitusa Fundamental and Clinical*, Lippincott William & Wilkins, Philadelphia.

Bender, D.A. & Mayes, P.A., 2012. Glukoneogenesis & Kontrol Glukosa Darah. Dalam: Biokimia Harper. Jakarta: EGC. hlm. 174–83.

Brown CDA. Windass A, Bleasby K, Lauufart B. Rosuvastutin is a high affinity substrate of hepatic organic anion transporior OATP-C. *Atheroscler Suppl*, 2001, 2: 88.

Brunner and Suddarth, 2002. *Buku Ajar Keperawatan Medikal Bedah*, edisi 8., volume 2., EGC, Jakarta.

Chapman MJ, McTuggurt F. Optimizing the pharmacology of statins. *Atheroscler Suppl*, 2002, 2: 33-7.

Chen, Weibin., Huang, Zhuo., Bi, Minghui. , Xuejing Xu, dan Nengjiang Zhao. Effects of simvastatin on serum adiponectin: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lipids Health Dis*, 2017, 16: 53.

Collins R., Armitage J., Parish S., Sleight P., Peto R. Heart Protection Study Collaborative Group MRC/BHF Heart Protection Study of Cholesterol-Lowering with Simvastatin in 5963 People with Diabetes: a Randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2003, 361(9374): 2005-16.

Corrao, Giovanni., Ibrahim, Buthaina., Nicotra, Federica, Davide Soranna, Luca Merlino et al., Statins and the Risk of Diabetes: Evidence From a Large Population-Based Cohort Study. *Epidemiology/Health Services Research*, 2014, 37 (8): 2225 – 2232.

Dahlan, M. Sopiudin., 2009, Besar Sampel dan Cara Pengambilan Sampel dalam Penelitian Kedokteran dan Kesehatan, Salemba Medika, Jakarta.

Dipiro, J., Talbert., Gary Yee., Gary Matzke., Wells., & Posey., 2005.
Pharmacotherapy Handbook, 8th Edition, The McGraw-Hill, US.

Dipiro, Joseph T., G, Barbara., Wells, Schwinghammer, Terry L., 2015.
Pharmacotherapy Handbook, 9th Edition, McGraw-Hill, US.

Farida, Yeni dan Putri, Claudia. Efek Penggunaan Simvastatin Terhadap Kenaikan Gula Darah Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2. *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 2016, 01: 58-56.

Fraker TD., Fihn SD., Gibbons R.J. 2007. *Chronic Angina Focused Update of The ACC/AHA Guidelines for The Managemen of Angina*, A Report of The American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group to Develop the Focused Update of 2002 Guidelines, Circulation.

Ganesan S., Ito MK. Coenzyme Q10 Ameliorates the Reduction in GLUT4 Transporter Expression Induced by Simvastatin in 3T3-L1 Adipocytes. *Metab Syndr Relat Disord*, 2013, 11(4): 251

Harvey EJ, Ramji DP., 2005. Interferon- γ and atherosclerosis: *Pro or antiatherogenic*, Cardiovascular Research.

Hermawati R, Dewi, Haris Candra. 2014. Penyakit Jantung Koroner, Jakarta, Kandas media.

Hunt, S.A., Abraham,W.T., Chin, M.H., Feldman, Francis G.S., Ganiats T.G., et al., ACCF/AHA Practice Guideline . *Circ AHA J*, 2009, 119(14): 391-479.

Istvan ES., Deisenhofer J. Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase. *Science*, 2001, 292: 1160–1164.

Koh K.K., Quon M.J., Han S.H., Lee Y., Kim S.J., Park J.B, et al., Differential Metabolic Effects of Pravastatin and Simvastatin in Hypercholesterolemic Patients. *Atherosclerosis*, 2009, 204(2): 482-90.

Kolovou G.D., Anagnostopoulou K.K., Cokkinos D.V., Pathophysiology of dyslipidaemia in the metabolic syndrome. *Postgrad Med J*, 2005, 81: 358-66.

Lily S., Leonard, 2011. *Pathophysiology of Heart Disease*, 5th ed., Wolters Kluwer Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia.

Manaf, A. 2006. Mekanisme Sekresi dan Aspek Metabolism Insulin: *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*, Edisi IV., Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.

Maron, D.J., Fazio, S., and Linton, M.F. Current Perspectives on statins. *Circulation*, 2000, 101: 207-213.

Nakata M., Nagasaka S., Kusaka I., Matsuoka H., Ishibashi S, Yada T. Effects of statins on the adipocyte maturation and expression of glucose transporter 4 (SLC2A4): Implications in glycaemic control. *Diabetologia*, 2006, 49: 1881-92.

Nakata M., Nagasaka S., Kusaka I., Matsuoka H., Ishibashi S., Yada T. Effects of Statins on the Adipocyte Maturation and Expression of Glucose Transporter 4 (SLC2A4). *Diabetologia*, 2006, 49: 1881-1892.

Ohmura C., Watada , Hirose, T., Tanaka Y, Kawamori R. Acute onset and worsening of diabetes concurrent with administration of statins. 2005, *Endocrine Journal*, 52: 369-72.

Packard R.R., Libby P., 2008. *Inflammation in atherosclerosis from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction*, Clin chem.

Perkeni. 2015. *Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Di Indonesia*. PB Perkeni.

Preiss D, Seshasai SRK, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, *et al.* Risk of incident diabetes with intensive dose compared with moderate dose statin therapy: A meta-analysis. *J Am Med Ass*, 2011, 305: 2556-64.

Pylypenko, O., Goud, B. Posttranslational modifications of Rab GTPases help their insertion into membranes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012,109: 5555-6.

Rajpathak S.N., Kumbhani D.J., Crandall J., Barzilai N., Alderman M., Ridker P.M. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Care*, 2009, 32: 1924-29.

Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A., *et al.*, Study Group Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *New Engl Journal Med*, 2008, 359(21): 2195-2207.

Rocco MB. Statins and diabetes risk: Fact, fiction, and clinical implications. *Clev Clin J Med*, 2012, 79: 883-93.

Rosen AB., Gelfand E.V., 2009. Pathophysiology of Acute Coronary Syndromes, in *Manajemen of Acute Coronary Syndromes* in Gelfand Eli V., Cannon Cristopher P. eds. *Coronary Disease*, Wiley Blackwell, London, p. 361-366.

Rundek T., Naini A., Sacco R., Coates K., DiMauro S. Atorvastatin Decreases the Coenzyme Q10 Level in the Blood of Patients at Risk for Cardiovascular Disease and Stroke. *Arch Neurol*, 2004, 61(6): 889-892.

Sasaki J., Iwashita, dan M., Kono, S. Statins: Beneficial or Adverse for Glucose Metabolism. *J Atheroscler Thromb*, 2006, 13: 123-9.

Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJM, et al. Statins and risk of incident diabetes: A collaborative meta-analysis of randomized statin trials. *The Lancet*, 2010, 375: 735-42.

Schachter M. Statins, drug interactions and cytochrome P450. *Br. J. Cardiol*, 2001, 8: 311–317.

Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R., et al. Prevention of Coronary and Stroke Events with Atorvastatin in Hypertensive Patients Who Have Average or Lower than Average Cholesterol Concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial– Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2003, 361(9364): 1149-58.

Simsek S, Schalkwijk CG, Wolffenbuttel BH. Effects of rosuvastatin and atorvastatin on glycaemic control in Type 2 diabetes. CORALL study. *Diabet Med*, 2012; 29: 628-31.

Singh, Prachi., Zhang, Yuebo., Sharma, Pragya., et al. Statins decrease leptin expression in human white adipocytes. *Physiol Rep*, 2018, 6(2): e13566.

Stephan D, Fihn M.D, et al., 2014. American Heart Association Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons.

Sugiyama, T., Y. Tsugawa, C. H. Tseng, Y. Kobayashi, and M. F. Shapiro. Different time trends of caloric and fat intake between statin users and nonusers among US adults:gluttony in the time of statins, *JAMA Intern. Med*, 2014, 174:1038.

Takagi T., Matsuda M., Abe M., et al., Effect of Pravastatin on the Development of Diabetes and Adiponectin Production. *Atherosclerosis*, 2008, 196(1): 114-21.

Wang, Lulu., Duan, Guanglan., Lu, Yong., Shuguang Pang, Xianping Huang, Qiang Jiang, dan Ningning Dang. The Effect of Simvastatin on Glucose Homeostasis in Streptozotocin Induced Type 2 Diabetic Rats. *Journal of Diabetes Research*, 2013, 2013: 1-6.

Wu Sheng Hui , Zhong Liu , Suzanne C. Ho. Metabolic syndrome and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Epidemiol*, 2010; 25(9):669

Xia F., Xie L., Mihic A., et al. Inhibition of Cholesterol Biosynthesis Impairs Insulin Secretion and Voltage-gated Calcium Channel Function in Pancreatic Beta-Cells. *Endocrinology*, 2008, 149(10): 5136-5145.

Yada T., Nakata M., Shiraishi T., Kakei M. Inhibition by Simvastatin, but Not Pravastatin, of Glucose-Induced Cytosolic Ca^{2+} Signalling and Insulin Secretion Due to Blockade of L-type Ca^{2+} Channels in Rat Islet Beta-Cells. *Br J Pharmacol*, 1999, 126(5): 1205-1213.

Yamazaki T., Kishimoto J., Ito C., Noda M., Odawara M., Terauchi Y., et al., Effect of pitavastatin on the incidence of diabetes in Japanese individuals with impaired glucose tolerance, presented at the 4th Annual European Association for the Study of Diabetes. *The J-PREDICT study*, 2011, 2: 134-40.

Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J, Casey D.E., Drazner M.H., et al., ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(16): 147-239.