

SKRIPSI
2020

**PERBEDAAN KADAR LDL KOLESTEROL PADA PASIEN DIABETES
MELITUS TIPE 2 DENGAN DAN TANPA HIPERTENSI
DI RSPTN UNIVERSITAS HASANUDDIN
PERIODE JANUARI–JUNI 2018**



AISYAH NURUL SALSABILA AZUZ

C011171508

Pembimbing:

Dr. dr. Husaini Umar, Sp.PD, K-EMD

***Diajukan untuk melengkapi salah satu syarat
menyelesaikan program studi Pendidikan Dokter***

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
2020**

**PERBEDAAN KADAR LDL KOLESTEROL PADA PASIEN DIABETES
MELITUS TIPE 2 DENGAN DAN TANPA HIPERTENSI DI RSPTN
UNIVERSITAS HASANUDDIN PERIODE JANUARI–JUNI 2018**

SKRIPSI

**Diajukan kepada Universitas Hasanuddin
Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat
Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran**

Aisyah Nurul Salsabila Azuz

C011171508

Pembimbing:

Dr. dr. Husaini Umar, Sp.PD, K-EMD

UNIVERSITAS HASANUDDIN

FAKULTAS KEDOKTERAN

MAKASSAR

2020

HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar akhir di *Private Care Center* Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo dengan judul:

**“PERBEDAAN KADAR LDL KOLESTEROL PADA PASIEN DIABETES MELITUS
TIPE 2 DENGAN DAN TANPA HIPERTENSI DI RSPTN UNIVERSITAS
HASANUDDIN PERIODE JANUARI—JUNI 2018”**

Hari, Tanggal : Kamis, 12 November 2020
Waktu : 13.00 - Selesai
Tempat : *Private Care Center* Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin
Sudirohusodo

Makassar, 12 November 2020



Dr. dr. Husaini Umar, Sp.PD, K-EMD
NIP. 19651201 199603 1 001



HALAMAN PENGESAHAN

SKRIPSI




PERBEDAAN KADAR LDL KOLESTEROL PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2
DENGAN DAN TANPA HIPERTENSI DI RSPTN UNIVERSITAS HASANUDDIN
PERIODE JANUARI-JUNI 2018

Disusun dan Diajukan Oleh

Aisyah Nurul Salsabila Azuz
C011171508

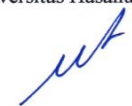
UNIVERSITAS HASANUDDIN
Menyetujui

Panitia Penguji

| No. | Nama Penguji | Jabatan | Tanda Tangan |
|-----|--|------------|---|
| 1. | Dr. dr. Husaini Umar, Sp.PD, K-EMD | Pembimbing |  |
| 2. | dr. Sudirman Katu, Sp.PD, K-PTI, FINASIM | Penguji I |  |
| 3. | dr. Pendrik Tandean, Sp.PD, KKV | Penguji II |  |

Mengetahui :

Wakil Dekan
Bidang Akademik, Riset & Inovasi
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin


Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
NIP 196711031998021001

Ketua Program Studi
Sarjana Kedokteran
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin


Dr. dr. Sitti Rafiah, M.Si
NIP 196805301997032001

DEPARTEMEN ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

2020

TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK

Judul Skripsi:

“PERBEDAAN KADAR LDL KOLESTEROL PADA PASIEN
DIABETES MELITUS TIPE 2 DENGAN DAN TANPA
HIPERTENSI DI RSPTN UNIVERSITAS HASANUDDIN
PERIODE JANUARI—JUNI 2018”

Makassar, 2 Desember 2020



Dr. dr. Husaini Umar, Sp.PD, K-EMD
NIP. 19651201 199603 1 001



HALAMAN PERNYATAAN ANTI PLAGIARISME

Dengan ini saya menyatakan bahwa seluruh skripsi ini adalah hasil karya saya. Apabila ada kutipan atau pemakaian dari hasil karya orang lain baik berupa tulisan, data, gambar, atau ilustrasi baik yang telah dipublikasi atau belum dipublikasi, telah direferensi sesuai dengan ketentuan akademis.

Saya menyadari plagiarisme adalah kejahatan akademik, dan melakukannya akan menyebabkan sanksi yang berat berupa pembatalan skripsi dan sanksi akademik yang lain.

Makassar, 2 Desember 2020



Aisyah Nurul Salsabila Azuz
C011171508

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas rahmat dan karunia-Nya sehingga skripsi dengan judul “Perbandingan Kadar LDL-Kolesterol pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 dengan dan tanpa Hipertensi di RSPTN Universitas Hasanuddin Periode Januari–Juni 2018” ini dapat diselesaikan tepat pada waktunya. Skripsi ini dibuat sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan studi pada program studi S1 di Jurusan Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Terima kasih sebesar-besarnya diucapkan kepada orang tua penulis yang senantiasa memberikan dukungan dan memanjatkan doa selama masa studi penulis. Penulis juga menyampaikan rasa hormat dan terima kasih kepada Dr. dr. Husaini Umar, Sp.PD, K-EMD selaku pembimbing yang telah banyak meluangkan waktu dan memberikan arahan, koreksi, dan bimbingan dalam penyusunan skripsi ini. Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada:

1. Kepala Rumah Sakit Universitas Hasanuddin Makassar dan staf
2. dr. Sudirman Katu, Sp.PD, K-PTI dan dr. Pendrik Tandean, Sp.PD, KKV selaku penguji yang telah bersedia menyediakan waktu untuk memberikan saran dan pendapat terkait perbaikan skripsi ini.
3. Pimpinan dan staf-staf Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar
4. Seluruh keluarga, teman-teman, dan dosen penulis yang telah memberikan dorongan dan bimbingan dalam menyelesaikan skripsi ini.
5. Semua pihak yang telah membantu dalam menyelesaikan skripsi ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu.

Penulis menyadari sebagai mahasiswa yang sedang menjalani proses pembelajaran bahwa dalam penulisan skripsi ini terdapat berbagai kekurangan. Oleh karena itu, penulis menerima saran dan kritik demi penyempurnaan dan perbaikan sehingga skripsi ini dapat memberikan manfaat pada bidang pendidikan dan penerapan di lapangan serta dikembangkan lebih lanjut.

Makassar, 2 Desember 2020

Penulis

SKRIPSI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
NOVEMBER 2020

Aisyah Nurul Salsabila Azuz

Dr. dr. Husaini Umar, Sp.PD, K-EMD

Perebedaan Kadar LDL Kolesterol pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 dengan dan Tanpa Hipertensi di RSPTN Universitas Hasanuddin Periode Januari–Juni 2018

ABSTRAK

Latar Belakang: Diabetes melitus tipe 2 adalah penyakit dengan prevalensi yang tinggi dan terus mengalami peningkatan, baik secara global maupun nasional. Penyebab utama morbiditas serta mortalitas pada pasien diabetes adalah penyakit kardiovaskular aterosklerotik, di mana penderita diabetes memiliki risiko untuk mengalami penyakit kardiovaskular yang lebih tinggi dibandingkan populasi pada umumnya. Hipertensi dan dislipidemia adalah kondisi komorbid yang sering ditemukan pada pasien diabetes, yang dapat semakin meningkatkan risiko terjadinya penyakit kardiovaskular aterosklerotik pada pasien diabetes.

Tujuan: Mengetahui perbedaan kadar LDL kolesterol pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan dan tanpa hipertensi di RSPTN Universitas Hasanuddin

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif analitik dengan menggunakan desain *cross-sectional*. Pengambilan sampel dilakukan dengan metode *purposive sampling* dengan mengambil data rekam medis 134 pasien diabetes melitus tipe 2, yang kemudian dibagi ke dalam dua kelompok berdasarkan status hipertensi dengan jumlah sampel pada masing-masing kelompok 67.

Hasil: Kadar LDL kolesterol pasien diabetes melitus tipe 2 dengan hipertensi ($139,28 \pm 32,3$ mg/dL) lebih tinggi dibandingkan pasien tanpa hipertensi ($126,48 \pm 34,5$ mg/dL), dengan perbedaan yang signifikan secara statistik ($p=0,028$)

Kesimpulan: Kadar LDL kolesterol pasien diabetes melitus tipe 2 dengan hipertensi lebih tinggi dibandingkan pasien diabetes melitus tipe 2 tanpa hipertensi.

Kata kunci: diabetes melitus tipe 2, dislipidemia, hipertensi, LDL

**UNDERGRADUATE THESIS
FACULTY OF MEDICINE
HASANUDDIN UNIVERSITY
NOVEMBER 2020**

Aisyah Nurul Salsabila Azuz

Dr. dr. Husaini Umar, Sp.PD, K-EMD

The Difference of LDL-Cholesterol Levels in Type 2 Diabetes Patients with and without Hypertension in Hasanuddin University Hospital from January–June 2018

ABSTRACT

Background: Type 2 diabetes is a disease with a high prevalence that continues to raise, both globally and nationally. The main cause of morbidity and mortality in patients with type 2 diabetes is atherosclerotic cardiovascular diseases, in which diabetic patients have a higher risk for developing compared to the general population. Hypertension and dyslipidemia are comorbidities that are often found in diabetes patients, which existence can further increase the risk for developing atherosclerotic cardiovascular diseases.

Objective: To find the difference in LDL cholesterol levels in type 2 diabetes patients with and without hypertension in Hasanuddin University Hospital.

Methods: This is a descriptive analytical study with a cross-sectional study design. Purposive sampling method was used, where the medical records of 134 type 2 diabetes patients were obtained and grouped into two based on their hypertensive status, with the number of patients in both groups being 67 each.

Results: The levels of LDL serum in hypertensive type 2 diabetes patients (139.28 ± 32.3 mg/dL) are higher than those without hypertension (126.48 ± 34.5 mg/dL), with a statistically significant difference ($p=0.028$).

Conclusion: The LDL cholesterol levels of hypertensive type 2 diabetes patients are higher than those without hypertension.

Keywords: type 2 diabetes, dyslipidemia, hypertension, LDL

DAFTAR ISI

| | |
|--|------|
| HALAMAN JUDUL | i |
| HALAMAN PENGESAHAN | ii |
| HALAMAN PERNYATAAN | v |
| KATA PENGANTAR | vi |
| ABSTRAK | viii |
| DAFTAR ISI | x |
| DAFTAR TABEL | xi |
| BAB 1 PENDAHULUAN | 1 |
| 1.1 Latar belakang | 1 |
| 1.2 Rumusan masalah | 3 |
| 1.3 Tujuan penelitian | 3 |
| 1.4 Manfaat penelitian | 4 |
| BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA | 5 |
| 2.1 Diabetes Melitus Tipe 2 | 5 |
| 2.2 Dislipidemia | 8 |
| 2.3 Hipertensi | 11 |
| 2.4 Hubungan DM Tipe 2, LDL-Kolesterol, dan Hipertensi | 15 |
| BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL HIPOTESIS PENELITIAN | 18 |
| 3.1 Kerangka teori | 18 |
| 3.2 Kerangka konsep | 18 |
| 3.3 Hipotesis penelitian | 19 |
| BAB 4 METODOLOGI PENELITIAN | 20 |
| 4.1 Desain penelitian | 20 |
| 4.2 Waktu dan lokasi penelitian | 20 |
| 4.3 Populasi dan sampel | 20 |
| 4.4 Variabel Penelitian | 21 |
| 4.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi | 21 |
| 4.6 Definisi Operasional | 22 |
| 4.7 Teknik Pengumpulan Data | 23 |

| | |
|--|-----------|
| 4.8 Analisis Data | 23 |
| 4.9 Alur Penelitian | 24 |
| 4.10 Etika Penelitian | 24 |
| BAB 5 HASIL PENELITIAN | 25 |
| 5.1 Distribusi Frekuensi Jenis Kelamin Pasien DM Tipe 2 dengan dan Tanpa Hipertensi | 25 |
| 5.2 Distribusi Frekuensi Usia Pasien DM Tipe 2 dengan dan Tanpa Hipertensi | 26 |
| 5.3 Distribusi Tekanan Darah Pasien DM Tipe 2 dengan dan Tanpa Hipertensi | 27 |
| 5.4 Distribusi Kadar LDL Kolesterol Pasien DM Tipe 2 dengan dan Tanpa Hipertensi | 29 |
| 5.5 Perbandingan Kadar LDL pada Pasien DM Tipe 2 dengan dan Tanpa Hipertensi | 29 |
| BAB 6 PEMBAHASAN | 31 |
| BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN | 38 |
| 7.1 Kesimpulan..... | 38 |
| 7.2 Saran | 38 |
| DAFTAR PUSTAKA | 39 |

DAFTAR TABEL

| | |
|--|----|
| Tabel 2.1. Klasifikasi hipertensi..... | 11 |
| Tabel 5.1. Distribusi Frekuensi Jenis Kelamin Pasien DM Tipe 2 dengan dan Tanpa Hipertensi | 26 |
| Tabel 5.2. Distribusi Frekuensi Usia Pasien DM Tipe 2 dengan dan Tanpa Hipertensi | 27 |
| Tabel 5.3 Distribusi Tekanan Darah Sistolik Pasien DM Tipe 2 dengan dan Tanpa Hipertensi | 28 |
| Tabel 5.4 Distribusi Tekanan Darah Diastolik Pasien DM Tipe 2 dengan dan Tanpa Hipertensi | 28 |
| Tabel 5.5 Distribusi Kadar LDL Kolesterol Pasien DM Tipe 2 dengan dan Tanpa Hipertensi | 29 |
| Tabel 5.6 Perbandingan Kadar LDL Kolesterol Pasien DM Tipe 2 dengan dan Tanpa Hipertensi | 29 |

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus adalah penyakit dengan prevalensi tinggi. Penderita diabetes di dunia diperkirakan mencapai 351,7 juta jiwa pada tahun 2019 (International Diabetes Federation, 2019). Di Indonesia sendiri, Riskesdas memperkirakan penderita diabetes mencapai 10,9 juta pada tahun 2018 (Kemenkes RI, 2018). Prevalensi diabetes, baik secara global maupun nasional, menunjukkan kecenderungan untuk terus meningkat, dengan perkiraan jumlah pasien 642 juta jiwa di seluruh dunia pada tahun 2040 oleh Organisasi Kesehatan Dunia (Kemenkes RI, 2018; WHO, 2016). Diabetes melitus tipe 2 adalah tipe diabetes yang paling sering ditemukan, diperkirakan merupakan 90% dari total kasus diabetes (International Diabetes Federation, 2017).

Penyebab utama morbiditas serta mortalitas pada pasien diabetes adalah penyakit kardiovaskular aterosklerotik (ADA, 2019). Penyakit kardiovaskular sendiri merupakan penyebab kematian nomor satu secara global (WHO, 2017). Penderita diabetes memiliki risiko penyakit kardiovaskular yang secara signifikan lebih tinggi, serta secara umum terjadi lebih dini dibandingkan populasi pada umumnya (International Diabetes Federation, 2017). Penilaian faktor risiko kardiovaskular pada pasien diabetes merupakan langkah preventif yang penting (ADA, 2019).

Hipertensi adalah kondisi yang sering ditemukan pada pasien diabetes. Hipertensi adalah faktor risiko yang kuat untuk penyakit kardiovaskular aterosklerotik, gagal jantung, serta komplikasi mikrovaskular. Berbagai studi telah menunjukkan bahwa terapi antihipertensif menurunkan angka kejadian penyakit-penyakit tersebut pada pasien diabetes. Dampak lebih signifikan didapatkan apabila beberapa faktor risiko berbeda diterapi secara simultan (De Boer et al., 2017).

Abnormalitas lipid adalah keadaan lain yang dapat ditemukan pada pasien diabetes. Salah satu abnormalitas lipid khas yang ditemukan pada pasien diabetes adalah perubahan LDL kolesterol, baik secara kualitatif maupun kuantitatif, yang semakin meningkatkan risiko terjadinya penyakit kardiovaskular aterogenik (ADA, 2019; Goldstein & Brown, 2015; D. L. Longo, 2015).

Terdapat beberapa mekanisme yang menghubungkan kejadian diabetes melitus tipe 2, hipertensi, serta peningkatan kadar LDL kolesterol. Kondisi ini dapat meningkatkan risiko terjadinya berbagai komplikasi serta penyakit yang memiliki angka mortalitas tinggi, di mana evaluasi serta terapi faktor risiko secara simultan dapat meningkatkan prognosis serta kualitas hidup pasien. Namun, beberapa penelitian yang menganalisis perbedaan profil lipid pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan dan tanpa hipertensi mendapatkan hasil yang berbeda-beda mengenai signifikansi perbedaan kadar LDL kolesterol pada kedua kelompok tersebut (Isezuo, Badung, & Omotoso, 2003; Noviyanti, Decroli, & Sastri, 2015; Wijanarko, Herawati, Agung, & Subawa, 2018; Wjiaya, 2010). Penelitian yang

dilakukan di wilayah yang sebelumnya belum memiliki data perlu dilakukan untuk menambah kelengkapan data serta bukti empirik mengenai hubungan kedua kondisi ini, mengingat kondisi tersebut memiliki peran penting dalam berbagai komplikasi pada diabetes.

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan di atas, peneliti ingin melakukan penelitian untuk mengetahui perbedaan kadar LDL kolesterol antara pasien diabetes tipe 2 dengan dan tanpa hipertensi di RSPTN Universitas Hasanuddin Periode Januari–Juni 2018.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan kadar LDL-Kolestrol pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan dan tanpa hipertensi di RSPTN Universitas Hasanuddin?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan kadar LDL-Kolestrol pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan hipertensi dan tanpa hipertensi di RSPTN Universitas Hasanuddin Periode Januari–Juni 2018.

1.3.2 Tujuan Khusus

- 1) Mengetahui rerata kadar LDL-Kolestrol pasien diabetes melitus tipe 2 di RSPTN Universitas Hasanuddin dengan hipertensi periode Januari–Juni 2018.

- 2) Mengetahui rerata kadar LDL kolesterol pasien diabetes melitus tipe 2 di RSPTN Universitas Hasanuddin tanpa hipertensi periode Januari–Juni 2018.
- 3) Mengetahui karakteristik jenis kelamin pasien diabetes melitus tipe 2 dengan dan tanpa hipertensi di RSPTN Universitas Hasanuddin periode Januari–Juni 2018.
- 4) Mengetahui karakteristik usia pasien diabetes melitus tipe 2 dengan dan tanpa hipertensi di RSPTN Universitas Hasanuddin periode Januari–Juni 2018.

1.4 Manfaat Penelitian

- 1) Penelitian ini diharapkan dapat memberikan bukti empiris mengenai perbedaan kadar LDL-Kolestrol pasien diabetes melitus tipe 2 dengan dan tanpa hipertensi
- 2) Menjadi pertimbangan serta referensi untuk penelitian lebih lanjut atau penelitian sejenis

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus Tipe 2

2.1.1 Definisi Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes melitus adalah kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi akibat kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya (PERKENI, 2015). Diabetes melitus tipe 2 adalah kelainan heterogen yang berujung pada defisiensi insulin relatif, di mana terdapat ketidaksesuaian antara produksi dan kebutuhan insulin. Secara klinis, pasien dengan diabetes melitus tipe 2 bervariasi, dapat memiliki resistensi insulin yang parah dan kelainan sekresi insulin minimal, hingga pasien dengan kelainan utama pada sekresi insulin (Gardner & Shobac, 2018).

2.1.2 Patomekanisme Diabetes Melitus Tipe 2

Resistensi insulin dan disfungsi sel beta pankreas adalah mekanisme utama yang mendasari terjadinya diabetes melitus tipe 2. Pada orang-orang dengan berat badan berlebih dan obesitas, terjadi gangguan fungsi insulin pada otot dan hati, yang menyebabkan sel beta pankreas mengeluarkan lebih banyak insulin ke dalam darah sebagai kompensasi. Kompensasi ini memungkinkan kadar glukosa darah tetap normal untuk sementara waktu. Ketika sel beta pankreas tidak dapat

mengimbangi peningkatan glukosa darah dengan menghasilkan insulin yang cukup, glukosa darah akan tetap meningkat. Hal ini kemudian menyebabkan terjadinya hiperglikemia kronik. Keadaan ini akan memperburuk resistensi insulin dan disfungsi sel beta pankreas. Ketika diagnosis DM tipe 2 ditegakkan, fungsi normal sel beta pankreas tersisa 50% (Decroli, 2019).

Dalam keadaan normal, kadar glukosa dalam darah yang meningkat akan merangsang pengeluaran hormon insulin oleh sel beta pankreas. Insulin kemudian berikatan dengan *Insulin Receptor Substrat* (ISR) yang merangsang proses penghantaran sinyal untuk sekresi GLUT-4. GLUT-4 bekerja sebagai transporter glukosa untuk masuk ke dalam sel. Ketika terjadi resistensi insulin, proses tersebut akan terganggu sehingga glukosa tetap berada di luar sel.

Resistensi insulin tidak hanya mengganggu pengaturan glukosa normal, namun juga berdampak pada beberapa organ dalam tubuh yang kemudian akan memperburuk hiperglikemia. Istilah *omnious octet* merujuk pada delapan organ yang berperan dalam patogenesis hiperglikemia. Organ-organ tersebut adalah otot, hepar, sel beta pankreas, jaringan adiposa, usus, sel alfa pankreas, ginjal, dan otak (DeFronzo, 2009).

2.1.3 Manifestasi Klinis Diabetes Melitus Tipe 2

Terdapat beberapa keluhan yang dapat ditemukan pada pasien diabetes. Keluhan klasik meliputi polyuria, polidipsia, polifagia, serta penurunan berat badan tanpa penyebab yang jelas. Keluhan lain yang juga dapat ditemukan pada pasien diabetes adalah lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulva pada wanita.

2.1.4 Kriteria Diagnostik Diabetes Melitus

Keberadaan gejala klinis DM tidak cukup untuk menegakkan diagnosis DM. Diagnosis DM dapat ditegakkan dengan melakukan pemeriksaan gula darah puasa, toleransi glukosa oral, atau HbA1c. Pemeriksaan yang dianjurkan adalah pemeriksaan enzimatik dengan sampel plasma darah vena (PERKENI, 2015).

Kriteria diagnosis DM berdasarkan PERKENI 2015 adalah:

1. Pemeriksaan glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dl. Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam; atau
2. Pemeriksaan glukosa plasma ≥ 200 mg/dl 2 jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram; atau
3. Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dl dengan keluhan klasik; atau

4. Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode terstandarisasi oleh *National Glycohaemoglobin Standardization Program* (NGSP).

2.2 Dislipidemia

2.2.1 Definisi Dislipidemia

Dislipidemia adalah istilah yang digunakan untuk mendeskripsikan abnormalitas lipid darah. Hiperlipidemia, hiperlipoproteinemia, dislipoproteinemia, dan hiperkolesterolemia adalah istilah-istilah yang digunakan untuk mendeskripsikan dislipidemia. Abnormalitas lipid darah meliputi peningkatan trigliserida dan LDL (*Low Density Lipoprotein*) kolesterol darah serta penurunan angka HDL (*High Density Lipoprotein*) kolesterol (Gabriel Khan, 2011).

2.2.2 LDL-Kolestrol

Low Density Lipoprotein, atau LDL, adalah lipoprotein yang memiliki fungsi utama meneruskan kolestrol ke jaringan ekstra hepatic dan memiliki afinitas spesifik yang tinggi, disebut reseptor LDL. LDL merupakan sumber utama kolesterol yang terikat dengan Apolipoprotein-B (Feingold & Grunfeld, 2018).

LDL telah terbukti sebagai lipoprotein aterogenik primer dan penurunan kadar LDL kolesterol, utamanya dengan pemberian statin,

telah jelas dibuktikan sebagai strategi yang efektif dalam pencegahan terjadinya penyakit kardiovaskular aterosklerotik (Goldstein & Brown, 2015).

Kadar LDL kolesterol normal bervariasi bergantung pada usia serta faktor risiko penyakit kardiovaskular (ACC/AHA, 2018). Kadar optimal LDL kolesterol adalah < 100 mg/dL (NCEP, 2001).

2.2.3 Dislipidemia pada Diabetes

Dislipidemia adalah gangguan profil lipid yang dicirikan dengan peningkatan kadar trigliserida dan LDL kolesterol serta penurunan kadar HDL kolesterol. Pada pasien diabetes, terdapat beberapa kelainan lipid yang dapat ditemukan. Sering terjadi peningkatan kadar trigliserida serta penurunan kadar HDL kolesterol. Namun, pemberian terapi farmakologi yang menargetkan penurunan kedua fraksi lipid tersebut tidak menunjukkan hasil yang signifikan dalam penurunan risiko penyakit kardiovaskular aterosklerotik (ADA, 2019).

Adanya perubahan profil lipid pada pasien diabetes melitus tipe 2 dipengaruhi oleh beberapa mekanisme, salah satunya adalah gangguan pada produksi maupun kerja insulin. Insulin adalah hormon yang berperan penting dalam regulasi metabolisme lipid. Insulin berperan dalam klirens LDL dengan meningkatkan ekspresi dan aktivitas reseptor LDL. Pada keadaan resistensi insulin, terjadi

penurunan katabolisme LDL, yang menyebabkan waktu edar LDL di plasma lebih lama. Selain itu, pada jaringan adiposa, insulin memiliki efek antilipolitik dengan menghambat enzim lipase yang sensitif hormon. Karena itu, insulin merangsang penyimpanan trigliserida di adiposit (Vergès, 2015). Pada keadaan resistensi insulin, terjadi gangguan dalam supresi lipolisis (Laakso & Kuusisto, 2014). Hipertrigliseridemia yang terjadi akibat resistensi insulin menstimulasi *Cholesterylester Transfer Protein* (CETP), menyebabkan pembentukan partikel-partikel LDL yang kecil dan padat (sdLDL). Afinitas sdLDL terhadap reseptor LDL di hepar lebih rendah dibandingkan LDL biasa, sehingga terjadi penurunan klirens sdLDL dari sirkulasi. Akibatnya, sdLDL berpotensi bersifat lebih aterogenik akibat durasi edar yang lebih lama di sirkulasi. sdLDL juga diduga lebih mudah memasuki dinding arteri dan lebih rentan mengalami oksidasi, yang menyebabkan peningkatan *uptake* oleh makrofag dan pembentukan *foam cells* (Taskinen & Borén, 2015; Vergès, 2015).

Keadaan hiperglikemia juga menyebabkan gangguan pada LDL kolesterol, di mana terjadi peningkatan glikosilasi LDL pada pasien diabetes melitus tipe 2. Modifikasi lipoprotein lain yang ditemukan pada pasien diabetes melitus tipe 2 adalah peningkatan oksidasi LDL. Pasien dengan DM tipe 2 ditemukan memiliki peningkatan oksidabilitas LDL dan memiliki peningkatan jumlah LDL teroksidasi pada plasma.

LDL yang teroksidasi memiliki afinitas yang berkurang untuk reseptor LDL (Vergès, 2015). Stres oksidatif serta inflamasi subklinis yang dapat diperberat oleh jaringan adiposa juga memiliki peran dalam patomekanisme DM tipe 2. Inflamasi subklinis kronik ditemukan berkaitan dengan terjadinya resistensi insulin, sementara stres oksidatif dapat lebih lanjut menyebabkan kerusakan pada sel β pankreas yang ditemukan rentan terhadap kerusakan akibat stres oksidatif serta memiliki kapasitas enzim antioksidan yang rendah (Rehman & Akash, 2016, 2017)

Pada pasien diabetes melitus, *guideline American Diabetes Association (ADA) 2019* tidak lagi menyarankan angka minimal untuk kadar LDL kolesterol, namun menyamakan kadar LDL kolesterol ≥ 100 mg/dl sebagai faktor risiko major dalam pertimbangan pemberian terapi statin. Untuk pasien diabetes berusia di atas 40 tahun dengan penyakit kardiovaskular aterogenik, disarankan penambahan obat apabila kadar LDL masih mencapai 70 mg/dl atau lebih setelah pemberian terapi statin (ADA, 2019).

2.3 Hipertensi

2.3.1 Definisi Hipertensi

Hipertensi adalah kondisi di mana terjadi peningkatan tekanan darah yang persisten, dengan tekanan darah sistolik berada di atas 140

mmHg atau tekanan darah diastolik berada di atas 90 mmHg, atau mendapatkan terapi dengan indikasi penurunan tekanan darah (Lloyd-Jones, 2018).

2.3.2 Klasifikasi Hipertensi

The Seventh Joint National Committee (JNC VII) mengklasifikasikan tekanan darah pada orang dewasa menjadi kelompok normal, prehipertensi, hipertensi derajat 1, dan hipertensi derajat 2 (Chobanian et al., 2003).

Tabel 2.1. Klasifikasi hipertensi

| Klasifikasi | Tekanan darah sistolik (mmHg) | Tekanan darah diastolik (mmHg) |
|----------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| Normal | < 120 dan | < 80 |
| Prehipertensi | 120-139 atau | 80-89 |
| Hipertensi derajat 1 | 140-159 atau | 90-99 |
| Hipertensi derajat 2 | ≥ 160 | ≥ 100 |

2.3.3 Hipertensi pada Diabetes Melitus

Hipertensi adalah kondisi yang sering ditemukan pada pasien diabetes melitus. Hipertensi adalah faktor risiko yang kuat untuk penyakit kardiovaskular aterosklerotik, gagal jantung, serta komplikasi mikrovaskular. Berbagai studi telah menunjukkan bahwa terapi

antihipertensif menurunkan angka kejadian penyakit kardiovaskular aterosklerotik, gagal jantung, serta komplikasi mikrovaskular pada pasien diabetes. Dampak lebih signifikan didapatkan apabila beberapa faktor risiko berbeda diterapi secara simultan (De Boer et al., 2017).

Tingginya frekuensi komorbiditas hipertensi pada pasien DM tipe 2 dipengaruhi oleh beberapa mekanisme. Salah satunya adalah efek insulin yang kompleks pada pembuluh darah. Insulin memiliki efek vasoprotektif yang dimediasi oleh aktivasi sintase nitrit oksida endotel (eNOS) melalui jalur phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B (PI3K/Akt) (Libianto, Batu, MacIsaac, Cooper, & Ekinci, 2018; Nevelsteen et al., 2013; Ormazabal et al., 2018). Selain itu, insulin juga memiliki efek proliferasi dan pertumbuhan pada sel-sel pembuluh darah, yang dimediasi oleh jalur jalur *mitogen-activated protein kinase* (MAPK). Pada sel-sel endotel, aktivasi jalur ini juga ditemukan berhubungan dengan peningkatan ekspresi endothelin-1 (ET1), yang merupakan vasokonstriktor dan mitogen yang poten, serta pada ekspresi molekul-molekul adhesi proinflamasi seperti ICAM-1 (Barrett & Liu, 2013; Libianto et al., 2018; Tousoulis, Kampoli, & Stefanadis, 2011). Resistensi insulin menyebabkan disfungsi sel endotel dengan menurunkan produksi nitrit oksida sel-sel endotel, serta meningkatkan pelepasan faktor prokoagulan yang menyebabkan agregasi platelet. Dalam keadaan resistensi insulin, terjadi gangguan pada jalur PI3K,

namun jalur MAPK tetap intak, yang menyebabkan disfungsi endotel dan meningkatkan risiko aterosklerosis (Engin & Engin, 2017; Sena, Pereira, & Seica, 2013; Zhou, Schulman, & Zeng, 2012).

Kondisi hiperinsulinemia yang terjadi pada awal perjalanan penyakit diabetes melitus tipe 2 sebagai respon terhadap gula darah yang tinggi akibat resistensi insulin juga memiliki beberapa efek yang dapat menyebabkan hipertensi. Hiperinsulinemia dapat menyebabkan peningkatan aktivitas saraf simpatis yang meningkatkan tekanan darah dengan vasokonstriksi (Libianto et al., 2018; Ohishi, 2018). Keadaan hiperinsulinemia juga dapat mengaktivasi jalur MAPK, menyebabkan peningkatan tekanan darah (Ormazabal et al., 2018). Sementara itu, keadaan hiperglikemia yang terjadi pada pasien DM tipe 2 ditemukan meningkatkan transkripsi angiotensin, ACE, dan Angiotensin II, yang memiliki efek vasokonstriktor melalui sistem renin angiotensin aldosteron (RAA) (Ohishi, 2018; Sena et al., 2013).

Target tekanan darah bagi pasien diabetes melitus yang disarankan oleh JNC VIII serta ADA 2017 adalah $\leq 140/90$ mmHg (De Boer et al., 2017; PA, Oparil, BL, & AI, 2014).

2.4 Hubungan DM, LDL, dan Hipertensi

Pada pasien diabetes, sering ditemukan adanya hipertensi serta gangguan profil lipid (ADA, 2019). Keadaan komorbid ini telah jelas didapatkan dari berbagai studi deskriptif serta epidemiologi (International Diabetes Federation, 2017). Hubungan antara diabetes melitus tipe 2, hipertensi, serta gangguan lipid di mana salah satunya adalah peningkatan kadar LDL-Kolesterol didasari oleh berbagai mekanisme.

Beberapa faktor risiko yang sama, baik internal maupun eksternal, dapat menyebabkan terjadinya diabetes melitus tipe 2, hipertensi, dan dislipidemia, sehingga koeksistensi kondisi-kondisi tersebut sering ditemukan. Faktor risiko internal meliputi latar belakang genetik dan faktor hormonal, dan faktor risiko eksternal meliputi gaya hidup, aktivitas fisik, dan konsumsi makanan (Zafar, Khaliq, Ahmad, Manzoor, & Lone, 2018). Selain itu, terdapat beberapa mekanisme patofisiologi yang berhubungan dengan ketiga kondisi tersebut, seperti resistensi insulin dan hiperinsulinemia. Hiperinsulinemia akibat resistensi insulin dapat menyebabkan retensi natrium di tubulus ginjal, sehingga dapat berkontribusi dalam terjadinya hipertensi. Selain itu, terjadi pula aktivasi saraf simpatis yang memainkan peran dalam terjadinya hipertensi pada pasien diabetes (D. L. Longo, 2015). Resistensi insulin dapat menyebabkan peningkatan produksi VLDL di hepar, yang kemudian menyebabkan gangguan lipid (Chapman & Sposito, 2008; Hirano, 2018).

Perubahan yang terjadi pada lipoprotein kemudian dapat lebih lanjut berkontribusi dalam beberapa proses patofisiologi yang menyebabkan terjadinya hipertensi pada pasien diabetes melitus tipe 2. Partikel LDL kolesterol yang kecil dan padat (sdLDL) memiliki potensi untuk berifat lebih aterogenik. Partikel-partikel ini lebih mudah mengalami glikasi dan oksidasi dibandingkan partikel-partikel LDL yang lebih besar. Selain itu, mereka tampak memiliki afinitas yang lebih tinggi terhadap proteoglikan intima, yang dapat menyebabkan mereka lebih mungkin untuk melakukan penetrasi ke dinding arteri (Vergès, 2015).

Kondisi lain yang terjadi pada DM tipe 2 adalah peningkatan stres oksidatif, yang memiliki peran dalam proses patofisiologi DM tipe 2 dan dapat lebih lanjut meningkat akibat hiperglikemia (Aouacheri, Saka, Krim, Messaadia, & Maldi, 2015; Rehman & Akash, 2017). Hal ini, ditambah dengan bertambahnya jumlah sdLDL yang bersifat lebih mudah teroksidasi, kemudian menyebabkan peningkatan LDL teroksidasi. LDL yang teroksidasi dapat menghambat pelepasan nitrit oksida (NO) oleh sel-sel endotel, menyebabkan disfungsi endotel (Engin & Engin, 2017; Filippatos, Tsimihodimos, Pappa, & Elisaf, 2017). Disfungsi endotel juga dapat disebabkan dan diperberat oleh spesies oksigen reaktif secara langsung maupun sebagai akibat hiperglikemia (Laakso & Kuusisto, 2014; Lastra, Syed, Kurukulasuriya, Manrique, & Sowers, 2014; Srivastava et al., 2019). Adanya disfungsi endotel yang menyebabkan terganggunya vasodilatasi menyebabkan peningkatan tekanan darah (Ohishi, 2018). Selain itu, inflamasi subklinis kronis juga merupakan proses patologik penting yang terjadi pada diabetes melitus tipe

2. Inflamasi subklinis kronik dapat meningkatkan stres oksidatif melalui peningkatan spesies oksigen reaktif (ROS), serta dapat berkontribusi dalam terjadinya disfungsi endotel (Oishi et al., 2018). Mekanisme lain yang melatarbelakangi efek LDL dalam peningkatan tekanan darah adalah melalui reseptor angiotensin 2 tipe 1 (AT1). LDL ditemukan dapat menyebabkan peningkatan ekspresi reseptor AT1 pada sel-sel otot polos pembuluh darah, yang kemudian menyebabkan disfungsi endotel melalui peningkatan produksi ROS (Qin et al., 2018; Santilli, D'Ardes, & Davi, 2015; Strehlow, Wassmann, Bohm, & Nickenig, 2000).

3.3 Hipotesis Penelitian

3.3.1 Hipotesis Alternative (H_a)

Terdapat perbedaan kadar LDL Kolesterol pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan hipertensi dibandingkan pasien diabetes melitus tipe 2 tanpa hipertensi.

3.3.2 Hipotesis Null (H_0)

Tidak terdapat perbedaan kadar LDL Kolesterol pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan hipertensi dibandingkan pasien diabetes melitus tipe 2 tanpa hipertensi.